



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mário Ricardo Alves Fonseca

Relatórios de Estágio e monografia intitulada “Canábis Medicinal e as suas potencialidades na terapêutica da Dor Neuropática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Cátia Augusto, do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mário Ricardo Alves Fonseca

Relatórios de Estágio e monografia intitulada “Canábis Medicinal e as suas potencialidades na terapêutica da Dor Neuropática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Cátia Augusto, do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, Mário Ricardo Alves Fonseca, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017251255, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Canábis medicinal e as suas potencialidades na terapêutica da dor neuropática” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 06 de setembro 2022.

Mário Ricardo Alves Fonseca

(Mário Ricardo Alves Fonseca)

Agradecimentos

A todos os familiares e amigos que me acompanharam ao longo desta longa jornada de 5 anos

Ao Dr. João Maia e a toda a equipa da Farmácia Machado pelos conhecimentos transmitidos e amizade

À Dra. Cátia Augusto e a toda a equipa do departamento de Investigação e Desenvolvimento dos Laboratórios Basi pela oportunidade e profissionalismo

Ao Professor Doutor Carlos Cavaleiro por toda a disponibilidade e apoio na redação da monografia

A Coimbra, uma cidade muito especial

A todos vocês, muito obrigado

Índice

PARTE I- Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de abreviaturas	7
I. Introdução	8
II. Laboratórios Basi	9
III. Análise SWOT	9
A. Pontos fortes	9
1. Integração na equipa técnica	9
2. Formação inicial interna	10
3. Estágio multifacetado	10
4. Formação académica	11
B. Pontos Fracos	11
1. Tempo de estágio	11
2. Inexperiência e complexidade do HPLC	11
C. Oportunidades	12
1. Componente prática laboratorial	12
2. Contacto com a indústria farmacêutica	12
3. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos	13
4. Auditoria	13
D. Ameaças	14
1. Reduzida presença de farmacêuticos no setor	14
IV. Considerações finais	15
Referências Bibliográficas	16

PARTE II- Relatório de Estágio em Farmácia comunitária

Lista de Abreviaturas	18
I. Introdução	19
II. Análise SWOT	20
A. Pontos Fortes	20
1. Localização	20
2. Equipa da farmácia Machado	20
3. Diversidade de tarefas	20
4. Protocolos	21
B. Pontos Fracos	21
1. Pouco contacto com o novo módulo de atendimento Sifarma®	21
2. Preparação de Manipulados	22

C. Oportunidades	22
I. Formações	22
D. Ameaças.....	22
1. Medicamentos esgotados.....	22
2. Locais de venda de MNSRM.....	23
3. Receitas Manuais	24
III. Casos clínicos.....	25
IV. Considerações finais	28
Referências bibliográficas.....	29

PARTE III- Monografia “Canábis Medicinal e as suas potencialidades na terapêutica da Dor Neuropática”

Resumo.....	31
Abstract.....	32
Lista de abreviaturas.....	33
I. Introdução	34
II. Sistema endocanabinóide.....	35
A. Endocanabinoides	35
B. Recetores endocanabinoides	36
C. Mecanismo endocanabinoide na nociceção.....	37
III. <i>Cannabis Sativa</i> L.....	38
A. Descrição morfológica	38
B. Classificação sistemática	39
C. Subespécies e as suas origens.....	39
D. Toxicidade.....	40
E. Constituintes	41
1. Canabinoides.....	41
2. Terpenoides	45
3. Óleo de sementes.....	49
F. Preparações medicinais.....	49
IV. Dor Neuropática	51
A. Etiologia e causas.....	52
B. Mecanismos da Dor Neuropática.....	53
C. Terapêuticas convencionais	55
D. Canábis e canabinoides na Dor Neuropática	57
V. Conclusão	60
Referências bibliográficas.....	61
Anexo.....	67

PARTE I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Laboratórios Basi

Sob orientação da Dra. Cátia Augusto

Lista de abreviaturas

HPLC- *High performance liquid chromatography*

ID- Investigação e desenvolvimento

IJM- Unidade de produção de injetáveis

LB- Laboratórios Basi

LFQ- Laboratório físico-químico

LSM- Unidade de produção de líquidos e semisólidos

MICF- Mestrado integrado em ciências farmacêuticas

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

Com o aproximar da conclusão do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é nos proposto um novo desafio, o estágio curricular. Aqui é onde temos a oportunidade de aplicar os conhecimentos desenvolvidos ao longo dos 5 anos de estudo e demonstrá-los a uma componente mais prática e profissional. Permitindo a aquisição de competências e ensinamentos em situação real laboral que se tornam de extrema importância para uma futura e mais facilitada adaptação ao mercado de trabalho.

O farmacêutico, como profissional de saúde especialista do medicamento, está envolvido em todas as etapas do seu circuito desde a investigação, ao desenvolvimento, produção, controlo, distribuição e dispensa¹. Assim o farmacêutico não se limita só à farmácia de oficina, mas sim a uma panóplia de cargos que podem ser desempenhados pelo mesmo, como: a farmácia hospitalar, análises clínicas, indústria farmacêutica (controlo de qualidade, assuntos regulamentares, investigação e desenvolvimento...) e até mesmo no âmbito da farmacovigilância.

O curso, para além da obrigatoriedade de estágio em farmácia de oficina, oferece-nos a oportunidade de estágio em outras áreas relacionadas com o medicamento, como é o caso da indústria farmacêutica. Tornando-se esta, a vertente, por mim escolhida para complementar a minha formação farmacêutica e académica. Posto isto, a minha escolha recaiu no departamento de investigação e desenvolvimento dos Laboratórios Basi (LB), situado em Mortágua, sob orientação da Dra. Cátia Augusto, iniciado a 10 de janeiro de 2022 com conclusão a 31 de março de 2022.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), traduzindo, (pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e fraquezas) dividido, portanto em quatro partes. Em que será realizada uma análise crítica interna sobre os fatores que influenciaram positivamente e negativamente o decorrer do estágio. Uma análise externa em que serão relatadas possíveis oportunidades que tornaram o estágio mais enriquecedor e possíveis ameaças que poderão ter sido um entrave o mesmo.

II. Laboratórios Basi

Os LB são uma empresa farmacêutica nacional presente em mais de 60 países, com uma representação maioritária na europa e áfrica, já com alguma história, fundados em 1956, inicialmente em Coimbra. As suas instalações transitaram para a zona industrial de Mortágua em 2012, onde tiveram a capacidade de se expandir e construir a unidade de fabrico e desenvolvimento de líquidos orais e pastosos, unidade “LSM”. Continuaram o seu crescimento a níveis financeiros e de reputação de mercado o que culminou com a construção de uma nova unidade de injetáveis para a produção de soluções parenterais de grande e pequeno volume, unidade “IJM”, arrancando o seu funcionamento em 2019².

Os LB estão integrados no grupo FHC assim como a Empifarma (distribuição farmacêutica), Overpharma (comercialização de produtos médicos), Phagecon (serviços de consultoria e farmacovigilância) e a Zeone-informática.³ Na sua atividade, procuram ir de encontro aos seus 5 valores estabelecidos: a coragem, a confiança, a ética, a agilidade e a inovação.

O local onde o meu estágio decorreu foi na unidade LSM onde estão presentes quer o departamento do controlo de qualidade quer o de investigação e desenvolvimento (ID). No ID, tive a oportunidade de integrar a equipa do desenvolvimento de método e validação analítica que exerce uma função preponderante no desenvolvimento farmacêutico, aplicando metodologia analítica presente nas farmacopeias ou desenvolvendo novas metodologias de forma a se obterem resultados confiáveis e reprodutíveis. O maior número de novas metodologias é realizado por HPLC “cromatografia líquida de alta eficiência”.

III. Análise SWOT

A. Pontos fortes

I. Integração na equipa técnica

No primeiro dia de estágio fui acolhido por um elemento dos recursos humanos que me fez uma breve apresentação geral sobre o grupo FHC, detalhando os seus associados, com destaque, claro para os LB. Falaram me um pouco sobre a sua história, os principais produtos produzidos, as várias unidades de fabrico, etc. Foram me apresentadas áreas de interesse como a cantina, a sala de convívio e no final fui acompanhado até à unidade LSM, onde conheci a minha orientadora e responsável do departamento ID, Dra. Cátia Augusto. Foi me

apresentado o departamento e o seu funcionamento, que está fundamentalmente dividido em 3 locais: o *open space*, onde toda a pesquisa científica e bibliográfica é realizada; o laboratório ID, onde é realizado o desenvolvimento de produto com testes de novas formulações; e o desenvolvimento de método e validação analítico, situado no laboratório físico químico (LFQ).

