

28 de Março de 2018

Assunto: Utilização de canábis para fins medicinais, PJI n.º 726/XIII (3.ª) - BE e PJI n.º 727/XIII (3.ª)

Redatora: Maria Teresa Burnay Summavielle, Licenciada em Bioquímica pela Universidade do Porto, Doutorada em Ciências Biomédicas pela Universidade do Porto, Investigadora Principal do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3S), Diretora do Grupo de Investigação em Biologia da Adição, e Professora Adjunta Convidada da Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto (ESS-PP)

O termo canábis refere-se, por legislação internacional¹, a todas as espécies da planta da canábis, incluindo *Cannabis indica*, *Cannabis sativa* e qualquer outra espécie que venha a ser identificada. Esta definição é relevante por determinar à partida, que o termo “canábis” engloba um conjunto de variantes da planta que apresentam diferenças de composição substanciais. Na composição desta planta destaca-se a presença de cerca de 100 alcaloides específicos, conhecidos no seu conjunto como canabinóides. Dentro deste grupo de substâncias, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) assumiu desde há muito protagonismo pelas suas propriedades psicoativas. Mais recentemente, um outro canabinóide, o canabidiol (CBD) tem também suscitado grande interesse pelas suas características neuroprotetoras. Estas substâncias agem no organismo humano por interação com os chamados receptores canabinóides (receptores CB1 e CB2), substituindo-se aos ligandos naturais destes receptores, ou seja, aos canabinóides endógenos ou endocanabinóides (anandamida e 2-araquidonoilglicerol). Os receptores do tipo CB1 encontram-se tipicamente no sistema nervoso central (SNC) e a sua ação está envolvida na regulação da plasticidade sináptica e resposta a alterações da homeostasia por estímulos endógenos ou exógenos à atividade cerebral³. Os receptores do tipo CB2 parecem ser particularmente importantes em células no sistema imune, quer periféricamente, quer nas células imunes residentes no SNC, e têm sido associados à regulação da inflamação e neuroinflamação². A ação dos canabinóides (endógenos ou não) no receptor CB1 está intimamente associada à regulação da libertação de neurotransmissores, principalmente de GABA (o principal neurotransmissor inibitório) e glutamato (o principal neurotransmissor excitatório), mas agindo também, de modo indireto, na libertação de outros neurotransmissores altamente relevantes na função cerebral, tal como a dopamina, serotonina e a noradrenalina³. O THC é um agonista parcial dos receptores CB1 com propriedades psicoativas. A sua ação sobre estes receptores é complexa e depende quer da concentração dos próprios receptores quer da quantidade de THC disponível, quer ainda da presença de outros compostos que possam competir com o THC. Nesta interação há 3 factores que interessa destacar na discussão da propriedades terapêuticas dos canabinóides:

- 1) A regulação da libertação de neurotransmissores pode, de um modo geral, ser descrita por uma curva um “U” invertido, significando que para cada neurotransmissor existe um

intervalo de valores de libertação considerado ótimo e que níveis de libertação a baixo ou acima desse intervalo são disfuncionais. Isto é particularmente importante porque mostra que à partida um efeito de uma determinada substância, numa determinada dose, sobre um determinado sistema cerebral não será igual num indivíduo saudável ou num indivíduo que sofre de algum tipo de patologia ou disfunção. Ou seja, uma dose de THC que num indivíduo dito normal pode ter um efeito psicoativo (como o procurado para fins recreativos), pode ser uma dose terapêutica para outro indivíduo.

- 2) A exposição repetida a agonistas/antagonistas dos diferentes tipos de receptores de neurotransmissores modifica o seu padrão de distribuição e concentração nas diferentes regiões cerebrais. Consequentemente, os efeitos iniciais (ou agudos) da exposição a uma substância como o THC são diferentes dos efeitos da exposição repetida (ou crónica), e o seu uso terapêutico requer revisão frequente das doses adequadas a cada caso.
- 3) No período da adolescência o cérebro sofre uma reformatação de parte dos seus circuitos. Durante este período o SNC é particularmente sensível à exposição a substâncias capazes de interferir na comunicação/sinalização neuronal. Os receptores do tipo CB1 têm um papel central na sinalização que regula a formação de novas ligações entre neurónios nesta fase de desenvolvimento, tendo-se verificado que a ativação repetida destes receptores (como, por exemplo, na exposição repetida a THC) pode resultar em alterações persistentes da função cognitiva⁴. O uso de agonistas CB1 na adolescência deve portanto ser considerado apenas em situações excepcionais em que o benefício ultrapasse claramente o risco associado.