Nestes principais pontos de interesses do ID, tive a oportunidade de realizar um estágio mais centrado numa componente prático-laboratorial e por isso integrei o setor de desenvolvimento de método e validação analítica, sob orientação da Dra. Carla Gonçalves, que me encaminhou ao LFQ, explicando-me o funcionamento deste setor, onde conheci a equipa de analistas. Durante o resto da manhã, acompanhei os mesmos, nas suas tarefas. No dia seguinte, como forma de perceber melhor o contexto do meu novo posto de trabalho, li alguns documentos essenciais como a *sop100* que, em suma, se refere aos parâmetros de validação analítica.

Todos os colaboradores me receberam da melhor forma e com a melhor simpatia, o que tornou o meu período de adaptação e a minha integração mais facilitada, levando a uma mais fácil aprendizagem e desempenho, e também uma boa relação com a equipa.

2. Formação inicial interna

Sempre que um novo colaborador, ou estagiário chega à empresa, uma panóplia de formações é realizada de forma que o seu cargo seja realizado com a maior eficiência. Estas formações têm como objetivo ilustrar, aos novos elementos, os princípios básicos dos LB e desenvolver competências no âmbito da higiene e segurança do trabalho, gestão de resíduos, das GMP “Boas práticas de fabrico”, farmacovigilância e os princípios ALCOA que são um conjunto de princípios básicos que nos permitem o preenchimento de registos da melhor forma. Seguidamente, tivemos a oportunidade de realizar uma visita guiada às instalações das duas fábricas, unidade IJM e LSM, por esta ordem, onde contactámos com a zona de produção, o armazém, a embalagem, o *open space* do ID e do controlo de qualidade e o LFQ. Durante a visita fomos alertados para o diferente vestuário usado consoante as áreas de atividade o que culminou com uma formação sobre fardamento ao fim do dia.

Esta formações foram essenciais para perceber como opera uma indústria farmacêutica e na minha integração. Na prática das minhas funções no LFQ estas formações tornaram-se muito úteis. Por exemplo, as boas práticas de fabrico têm de ser cumpridas com muito rigor.

3. Estágio multifacetado

Como já referi o meu estágio foi na sua maioria no desenvolvimento de método e validação analítica, mas tive também oportunidade de desempenhar funções no controlo de

qualidade como por exemplo, na área das matérias-primas, nos estudos de estabilidade e no produto acabado; assim com no laboratório ID, integrando a equipa responsável pela produção de lotes laboratoriais, e por último no *open space*. Desta forma tive a oportunidade de conhecer um pouco do funcionamento dos diferentes setores o que tornou este estágio mais enriquecedor e com a vantagem de retirar múltiplas aprendizagens.

4. Formação académica

A este nível o curso promove conhecimentos múltiplos em variadíssimas áreas que nos oferecem as bases, neste caso em indústria farmacêutica, mas não só, para desempenharmos as nossas funções da melhor forma como farmacêuticos. No plano de estudos de MICE da Faculdade de Farmácia de Coimbra estão incluídas várias unidades curriculares que se revelaram bastante importantes na realização do meu estágio, como: Química Analítica, Farmácia Galénica, Métodos Instrumentais de Análise, Química Orgânica, Tecnologia Farmacêutica e Gestão e Garantia de Qualidade.

Estes anos de formação permitiram-me uma maior destreza e facilidade na realização das tarefas propostas, nomeadamente na prática laboratorial em que considero o curso bastante rico com uma carga horária de aulas práticas muito satisfatória, apesar de, no meu caso, terem sido muito afetadas com a pandemia em algumas unidades curriculares.

B. Pontos Fracos

I. Tempo de estágio

O tempo de estágio são 3 meses o que se torna um pouco curto não permitindo contactar com as diversas áreas de ação do farmacêutico na indústria farmacêutica. Acho que um período adicional teria sido importante na medida em que permitiria a consolidação dos conhecimentos adquiridos. Fico com a ideia de que a altura em que já tinha a capacidade de ser mais autónomo, dominava as atividades propostas e estaria disposto a novos desafios é a altura do término do estágio.

Apesar de tudo acho muito benéficas as parecerias existentes entre a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e as indústrias farmacêuticas que proporcionam estes estágios aos estudantes de MICE.

2. Inexperiência e complexidade do HPLC

O HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência), do inglês “High Performance Liquid Chromatography” permite-nos separar um certo analito de uma amostra e posteriormente a sua identificação e quantificação. Esta separação é baseada num princípio básico, a polaridade,

onde temos duas fases, a fase estacionária e a fase móvel. A fase estacionária é constituída por partículas sólidas, na sua maioria sílica, empacotadas em coluna de diferentes calibres. A fase móvel atravessa a coluna e consoante a sua polaridade terá maior ou menor afinidade para a fase estacionária o que vai diferenciar o tempo de retenção das partículas, ou seja, maior afinidade das partículas à fase estacionária, maior tempo de retenção. No fim da coluna podemos ter vários tipos de detetor, por norma é o UV-vis, que nos revela um gráfico composto com picos que permitem a identificação do analito (tempo de retenção) e quantificação (área do pico).

Os conceitos de HPLC foram lecionados durante o MICF na unidade curricular de Métodos Instrumentais de Análise, mas no meu entender de forma muito superficial e curta que não nos prepara para uma realidade profissional à base desta tecnologia. O próprio software, a diversidade de colunas e também os vários equipamentos existentes (Waters® e Elite®) elevam o grau de complexidade operacional o que resultou em alguma dificuldade de interpretação e manuseamento.

C. Oportunidades

I. Componente prática laboratorial

No LFQ contactei e participei na atividade laboratorial de forma praticamente integral. O que levou a um aumento de destreza no que diz respeito a preparar soluções, aferir volumes de balões, pesagem de reagentes, proceder a diluições, decantações, extrações, filtrações e outras práticas. Conhecimentos que já tinham sido desenvolvidos no plano de estudos de MICF quer numa vertente mais teórica, quer numa vertente mais prática. As aulas práticas de algumas unidades curriculares foram fulcrais para uma melhor adaptabilidade e perspicácia na realização de atividades laboratoriais, anteriormente referidas.

2. Contacto com a indústria farmacêutica

De louvar o MICF por proporcionar aos seus alunos um contacto direto com a indústria farmacêutica em várias vertentes, permitindo-nos ter uma perceção do seu funcionamento e da conexão simbiótica de todos os departamentos. Algo que não seria possível sem este estágio, por isso considero-o uma mais-valia.

Deste contacto apercebi da grande exigência que é trabalhar nos LB. No departamento do ID há muitos projetos em andamento e carecem de um elevado comprometimento, foco e profissionalismo de forma que todos os objetivos sejam cumpridos. Muitos dos parâmetros

de desenvolvimento e validação são muito estritos, como é o caso da adequabilidade dos padrões (98-102%), só a título exemplificativo. Por isso retiro que o rigor é a palavra-chave em indústria farmacêutica, nomeadamente no departamento ID.

Nesta experiência, tive a oportunidade de contactar com vários profissionais de diferentes áreas académicas, nomeadamente na química, engenharia alimentar, análises laboratoriais, química industrial, bioquímica, entre outros. A heterogeneidade de formação académica dos colaboradores permitiu-me retirar de cada elemento, aprendizagens distintas, o que levou a complementar ainda mais os meus conhecimentos.

3. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos

Para a validação de um método vários parâmetros devem ser cumpridos como é o caso da seletividade/especificidade para um dado analito, a linearidade, a precisão, a exatidão, o limite de quantificação e deteção e a robustez.

Na sua grande maioria os métodos são desenvolvidos em torno da cromatografia líquida, tanto para o doseamento do API e conservantes ou para as aparentadas, ou seja, doseamento de impurezas. Para esta última, uma degradação forçada é efetuada, em que promovemos certas condições ao fármaco, como a temperatura, oxidação (H₂O₂), degradação ácida e básica, foto degradação; como forma de degradarmos o nosso API e seja convertido nas suas impurezas. As condições devem ser ótimas para atingirmos uma degradação entre 5 a 10%.

Tive, também a oportunidade de presenciar a implementação de outros métodos, como por exemplo, o método de *Kjedahl* na quantificação de arginina. Este método tem como principal objetivo a quantificação da matéria azota numa dada amostra e é efetuada em três etapas principais: a digestão em ácido na presença de catalisador, a neutralização com base e a sua destilação e a titulação com ácido clorídrico ou sulfúrico.

4. Auditoria

Durante o meu estágio tive a oportunidade de presenciar uma auditoria interna ao LFQ que é uma forma de encontrar e sugerir possíveis melhorias ao setor, bem como identificar não conformidades com as boas práticas de fabrico. Os auditores focaram-se num setor específico (estudo de estabilidade) em que analisaram os registos de colunas cromatográficas e levantaram questões no âmbito dos procedimentos operacionais relativos aos HPLCs.

Considero vantajosa a oportunidade de assistir a uma auditoria na indústria farmacêutica pois resultou numa maior percepção das exigências dos auditores neste tipo de inspeções.

D. Ameaças

I. Reduzida presença de farmacêuticos no setor

A presença de farmacêuticos, na indústria farmacêutica, nomeadamente nos LB mostrou-se, para minha admiração, muitíssimo reduzida. No LFQ está presente apenas uma farmacêutica, sendo o controlo de qualidade e desenvolvimento analítico dominado por outros profissionais também de extrema importância. Os farmacêuticos apesar das suas competências e da sua qualidade operacional inquestionável cada vez mais são mais esquecidos neste universo e profissionais com outra formação apresentam uma competição feroz, o que leva à gestão de topo, cada vez mais optar por outros profissionais em detrimento de farmacêuticos, apesar do seu pouco domínio na área do medicamento. Cursos mais incisivos e objetivos no que diz respeito à prática laboratorial tiram, a meu ver, oportunidade a farmacêuticos de se afirmarem neste ramo.

Apesar de tudo, não foi pelo baixo número de farmacêuticos que o meu estágio não correu da melhor forma, pois fui sempre muito bem acompanhado por profissionais igualmente muito bem treinados e que conseguem garantir a qualidade do setor.

Por este prisma, é uma tarefa cada vez mais desafiante para um farmacêutico afirmar-se neste setor, sendo a resiliência e a persistência pontos chave para encontrar espaço e demonstrar a mais-valia da sua presença na área do medicamento em qualquer etapa do processo de fabrico de medicamentos.

IV. Considerações finais

O estágio realizado nos LB foi de extrema relevância para a minha formação académica. É sem dúvida uma mais-valia a oportunidade de estagiar em indústria farmacêutica proporcionada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra como forma de oferecer uma perspetiva real de uma das áreas de intervenção do farmacêutico como especialista na área do medicamento. Agradeço aos LB, nomeadamente o departamento ID, pela forma como me receberam e me transmitiram conhecimentos importantes para um futuro nesta área.

Este estágio curricular de 3 meses no desenvolvimento analítico ofereceu-me uma maior destreza nas práticas laboratoriais e uma maior familiarização com a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Ganhei uma vasta bagagem de conhecimentos e tive oportunidade de participar ativamente numa parte do processo de desenvolvimento farmacêutico. Tive a oportunidade de realizar tarefas noutros pontos de interesse como o laboratório ID, no controlo de qualidade e ainda no *openspace* do ID onde ocorre a pesquisa bibliográfica e científica, o que me levou a desenvolver competências múltiplas.

Apesar dos perigos que identifiquei para a profissão farmacêutica no setor da indústria acho de extrema relevância a implementação dos mesmos nesta área, considerando o farmacêutico como elemento preponderante e indispensável.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Valor do Farmacêutico [Acedido a 19 março 2022]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com>
2. LABORATÓRIOS BASI - INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A. - Relatório & Contas 19 [Acedido a 20 março 2022]
Disponível em: <https://www.basi.pt/wp-content/uploads/2021/02/2019.pdf>
3. FHC | FARMACÊUTICA, S.A. - Áreas de atividade [Acedido a 20 março 2022].
Disponível em: <https://www.fhc.pt/a-nossa-atividade/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia comunitária

Farmácia Machado

Sob orientação do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia

Lista de Abreviaturas

ANF- Associação Nacional de Farmácias

CHUC- Centro hospitalar da universidade de Coimbra

DCI- Denominação Comum Internacional

IPOCFG -Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

LIGA- Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM- Medicamentos não sujeitos a receita médica

MNSRM-EF- Medicamento não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O farmacêutico enquanto especialista do medicamento e agente da saúde pública desempenha um papel fundamental quer na farmácia quer na sociedade, indo muito além da cedência de medicamentos. Assim o farmacêutico está apto para aconselhar medicamentos e cosméticos, alertando acerca das suas indicações, interações medicamentosas, reações adversas, contraindicações e o seu correto e racional uso¹.

O mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) apresenta um plano de estudos vasto e completo, permitindo a formação de profissionais de saúde competentes e aptos a dar uma resposta eficaz aos vários desafios laborais. Este plano tem como desfecho o estágio curricular, em que nos é dada a oportunidade de aplicar e consolidar conhecimentos obtidos em todo o percurso académico e adquirir competências indispensáveis à prática farmacêutica. Neste vasto percurso académico destaco as Unidades Curriculares referentes à Farmacologia, Farmacoterapia, Fitoterapia e Indicação Terapêutica como relevantes no desempenho das minhas funções durante o estágio.

O farmacêutico de oficina apresenta-se em formação contínua ao longo da sua prática profissional, pois novos medicamentos e produtos de saúde são adicionados ou retirados no mercado e há a atualização constante de parâmetros de segurança e eficácia dos medicamentos.

O presente relatório refere-se ao estágio realizado na Farmácia Machado, em Coimbra, do período de 1 de abril de 2022 a 20 de julho de 2022, sob orientação do Dr. João Maia e colaboração da restante equipa.

Este relatório é apresentado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) onde abordarei, do meu ponto de vista, quais os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que identifiquei durante o estágio.

II. Análise SWOT

A. Pontos Fortes

I. Localização

A Farmácia Machado localiza-se em Celas, freguesia de Santo António dos Olivais, junto ao largo da cruz de Celas, na cidade de Coimbra. Considero esta localização privilegiada numa zona com bastante densidade populacional servindo uma grande heterogeneidade de utentes, resultantes da sua proximidade do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Instituto de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil (IPOCFG), a maternidade Bissaya Barreto, o Hospital Pediátrico e vários consultórios médicos privados.

2. Equipa da farmácia Machado

A equipa da Farmácia Machado é constituída pelo diretor técnico e proprietário Dr. João Maia, pelos farmacêuticos Dra. Rita Garrett, Dr. João Teixeira e Dra. Mariana Lopes e pelo técnico de farmácia Sr. Eduardo Cruz. Cada membro denota de profissionalismo e dinamismo, apresentando uma elevada capacidade de resposta às diferentes situações.

Desde o início do estágio, fui muito bem recebido e integrado sendo-me logo atribuídas tarefas a desempenhar. A boa disposição que se fazia sentir na farmácia e a cooperação entre todos os membros da equipa fez-me sentir mais à vontade para esclarecer qualquer dúvida que surgisse o que me fez aumentar a confiança nas minhas tarefas.

Posto isto, considero que a minha integração na equipa foi bastante natural permitindo o desenvolvimento de competências e autonomia de forma relativamente rápida.

3. Diversidade de tarefas

Neste estágio desempenhei diversas funções essenciais ao bom funcionamento da farmácia. Para além do atendimento ao público desempenhei outras tarefas de *backoffice*, sendo a gestão e receção de encomendas a que considero de maior relevo. Considerei fulcral para a minha aprendizagem a confiança e autonomia que depositaram nas minhas tarefas.

4. Protocolos

A Farmácia Machado possui um protocolo com a VALORMED que é uma sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica.²

A farmácia é membro da ANF e adota o Programa Farmácias Portuguesas. Neste programa está incluído o “Cartão Saúde” que permite o rebate de pontos por produtos apresentados no catálogo ou emissão de vales de desconto monetários, permitindo uma maior proximidade com o utente e uma fidelização de utentes.

A proximidade da farmácia com o IPOCFG levou à criação de um protocolo estabelecido entre a Farmácia Machado e a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LIGA). Esta instituição permite ao utente obter a medicação prescrita pelo médico total ou parcialmente gratuita, impedindo que as dificuldades económicas sejam um entrave à realização do tratamento. O utente na chegada à farmácia deve-se acompanhar de uma ficha de referenciação que apresenta os seus dados, as receitas abrangidas, o número de embalagens a dispensar ou intervalo temporal da medicação; e as receitas eletrónicas respetivas. A medicação é cedida e o valor resultante é debitado na ficha da LIGA sendo o crédito regularizado ao fim de cada mês.

B. Pontos Fracos

I. Pouco contacto com o novo módulo de atendimento

Sifarma®

O novo módulo de atendimento Sifarma® tem vindo progressivamente a substituir o sistema mais clássico, o Sifarma 2000®. Este software ainda apresenta algumas lacunas e em certos aspetos não se encontra otimizado destacando o módulo da gestão e receção de encomendas. Aspetos técnicos aliados à resistência da mudança devido à rotina de anos a fio de uso do anterior sistema levam a que muitas farmácias ainda se rejam pelo anterior sistema.