A presença de receptores do tipo CB2 em células do sistema imune justifica o interesse que estes receptores têm colhido como alvos potenciais em terapias anti-inflamatórias. Os resultados de múltiplos estudos *in vivo* e *in vitro* consubstanciam esta expectativa, mas os mecanismos celulares e moleculares envolvidos não são ainda claros², o que dificulta a sua aplicação terapêutica em patologias de natureza inflamatória, no entanto esta parece ser uma via relevante no uso medicinal de canabinóides.

Os projetos Lei Utilização para utilização de canábis para fins medicinais apresentados pelos BE e PAN (PJL n.º 726/XIII e PJL n.º 727/XIII) defendem a criação de um quadro legal para a prescrição, dispensa e cultivo para uso pessoal da planta, substâncias e preparações de canábis para fins medicinais, defendendo existir já suficiente evidência científica justificativa deste propósito. Sobre estes projetos Lei cabe fazer os seguintes esclarecimentos:

- 1) Apesar do elevado número de estudos científicos sobre os efeitos da utilização de canabinóides, este referem-se na sua grande maioria aos efeitos do uso recreativo. Uma meta-análise recente, publicado pela conceituada publicação científica JAMA (Journal of the American Medical Association), analisou 28 bases de dados e verificou existirem cerca de 500 ensaios clínicos publicados sobre o uso medicinal de canabinóides nas seguintes patologias/condições: náusea e vômito associados a quimioterapia, estimulação do apetite em HIV/SIDA, dor neuropática, espasticidade na esclerose múltipla ou paraplegia, perturbações depressivas, de ansiedade e sono, psicose, glaucoma, e síndrome de Tourette⁵.

Desses, 79 obedeciam a critérios de validade pré-definidos e foram incluídos na referida meta-análise (totalizando 6462 participantes), abarcando extractos de canábis, análogos sintéticos do THC (dronabinol, levonantradol, nabilone), nabiximols (Sativex®), CBD e THC, comparados a placebo ou outro princípio ativo. Comparativamente com placebo, os diferentes canabinóides testados mostraram a existência de evidência moderada para benefício na dor neuropática e na dor associada a doença oncológica (28 estudos em dor, 2454 participantes). Mostraram também evidência moderada na espasticidade na esclerose múltipla (14 estudos, 2280 participantes). De mais baixa qualidade foi a evidência para o benefício verificado na náusea e vômito associados à quimioterapia (28 estudos, 1772 participantes), regulação do ciclo de sono (5 estudos, 54 participantes), aumento do apetite no HIV (4 estudos, 255 participantes) e síndrome de Tourette (2 estudos, 36 participantes). Para perturbações de ansiedade a qualidade da evidência obtida foi ainda mais baixa. Não se verificou evidência de benefício na depressão, psicose e glaucoma⁵. De modo geral os canabinóides obtidos da planta da canábis (THC ou CBD) mostraram ser mais eficientes que os seus análogos sintéticos⁵. Apenas dois destes estudos avaliaram o efeito de extratos padronizados da planta da canábis comparativamente com canabinóides isolados^{6, 7}, concluindo ambos não haver diferença quer nos efeitos positivos sobre a neuropatia, quer nos efeitos colaterais associados. A mesma conclusão é também apresentada numa recente revisão encomendada pela National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM)⁸.