Na Farmácia Machado o software maioritariamente utilizado é o Sifarma 2000®. Posto isto não tive praticamente nenhum contacto com o novo módulo de atendimento Sifarma®. Considero um ponto fraco pois este módulo está presente cada vez em mais farmácias, mas desenvolvi competências no anterior módulo que tornaram uma futura transição de sistema mais natural.

2. Preparação de Manipulados

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, e cada vez mais produtos de saúde disponíveis no mercado, entrou um pouco em desuso a preparação de manipulados nas farmácias. Apesar disso, em casos patológicos mais excepcionais, a preparação de manipulados apresenta grande relevância em casos em que os medicamentos ainda não estão presentes no mercado, ou situações em que há necessidade de ajuste de dose.

Na Farmácia Machado, embora haja registros de preparação de manipulados, estes deixaram de ser produzidos devido à baixa solicitação dos mesmos. A compra de matérias-primas não é comportável pela quantidade de manipulados requeridos.

Sendo assim, não tive oportunidade de interagir na preparação de medicamentos manipulados, considerando um ponto fraco do meu estágio. De notar que o plano de estudos de MICF apresenta unidades curriculares que nos capacitam para a preparação destes produtos, como, a Farmácia galénica e as Tecnologias Farmacêuticas.

C. Oportunidades

I. Formações

Como já referi anteriormente, o exercer da profissão farmacêutica carece de uma constante atualização de conhecimento pois com a evolução presente na sociedade serão gradualmente inseridos novos produtos, com novas indicações e surgem atualizações e novos dados sobre os fármacos já comercializados.

A Farmácia Machado permite aos seus colaboradores a realização de formações na própria farmácia por parte dos delegados comerciais ou formações externas em que o colaborador se dirige às formações sem prejuízo próprio. Desde o início fui aliciado a participar em formações, tendo tido a oportunidade de presenciar uma formação sobre meias de compressão da GAMEIROS®; da dieta Easyslim® e sobre a eficácia da contraceção do anel vaginal Ornibel®.

D. Ameaças

I. Medicamentos esgotados

Uma situação de medicamentos esgotados é algo que a farmácia lida diariamente e à qual é totalmente alheia. Ao longo dos 4 meses de estágio muitos utentes se deslocavam à

farmácia com receitas de medicamentos que não encontraram noutras farmácias, sendo uma clara ameaça no atendimento ao público em farmácia comunitária. Esta situação pode dever-se à descontinuação da produção de medicamentos por parte dos laboratórios ou pela exportação paralela que é a exportação de medicamentos em massa para países com um muito maior retorno financeiro.

A privação de medicamentos de carácter crónico ou urgente é uma ameaça para a saúde e qualidade de vida do utente. Esta problemática pode ser mais facilmente superada em medicamentos que apresentem genéricos ou múltiplos laboratórios disponíveis em caso de uma prescrição por DCI, sendo por vezes o entrave por parte do utente que já se encontra fidelizado com determinado laboratório e não pretende trocar (p. ex: ZARATOR®-Atorvastatina com muitos genéricos disponíveis no mercado). Quando não é possível trocar o medicamento por um genérico devemos alertar o utente da situação e que comunique ao médico para substituir a prescrição do medicamento esgotado por outro semelhante (p. ex: ROCALTROL® para ETALPHA®-Calcitriol). Neste caso a substituição é da inteira responsabilidade do prescriptor.

Toda esta problemática prejudica a relação do farmacêutico com o doente pois, muitas das vezes o doente culpabiliza a farmácia já que é esta a portadora desta má notícia e os utentes ficam ainda mais indignados por não ser dada uma previsão do regresso do medicamento. Tem de haver um esforço adicional do farmacêutico para explicar ao doente o porquê de os medicamentos esgotarem, mas é sempre uma situação sensível.

2. Locais de venda de MNSRM

Os locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) apresentam uma séria ameaça quer à própria farmácia, quer à saúde do utente. Grandes superfícies comerciais com vários pontos de venda apresentam uma maior capacidade de negociação com os fornecedores e a compra em larga escala destes produtos leva à possibilidade de preços muito mais alicantes para o consumidor final, culminando na sua compra nestes locais em detrimento das farmácias.

Para além disso os profissionais que vendem MNSRM nestes locais muitas das vezes carecem de formação adequada o que leva os utentes a serem mal aconselhados ocorrendo uma má utilização do MNSRM. Com um aconselhamento farmacêutico enfraquecido nestes locais é ainda mais difícil de impedir a automedicação generalizada.

Neste sentido, como forma de combater a desinformação por parte dos utentes e um aconselhamento mais débil nestes locais de venda foi criada uma subcategoria de MNSRM que são os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

(MNSRM-EF). Na sua essência é uma listagem de medicamentos MNSRM constantemente atualizada e com a recorrente introdução de novos medicamentos em que a sua dispensa carece de uma intervenção farmacêutica e aplicação de procedimentos de dispensa, garantindo a excelência do atendimento farmacêutico.

3. Receitas Manuais

Durante este estágio confrontei-me com algumas receitas manuais, representando uma grande minoria em comparação com as eletrônicas. As receitas manuais só podem ser prescritas em certos casos de exceção legal, como, a falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e um limite de 40 receitas por mês.

Considero este tipo de receitas uma ameaça ao meu estágio por diferentes fatores. Em primeiro a pobre caligrafia sendo em certas situações difícil de decifrar o que estava prescrito, sendo algumas vezes necessário o auxílio de elementos da equipa. Em segundo, enquanto que nas receitas eletrônicas o produto já vem selecionado no sistema, nestas somos nós que temos de introduzir os produtos e aliado à caligrafia existe uma maior probabilidade de surgirem erros.

Com o decorrer do estágio, a adaptação à caligrafia dos prescritores e o maior conhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos permitiu-me uma maior rapidez no atendimento destas receitas e autonomia. Mesmo assim considero as receitas eletrônicas uma mais-valia pois minimizam os erros na cedência de medicamentos, evitam certos constrangimentos como a caligrafia e aumentam a celeridade do atendimento.

III. Casos clínicos

Caso 1

Uma utente do sexo feminino na casa dos 50 anos desloca-se à farmácia com queixas na zona dos lábios com lesões cutâneas que em primeira instância aparentavam ser herpes, que lhe causavam um enorme desconforto. No seguimento do atendimento a senhora diz-me que é doente oncológica e que de momento está a tomar o Kisqali® (succinato de ribociclib), um inibidor seletivo das cinases dependentes de ciclina com indicação terapêutica do cancro da mama.³

Nos tratamentos oncológicos por norma é selecionado um fármaco específico para a zona do tumor que por determinados mecanismos promova a morte das células malignas e que seja inócuo para as células normais. Esta especificidade nem sempre se verifica, e por vezes estes fármacos são nefastos para as nossas próprias células causando vastíssimos efeitos adversos.

Posto isto, após a consulta de informação científica no sistema Sifarma 2000®, que complementei com o RCM do produto, disponível no INFOMED (base de dados de medicamentos de uso humano), e na secção de advertências e precauções especiais de utilização consta que “Foi notificada necrólise epidérmica tóxica (NET) com o tratamento com Kisqali. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações cutâneas graves (p. ex.: erupção cutânea generalizada progressiva com bolhas ou lesões na mucosa) Kisqali deve ser descontinuado de imediato.”³

Expliquei à utente a situação e aconselhei-a a ir ao médico que a acompanha no IPOCFG com a maior urgência para o mesmo avaliar a descontinuação ou não do medicamento. Para além do mais, aconselhei um bálsamo de lábios Cicaplast da LA ROCHE POSAY® para o alívio da sintomatologia apresentada.

Caso 2

Um utente do sexo masculino com cerca de 60 anos desloca-se à farmácia e informa que está obstipado há cerca de 5 dias e diz que é um acontecimento recorrente e solicita um medicamento à base de senne. Primeiramente questionei o utente sobre a medicação que costuma tomar pois poderia ser uma das causas da obstipação, mas apenas tomava dois anti hipertensores. Referi que o senne é um laxante de contacto e só deve ser utilizado em casos excecionais e pontuais, pois causa habituação por parte do intestino e cólicas intensas usado de forma contínua. Visto ser uma situação recorrente, recomendei o LAEVOLAC®

saquetas, indicado para a obstipação crónica (1 a 2 saquetas por dia de 15mL). Trata-se de um laxante osmótico constituído por lactulose que aumenta a fluidez das fezes, aumentando do fluido fecal no colon, estimulando o peristaltismo intestinal e normalizando a consistência das fezes⁴.

Para além disso, referi algumas medidas não farmacológicas que o utente poderia realizar para diminuir a recorrência da obstipação, como reeducar o intestino através do estabelecimento de horários, a ingestão de água, aumentar o consumo de fibras na alimentação (cereais, fruta, legumes), não usar roupas apertadas e alertei para os riscos da utilização abusiva de laxantes.

Caso 3

Uma senhora na casa dos 20 anos dirige-se à farmácia solicitando a pílula do dia seguinte, informando que o parceiro usava o método contraceptivo de barreira, mas este rompeu. De seguida colocando a hipótese da cedência da contraceção oral de emergência, coloquei algumas questões à utente.

Perguntei se tomava a pilula habitualmente, ao que a senhora me respondeu que não. Relativamente à fase do ciclo menstrual em que se encontrava a utente não conseguiu dar uma resposta precisa. Por fim perguntei há quanto tempo ocorreu a relação sexual desprotegida, ao que a senhora me respondeu na noite passada. Posto isto concluo que a contraceção oral de emergência é necessária e tendo o contacto sexual ocorrido dentro de 72 horas o contraceptivo mais indicado é o levonogestrel.

Recomendo à senhora o POSTINOR® 1.5mg referindo que em caso de emese nas seguintes 3 horas deveria repetir a toma. A eficácia é elevada, mas não de 100%. Pode ocorrer uma pequena antecipação ou atraso da menstruação desse mês devido ao mecanismo de ação do progestativo e se este atraso alcançar os 7 dias deve efetuar um teste de gravidez.

Frisei ainda que a contraceção oral de emergência não deve ser usada em qualquer circunstância e deve ser evitada ao máximo, não sendo um substituto da contraceção oral habitual aconselhada e prescrita por um médico.

Caso 4

Utente do sexo feminino na casa dos 40 anos dirige-se à farmácia solicitando a Fosfomicina Monuril® pois diz apresentar uma infeção urinária sendo algo já muito recorrente. Apresenta de seguida a receita e após explicar à utente a posologia e a duração do tratamento, informo a utente sobre um suplemento alimentar disponível na farmácia que principalmente previne, mas também trata as infeções urinárias, o CISTISIL®, à base de arando vermelho (*vaccinium macrocarpon*) e uva ursina (*uva ursina folium*).⁵ Que respetivamente impede a aderência das bactérias ao urotélio pela sua composição em proantocianidinas e apresenta ação antimicrobiana devido à presença de hidroquinona. Para além disso refiro algumas medidas não farmacológicas preventivas como, a importância da ingestão de água, boa higiene íntima, não aguentar o reflexo de urinar por longos períodos e micção e lavagem da zona íntima após relação sexual.

Caso 5

Senhora na casa dos 30 anos queixa-se que apresenta as gengivas levemente inflamadas e refere também que lesou a gengiva numa escovagem mais veemente. Após algumas questões referiu-me que a inflamação é rara de ocorrer, recorrendo a uma escovagem mais frequente para ajudar na situação, ainda não experimentou nada para o efeito e que os sintomas perduram por alguns dias.

Aconselhei o colutório Tantum Verde® (Benzidamida 1.5mg/mL) que tem uma ação analgésica, anti séptica e anti-inflamatória e o gel oral ELUGEL (Clorohexedina 0.2%) que apresenta um elevado poder cicatrizante e anti séptico usado em profilaxia de infeções dada a sua ação antibacteriana.⁶ Referi também que deveria ter mais cuidado na escovagem dos dentes e que a limpeza intensiva não ajuda, pois, os dentes devem ser escovados com suavidade; referi que devia ter uma boa higiene oral, utilizando escova e fio dentário e caso as melhoras não fossem visíveis deveria consultar o seu médico dentista.

IV. Considerações finais

O estágio na Farmácia Machado foi de facto uma experiência enriquecedora no meu percurso académico. Considero que adquirir muitos conhecimentos no meu arsenal farmacêutico que apenas na prática profissional podem ser desenvolvidos. O estágio curricular é fulcral para pôr todos os conhecimentos assimilados ao longo de 5 anos em prática.

Na Farmácia Machado o estágio foi sempre pautado, desde as primeiras semanas, por uma elevada autonomia e confiança depositada nas minhas funções o que me deu autoestima para as realizar corretamente, sempre com elevada disponibilidade da equipa para as minhas dúvidas e questões. Funções essas que iam desde o *backoffice*, centrando-se mais nas atividades de gestão da farmácia e arrumação de produtos, até ao atendimento ao público.

Neste estágio ficou ainda evidente a importância do farmacêutico na sociedade, apresentado um papel muito mais abrangente que a simples cedência dos medicamentos. São os farmacêuticos que lutam constantemente contra a desinformação por parte do utente, contra o uso incorreto da medicação e evitar ao máximo a automedicação. Com a rápida inovação dos produtos farmacêuticos, o farmacêutico deve sempre procurar manter-se atualizado, assim como adquirir novos conhecimentos, que são pontos chave no exercício da sua profissão.

Posto isto considero muito positivo o meu estágio na Farmácia Machado em que toda a equipa foi impecável, o que facilitou a minha aprendizagem num local onde fui bem integrado e me deram oportunidade para crescer tanto profissionalmente como pessoalmente. Para toda a equipa da Farmácia Machado um grande obrigado.

Referências bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Consultado a 12 de agosto de 2022]. Disponível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
2. VALORMED - Quem somos. [Acedido a 12 de agosto de 2022]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
3. Resumo das Características do Medicamento - Kisqali®, 200mg, comprimido revestido por película. [Consultado a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pt.pdf
4. Resumo das Características do Medicamento - Laevolac®, 10g/15mL, Xarope. [Consultado a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. Cistisil®. [Acedido a 12 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>
6. Resumo das Características do Medicamento – Tantum Verde®, 1.5mg/mL, solução para lavagem da boca. [Consultado a 13 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

PARTE III

Monografia

“Canábis Medicinal e as suas potencialidades na terapêutica da Dor
Neuropática”

Sob orientação do Professor Doutor Carlos Cavaleiro

Resumo

A dor neuropática é um distúrbio que afeta o sistema nervoso em que ocorre dano ou lesão no sistema nervoso somatosensorial com prevalência significativa na sociedade mundial. Este tipo de dor é uma condição heterogênea, muito debilitante e que afeta em grande escala a qualidade de vida dos pacientes. Já está disponível uma panóplia de opções terapêuticas para o tratamento da dor neuropática, iniciando-se nos antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina e inibidores dos canais de cálcio. Estes tratamentos, por vezes, falham em aumentar a qualidade de vida do paciente quer pela falta de eficácia analgésica, quer pelas contraindicações e efeitos adversos que o tratamento suscita. Desta forma cada vez mais têm sido investigados novos mecanismos da doença e alvos terapêuticos que melhorem a satisfação do doente, como é o caso do sistema endocanabinoide e a sua interação com os canabinoides exógenos. A canábis é uma planta com uma longa história em termos medicinais e apresenta compostos capazes de ativar o sistema endocanabinoide e produzir efeitos terapêuticos muito variados, nomeadamente a analgesia e anti-inflamação. Esta monografia tem o objetivo de rever as mais recentes descobertas do uso da canábis e canabinoides como terapêutica complementar na dor neuropática.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Dor Neuropática; Sistema Endocanabinoide; Canabinoides; Δ^9 - Tetrahydrocannabinol.

Abstract

Neuropathic pain is a disorder that affects the nervous system in which is damage or injury to the somatosensory nervous system with significant prevalence in world society. This type of pain is a heterogeneous, very debilitating condition that greatly affects the patient's quality of life. A range of therapeutic options are available for neuropathic pain treatment, starting with tricyclic antidepressants, serotonin reuptake inhibitors and calcium channel inhibitors. These treatments sometimes fail to increase the patient's quality of life either because the lack of analgesic efficacy, or because of contraindications and adverse effects that treatment causes. In this way, new disease mechanisms and therapeutic targets that improve patient satisfaction have been increasingly investigated, such as the endocannabinoid system and its interaction with exogenous cannabinoids. *Cannabis* is a plant with a long history in medicinal terms and has compounds capable of activate the endocannabinoid system and producing very varied therapeutic effects, namely analgesia and anti-inflammation. This monograph aims to review the latest findings in the use of *cannabis* and cannabinoids as a complementary therapy in neuropathic pain.

Keywords: *Cannabis sativa*; Neuropathic Pain; Endocannabinoid System; Cannabinoids; Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.