- 2) Relativamente aos efeitos adversos associados foi possível categorizá-los em graves ou outros⁵. Os efeitos colaterais mais comuns incluem desorientação (5,4%), tontura (5,1%), euforia (4,1%), confusão (4,0%), boca seca (3,5%), sonolência (2,8%), alterações na coordenação motora e equilíbrio (2,2%), astenia (2,0%), fadiga (2,0%), ansiedade (2,0%), náusea (1,7%). Os efeitos adversos considerados mais preocupantes incluíram alucinações (2,2%), paranoia (2,1%), psicose (1,1%) e convulsões (0,9%)⁵. Estes efeitos são na sua maioria de natureza transitória.
- 3) As vias de administração possíveis para prescrição medicinal (cápsulas orais, vaporização, spray oral, e administração intramuscular) não devem incluir de modo algum a forma fumada, excluindo assim os riscos associados à combustão dos extractos.
- 4) Não deve o uso terapêutico da planta da canábis ser confundido com o uso recreativo. A motivação, doses utilizadas e condição fisiológica dos doentes são diferentes das associadas ao uso recreativo, sendo por essa razão o potencial aditivo do uso terapêutico muito inferior. Por outro lado, a frequente desvirtuação desta diferença a que se tem assistido ao longo do debate público e na Comissão de Saúde, não tem permitido a separação clara dos dois tipos de uso/risco, podendo contribuir para baixar a percepção de risco associada ao uso recreativo (efeito perverso e claramente indesejável).



Em resumo, em função do preço elevado e não comparticipação da medicação já aprovada pelo INFARMED, não parece poder ser esta a única solução disponibilizada a quem dela necessite para fins terapêuticos (como se pode verificar pelo número de prescrições praticamente inexistente à data deste parecer). **Considerando os dados a cima expostos relativamente à eficácia da utilização de extractos padronizados da planta da canábis e os seus possíveis efeitos adversos, e considerando ainda as decisões tomadas por outros países igualmente preocupados com esta questão⁹, parece ser segura a sua utilização para uso medicinal, dentro do desejado enquadramento legal.** Esta medida permitirá a prescrição clínica e dispensa em farmácia de extractos com percentagens pré-determinadas e bem controladas a preços¹⁰ compatíveis com a capacidade financeira da generalidade dos doentes. Pelo contrário, a possibilidade de auto-cultivo (também previstas nos projetos Lei em discussão) não garante de modo algum a segurança do doente, quer pela incerteza na percentagem dos diferentes componentes presentes em cada planta, quer pelas múltiplas possibilidades de contaminação, não devendo assim ser considerada.

T. Summavielle

Teresa Summavielle

(Investigadora Principal no I3S-IBMC)

Nota final: A autora deste parecer declara não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao seu conteúdo.

1. Nations U. The International Drug Control Conventions: Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. *United Nations Office on Drugs and Crime*. United Nations, 2013.
2. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M and Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2016; 73: 4449-70.
3. Lu HC and Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological psychiatry*. 2016; 79: 516-25.
4. Cass DK, Flores-Barrera E, Thomases DR, Vital WF, Caballero A and Tseng KY. CB1 cannabinoid receptor stimulation during adolescence impairs the maturation of GABA function in the adult rat prefrontal cortex. *Molecular psychiatry*. 2014; 19: 536-43.
5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2015; 313: 2456-73.
6. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007; 68: 515-21.
7. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of internal medicine*. 2003; 139: 258-66.

INSTITUTO
DE INVESTIGAÇÃO
E INOVAÇÃO
EM SAÚDE
UNIVERSIDADE
DO PORTO

Rua Alfredo Allen, 208
4200-135 Porto
Portugal
+351 220 408 800
info@i3s.up.pt
www.i3s.up.pt



8. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *European journal of internal medicine*. 2018; 49: 7-11.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis Legislation in Europe: an overview. Publication Office of the European Union, Luxembourg, 2017.
10. Deloitte, Department of Health – Office of Drug Control. Modelling the cost of Medicinal Cannabis. 2016, p. 42.

**INSTITUTO
DE INVESTIGAÇÃO
E INOVAÇÃO
EM SAÚDE**
UNIVERSIDADE
DO PORTO

Rua Alfredo Allen, 208
4200-135 Porto
Portugal
+351 220 408 800
info@i3s.up.pt
www.i3s.up.pt