Lista de abreviaturas

- 2-AG-** Glicerol 2-araquidonoil
- 5-HT_{1A}**- Subtipo de receptor do neurotransmissor da serotonina
- AEA-** Amandamina
- cAMP-** Monofosfato cíclico de adenosina
- CBC-** Canabicromeno
- CBD-** Canabidiol
- CBDV-** Canabinavarina
- CBG-** Canabigerol
- CBN-** Canabinol
- DN-** Dor neuropática
- EC-** Endocanabinoide
- GABA-** Ácido γ -aminobutírico
- GPR55r-** Recetor acoplado à proteína G55
- GPR6r-** Recetor acoplado à proteína G6
- NADA-** N-araquidonoil dopamina
- NMDA e AMPA-** Recetores do glutamato
- rCB-** Recetor canabinoide
- SNC-** Sistema nervoso central
- TAG-** Triacilgliceróis
- THC-** Tetrahydrocannabinol
- THCV-** Tetrahydrocannabinavarina
- TRP-** Recetor de potencial transitório
- TRPM8-** Recetor do mentol
- TRPV-I-** Recetor de potencial transitório vanilóide do tipo I

I. Introdução

A dor neuropática é um estado comum na prática clínica tendo uma prevalência geral entre os 7 e os 10%. É uma condição muito heterogênea causada por lesões ou doenças do sistema somatosensorial, tanto a nível central como periférico^{1; 2}.

A dor neuropática pode surgir devido a vários fatores, sendo crucial saber a sua etiologia. Com o conhecimento da causa o tratamento torna-se bem mais facilitado.

Muitos pacientes apesar do tratamento implementado continuam a sentir sintomas de dor neuropática. Isto pode dever-se quer à falta de eficácia analgésica, quer aos efeitos secundários e contraindicações a várias classes de medicamentos que fazem o paciente abandonar o tratamento³.

Este tipo de dor é muito debilitante para o paciente, resultando geralmente, numa condição crónica que afeta, de forma muito evidente, a sua qualidade de vida, estando muitas das vezes associada a estados de ansiedade, depressão e desordens no sono. Atualmente, a 1ª linha de tratamento está muito bem documentada, sendo constituída por inibidores da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos e ligandos dos canais de cálcio. A 2ª e 3ª linha de tratamento correspondem a opções menos bem fundamentadas aparecendo os fitocannabinoides como uma possível opção terapêutica³.

A *Cannabis sativa* L. é uma planta com muita história no que diz respeito aos seus usos medicinais. Tem identificados mais de 500 metabolitos entre os quais fitocannabinoides que têm a capacidade de interagir com o sistema endocanabinoide, nomeadamente com os recetores CB1 e CB2, e por mecanismos documentados mais à frente, são capazes de reduzir a inflamação e inibir as vias de transmissão da dor. Os fitocannabinoides mais bem documentados são o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), tendo, o primeiro, atividade psicotrópica⁴.

Embora preparações do fármaco *Cannabis sativa* L., *folium cum flore* já tenham algumas indicações terapêuticas aprovadas (com medicamentos no mercado), a canábis continua a ser considerada uma substância ilícita. Apesar disso as pesquisas de efeitos benéficos desta planta continuam, mas devido aos seus usos recreacionais há um entrave regulamentar a nível da introdução do mercado de novos produtos baseados em canábis. E mesmo após a sua entrada no mercado há muita relutância por parte dos pacientes em optar por este tipo de terapêutica.

II. Sistema endocanabinóie

O sistema EC (endocanabinoide) caracteriza-se por uma rede neuromoduladora difundida tanto pelo SNC(sistema nervoso central) como periférico desempenhando um papel de relevo na regulação das funções cognitivas e processos fisiológicos, apresentado um papel de homeostase no nosso organismo^{5: 6: 7}. Está envolvido em processos como a plasticidade cerebral, função cognitiva, nociceção, inflamação regulação do apetite, regulação do stress, entre outros⁶.

O sistema EC é composto por dois recetores acoplados à proteína G também designados por recetores canabinoides 1 e 2 (rCBI e rCB2), duas famílias de lípidos ligantes (endocanabinoides) e enzimas de síntese e metabólicas responsáveis pelo início e fim da sinalização⁸. Novos estudos indicam que o recetor vanilóide tipo I (TRPVI) ou rCB3(segundo alguns autores) e recetor acoplado à proteína G55 (GPR55r) atuam como recetores canabinoides putativos⁶.

Relativamente a sistemas de neurotransmissão clássicos, o sistema EC possui várias propriedades únicas, a principal é a neurotransmissão ser fundamentalmente retrógrada. Ou seja, os endocanabinoides são sintetizados no neurónio pós-sináptico, libertados na fenda sináptica e transportados até ao neurónio pré-sináptico onde interagem com o recetor canabinoide, levando à inibição da libertação de neurotransmissores como o glutamatérgico e GABAérgico^{7:9}.

A. Endocanabinoides

Como já referido, os endocanabinoides são constituídos por duas grandes famílias lipídicas: N-acetanolaminas e os monogliceróis; que atuam como ligandos dos recetores canabinoides, ativando-os⁵. Os mais investigados e mais bem definidos são a amandamina (AEA) e o glicerol 2-araquidonoil (2-AG). AEA foi o primeiro a ser descoberto em 1992¹⁰, seguindo-se o 2-AG que se pensa ser o principal ligante sináptico no sistema nervoso⁸. AEA atua apenas como um agonista parcial dos rCB, com mais seletividade para CBI enquanto o 2-AG atua como agonista total dos recetores canabinoides (CBI e CB2) e é o mais abundante no cérebro¹¹.

2-AG e AEA para além de ativarem rCB's, ativam também recetores nucleares e canais iónicos⁵. Como é o caso do recetor iónico TRPVI em que a AEA é agonista total.

Para além destes endocanabinoides, ainda temos o NADA (N-araquidonoil dopamina), que é originário do AEA e apresenta elevada afinidade para o recetor iónico TRPVI¹².

B. Recetores endocanabinoides

Os efeitos biológicos dos endocanabinoides, fitocanabinoides ou canabinoides sintéticos são geralmente mediados por recetores canabinoides acoplados à proteína G às classes G_i e G_o (principalmente inibitórias)¹³. Inibem a adenilciclase, impedindo a formação de cAMP e certos canais de cálcio e estimulam proteínas cinases ativadas por mitogénios (MAP cinases), entre outras ações^{5; 14}.

As duas categorias de recetores de canabinoides, acoplados à proteína G, mais bem caracterizados são os CBI e CB2. Apresentam diferentes localizações no organismo, diferentes formas de expressão e portanto papéis fisiológicos diferentes⁸.

Os recetores CBI são abundantes no SNC, especialmente no córtex, gânglios basais hipocampo e cerebelo¹⁴. Mas também são expressos, apesar de a muito baixo nível, no sistema nervoso periférico, assim como em células imunitárias, tecidos vasculares, áreas do aparelho reprodutivo, entre outros¹⁵. A ativação destes recetores leva a efeitos clássicos sobre a circulação e alucinogénos. Protegem o sistema nervoso contra a superativação ou superinibição de neurotransmissores, como no sistema glutamatérgico, colinérgico, serotoninérgico...; impedindo a sua libertação quando ativados^{5; 16}.

A ativação dos recetores CBI dos gânglios de base e cerebelo está ligada ao movimento; os dos hipocampo e córtex cerebral, à função de memória; os da medula espinhal e substância cinzenta periaquedutal, à modulação da dor; os do tronco cerebral à respiração e circulação.

Os recetores CB2 são abundantemente encontrados nas células imunitárias como macrófagos, linfócitos, células B e células T, mastócitos e na microglia no SNC⁸. Localizam-se principalmente no baço, e noutros tecidos do sistema imunitário, no osso, no fígado, no cérebro... A sua presença no SNC parece estar só associada à resposta imunitária, sem induzirem efeitos psicotrópicos, facto que tem despertado muita curiosidade e investigação em torno deste recetor. A ativação do recetor no sistema imunitário regula a libertação de citocinas responsáveis pela inflamação¹⁶. Apresenta, portanto, propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, potencial ansiolítico, atividade anti-depressora e um papel importante na sinalização da dor, com relevância na dor crónica^{8; 17}.

Para além dos clássicos recetores canabinoides CBI e CB2, existem outros recetores que podem ser mediados por canabinoides, recetores ligados à proteína G (p. ex: GPR55r) e alguns canais iónicos com particular destaque para os TRPV-1^{12; 18}. O recetor vanilóide tipo I está presente nas fibras C dos neurónios, controlando os níveis de cálcio e outros iões em

resposta à capsaicina, ao NADA e a temperaturas elevadas ou reduzidas; atua como nocicetor. Sendo cada vez mais estudado como alvo terapêutico para a dor neuropática^{18; 19}.

C. Mecanismo endocanabinoide na nociceção

O sistema EC desempenha um papel crucial no controlo inibitório de estímulos nocicetivos atuando a nível periférico, espinhal e supraespinhal. A nível periférico a ligação a rCB1 nos terminais nocicetivos inibem a transmissão nocicetiva e a ligação a rCB2 diminui a libertação de agentes pro-nocicetivos. A nível supraespinhal à inibição nocicetiva por ligação a rCB1, maioritariamente a nível do tálamo, modifica o sistema límbico e áreas corticais, ativando a via inibitória descendente através da inibição da libertação do GABA²⁰.

Os endocanabinoides (presentes no neurónio pós-sináptico) ou os canabinoides (agonistas parciais dos recetores CB1 e CB2) ligam-se aos recetores canabinoides presentes na membrana pré-sináptica. Estes recetores acoplados à proteína G levam à inibição de adenilciclase e com isso ocorre ativação dos canais de potássio e inibição dos de cálcio, ou seja, origina uma hiperpolarização local, inibindo a neurotransmissão. A ligação ao recetor CB1 resulta principalmente na inibição da libertação de neurotransmissores de GABA e glutamato, impedido que as vias de transmissão nocicetiva ocorram e ativando as vias inibitórias de nociceção descendentes^{8; 21}.

III. *Cannabis Sativa* L.

A. Descrição morfológica

Cannabis sativa tem como origem mais provável a Ásia central e o sudeste asiático, é uma planta herbácea da família Canabinaceae, constituída por caules eretos que podem chegar aos 5 metros, sendo que na maioria das plantas variam entre 1 e 3 metros, dependendo da variedade genética e das condições ambientais. É uma planta anual, dioica (raramente monoica)^{22; 23}.

As folhas da canábis apresentam-se palmadas, geralmente compostas por 5 a sete folíolos, apresentam lanceoladas lineares, afilando em ambas as extremidades e as margens serrilhadas²².

O dimorfismo sexual da planta apenas se consegue distinguir com algum tempo de desenvolvimento, tornando-se evidentes as diferenças como ilustra a **figura I**:



Figura I: Planta de *cannabis*: A-macho e B-fêmea. Macho: Estames que libertam pólen
Fêmea: Pistilos apenas nas fêmeas²²

Em geral, as folhas de *Cannabis* mostram um conjunto muito diversificado de estruturas e diferentes tipos de tricomas, glandulares e não glandulares não associados à produção de terpenoides.

Os tricomas glandulares são constituídos por uma série de células diferenciadas com várias propriedades funcionais, como células secretoras e células do pedúnculo.

Nas plantas fêmeas, reconhecem-se três tipos de tricomas glandulares, nomeadamente bulbosos, sésseis e capitados. As plantas macho exibem um terceiro tipo de tricoma glandular, o antero, apenas observado nas anteras²³.

B. Classificação sistemática

Seguidamente é apresentada a classificação botânica da *Cannabis sativa* L.²⁴:

Nome da espécie: *Cannabis sativa* L.

Reino: Plantae (Planta)

Subreino: Tracheobionta (Planta vascular)

Subdivisão: Spermatophyta (Planta com sementes)

Divisão: Magnoliophyta (Planta com flores)

Classe: Magnoliopsida (Dicotiledónea)

Subclasse: Hamamelididae

Ordem: Urticales

Família: Cannabaceae

Gênero: *Cannabis* L.

Espécie: *Cannabis sativa* L.

Subespécies: *Cannabis sativa* subsp. *sativa*; *Cannabis sativa* subsp. *indica*; *Cannabis sativa* subsp. *ruderalis*; *Cannabis sativa* subsp. *spontanea*

C. Subespécies e as suas origens

O local originário da canábis é, indiscutivelmente, a Ásia central, embora a localização exata seja desconhecida e amplamente debatida. Alguns investigadores referem o sopé dos Himalaias e a planície de Pamir, outros indicam uma localização mais ocidental, o Azerbaijão, outros uma localização, mas ao oriente, no nordeste da China.

Com a evolução da canábis ao longo dos milénios esta foi distribuída amplamente pelo homem e capaz de se adaptar e sobreviver em climas e habitats bastante díspares com capacidade de florescer²⁵.

As duas subespécies principais de canábis são a *Cannabis sativa* subsp. *indica* e a *Cannabis sativa* subsp. *sativa* onde se reconhecem numerosos compostos, entre os quais os canabinoides. Os dois principais canabinoides são o Δ^9 tetrahydrocanabidiol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), sendo o Δ^9 -THC o composto mais abundante e também o principal constituinte psicoativo. A *C. sativa* subsp. *sativa* apresenta uma maior quantidade de Δ^9 -THC em relação à *C. sativa* subsp. *indica* que, por sua vez apresenta um conteúdo de CBD mais elevado com um ratio Δ^9 -THC vs. CBD mais próximo de 1:1²⁶. As subespécies podem-se distinguir por particularidades morfológicas (**Figura 2**), apesar de nem sempre ser fácil. As

plantas de *C. sativa* subsp. *sativa* são mais altas, apresentam folhas finas com uma cor verde-pálida, enquanto a *C. sativa* subsp. *indica* são mais pequenas, com folhas largas e verde escuras²⁷. Existem ainda outras subespécies como a *C. sativa* subsp. *ruderalis* ou a *C. sativa* subsp. *spontanea* com tamanho mais reduzido, pouco ramificadas e com uma percentagem muito diminuta de Δ^9 -THC e maior de CBD que mesmo assim podem não ser suficientes para produzir efeitos medicinais. Posto isto, são subespécies com pouco interesse a nível medicinal e com uma reduzida preponderância nesse aspecto²⁸.

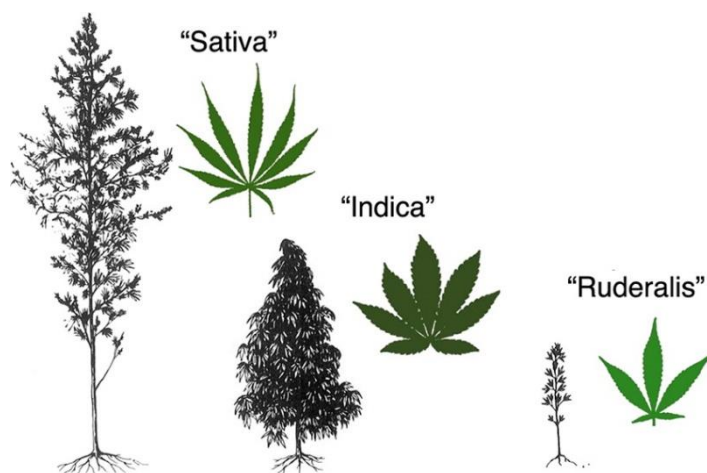


Figura 2: Diferenças morfológicas das subespécies de *Cannabis sativa*²⁸

D. Toxicidade

A canábis apresenta toxicidade moderada para o organismo humano em especial quando usada de forma recreacional ou por adolescentes, sendo fortemente desaconselhada. O uso de doses moderadas por adultos em contexto terapêutico raramente está associada a efeitos adversos graves, considerando-se o seu uso relativamente seguro neste contexto.

A neurotoxicidade é a principal manifestação tóxica da canábis e acontece quando à sobre expressão dos recetores CBI presentes no sistema nervoso central, ativados pelos canabinoides levando a efeitos adversos agudos; psíquicos e cognitivos. Quando ocorre sobredosagem, avaliada individualmente, pode resultar em situações de euforia e ansiedade, alterações ao nível cognitivo, entre outros. Os efeitos crónicos são a psicose e a dependência à canábis. Em geral os efeitos cognitivos parecem reversíveis após abstinência, devidamente acompanhada^{29; 30}.

E. Constituintes

O número total de compostos naturais identificados ou isolados da *C. sativa* continua a aumentar nas últimas décadas. Em 1980 *Turner et al.* identificaram 423 compostos desta planta, e este número aumentou em 1995 para 483. Entre 1995 e 2005, mais sete compostos foram identificados. Mais recentemente, de 2005 a 2015 foram descobertos 48 novos canabinoides, bem como 26 constituintes não canabinoides, num total de 565 compostos identificados até este momento como ilustrado na **tabela I**³¹.

Tabela I: Constituintes da *C. sativa* L. por classe química³¹

Classe química	2005	2015
Δ^9 -THC	9	23
Δ^8 -THC	2	5
CBG	8	16
CBC	6	9
CBD	7	7
CBND	2	2
CBE	5	5
CBL	3	3
CBN	7	11
CBT	9	9
Outros tipos	14	30
Total de canabinoides	72	120
Total não-canabinoides	419	445
Total	491	565

I. Canabinoides

Atualmente o termo canabinoide refere-se a todos os compostos ligados dos recetores canabinoides. Ou seja, não se restringe às substâncias isoladas da planta da canábida com o clássico esqueleto terpenofenólico C-21, mas também aos produtos obtidos sintéticos e semissintéticos. Os canabinoides naturais são designados de fitocannabinoides. De notar que os fitocannabinoides não são exclusivos da *C. sativa* L. mas é onde estes têm maiores concentrações²⁵.

Os canabinoides têm um núcleo estrutural do alquilresorcinol onde se ligam substituintes de estrutura monoterpénica. Os fitocannabinoides podem ser classificados como canabinoides ácidos, com grupo carboxilo ou neutros. Estão localizados fundamentalmente na resina secretada pelos tricomas femininos, em contrapartida as folhas masculinas possuem poucos tricomas glandulares, não tendo a mesma capacidade para os produzir.

Os ácidos de THC não apresentam atividade psicotrópica. Uma reação de descarboxilação, o composto é ativado, passando a demonstrar a sua função. Esta reação pode ser desencadeada através da combustão das partes secas da flor^{25; 31; 32}.

Os fitocanabinoides dividem-se em 10 principais subclasses, segundo vários autores. Algumas serão apresentadas de seguida e ilustradas na **figura 3** as suas estruturas^{32; 33}.

Δ^9 -THC

O delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) é o composto com maiores efeitos psicoativos na canábis. Foi pela primeira vez isolado por Korte *et al.* de um extrato de haxixe (exsudato resinoso seco, extraído do tricoma, das flores e das inflorescências da canábis) em 1965²⁵.

Do ponto de vista farmacológico, é um agonista parcial dos recetores CBI e CB2 com preferência para os recetores CBI. Em que a ligação a CBI proporciona uma maior atividade psicoativa e efeitos antinocicetivos e os CB2, também o alívio da dor, efeitos imunológicos, neuroprotetores e anti-inflamatórios. Dos efeitos psicoativos mencionados, estes incluem paranóia, ansiedade, distúrbios cognitivos, entre outros. Estes efeitos devem-se à interação do recetor CBI com os neurotransmissores excitatório glutamato e inibitório GABA que leva a uma libertação exacerbada de dopamina³³.

CBD

O canabidiol (CBD) foi o primeiro fitocanabinoide a ser isolado na década de 1940, apesar de a sua correta estrutura ter sido descoberta décadas mais tarde por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. São os principais metabolitos não psicotrópicos presentes na planta da canábis^{22; 25; 33}.

Apesar de semelhanças estruturais com o Δ^9 -THC o CBD apresenta menor afinidade para os recetores canabinoides. Aliás o CBD tem a capacidade de inibir alostericamente os recetores canabinoides nomeadamente o recetor CBI e é capaz de modular a atividade do Δ^9 -THC através de uma hidroxilação alílica hepática que gera a formação de um metabolito, o 11-hidroxi Δ^9 -THC com semelhante potência no recetor CBI mas uma maior penetração no sistema nervoso central. Este novo metabolito formado a partir do Δ^9 -THC é menos metabolizado pelo citocromo p-450, levando a maior tempo de semi-vida, com maior permanência no organismo, sendo um dos metabolitos mais tóxicos do Δ^9 -THC.

O CBD apresenta múltiplos alvos de interação biológicos, específicos, como é o caso do recetor 5-HT_{1A} da serotonina e dos canais TRP que podem desencadear diversas respostas celulares.³³ Recetores de adenosina, recetores opióides, recetores acoplados à proteína G,

recetores nicotínicos, entre outros. Dado a estas diversas interações o CBD apresenta atividade anticonvulsivante, ansiolítica, anti-emética, neuroprotetor, anti-inflamatório e na artrite reumatóide (como anti-inflamatório)^{33; 34}.

CBG

O canabigerol (CBG) difere estruturalmente dos diversos fitocanabinoides, é um canabinoide monocíclico contendo uma cadeia lateral alifática de 5 carbonos e outra de 10, sendo a sua estrutura descoberta a 1964 e foi o primeiro fitocanabinoide a ser sintetizado. Está presente na planta da canábis em baixas concentrações, embora algumas variedades da mesma que sofreram um processo de hibridização apresentam concentrações consideráveis. Este fitocanabinoide apresenta uma estrutura química muito variável não apresentando atividade psicoativa. A heterogeneidade justifica-se pelo seu resíduo isoprenil, pelo núcleo resorcinil (benzeno-1,3diol) e os seus ligandos que são muito suscetíveis a reações químicas que alteram a estrutura do CBG^{33; 35}.

O derivado ácido do canabigerol (CBGA) e o ácido canabigerolvarínico (CBGVA) são as duas principais moléculas precursoras de fitocanabinoides na sua biossíntese. A partir destas duas moléculas são sintetizados os precursores ácidos dos fitocanabinóies que após sofrerem uma reação de descarboxilação formam os respetivos fitocanabinoides^{22; 25; 36}.

De um ponto de vista farmacológico o CBG mostra uma moderada inibição dos recetores de serotonina 5-HT_{1A}, tem afinidade com o recetor TRPM8 (recetor do mentol) antagonizando-o, inibindo, portanto, os neurónios sensoriais (analgesia). São agonistas dos recetores adrenérgicos α -2, inibindo a libertação de catecolaminas com efeitos de maior relaxamento muscular, analgésico e sedativo^{33; 37; 38}.

CBC

No canabicromeno (CBC) de um ponto de vista estrutural, apresenta o resíduo isoprenil acoplado ao anel de resorcinol (benzeno-1,3diol) através de uma reação oxidativa. Foi pela primeira vez isolado em 1966 por Mecholam e Claussen. Em muitas variedades de canábis a presença de CBC está relacionada ao Δ^9 -THC o que parece demonstrar uma ligação entre as oxidases que sintetizam estes fitocanabinoides. De notar que no CBD parece não existir qualquer relação na oxidase^{22; 25; 33}.

Quando devidamente purificado, o CBC demonstra fraca atividade no recetor CBI e CB2 mas, no entanto, parece muito eficaz na regulação do processo inflamatório. Tem capacidade de se ligar ao recetor do canal iónico TRPA1, é capaz de reduzir os mediadores inflamatórios, óxido nítrico, interleucina 10, interferão γ ³³.

O CBC para além da atividade anti-inflamatória tem mostrado uma maior atividade de um ponto de vista antibacteriano e antifúngico em relação aos principais antifúngicos. Algo que tem disputado algum interesse recentemente no CBC é o ácido dauricromenico e seus análogos que demonstram uma elevada bioatividade na inibição dos recetores HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana)^{33; 39}.

Δ^9 -THCV

A tetrahidrocanabivarina (Δ^9 -THCV) em termos estruturais é muito semelhante ao Δ^9 -THC principalmente identificado no haxixe da canábida.

A sua atividade biológica é muito variável consoante a dose presente no extrato. A baixas doses (<3mg/kg) é considerado um antagonista dos recetores CB1. A concentrações mais altas (>10mg/Kg) apresenta-se como agonista. Nos recetores CB2 através da inibição, por exemplo do Lipopolisacarideo (LPS), precursor da resposta anti-inflamatória, leva a uma atividade anti-inflamatória^{22; 34}.

CBN

O canabinol (CBN) foi pela primeira vez designado por Wood em 1896. Era preparado como um óleo extraído do exsudado da resina da canábida indiana. Anos mais tarde, em 1940, a estrutura correta do CBN foi descoberta por Adams. A concentração deste fitocanabinoide depende muito da idade e do armazenamento da planta. CBN é muito estável à degradação oxidativa²⁵.

Tem baixas afinidades para os recetores CB1 e CB2 (10% a do THC). Apesar de tudo apresentam maior afinidade para os recetores CB2. Tem capacidade de se ligar a um elevado número de recetores iónicos TRP. Sendo que demonstram uma ligação forte a TRPA1 (agonizando-o) e a TRPM8 (potente antagonista), fraca ligação de ativação a TRPV1, TRPV3 e TRPV4; a apresenta alguma atividade a TRPV2. Pensa-se que a inativação destes canais a nível mais baixo que a estimulação endógena tem efeitos potenciais benéficos no alívio da dor, na comichão, na inflamação, distúrbios metabólicos e cardiovasculares e no cancro³⁵.

Demonstra atividade anticonvulsivante, anti-inflamatória e antibacteriana, assim como outros fitocanabinoides. Também tem atividade nas cicloxigenases (COXs) e lipoxigenase, reforçando o benefício anti-inflamatório dos canais TRP⁴⁰.

CBDV

A canabinavarina (CBDV) foi pela primeira vez isolada da canábida em 1969. É um análogo do CBD com uma cadeia lateral n-propil (C_3) ligada ao anel resorcinol, característico dos fitocanabinoides. Apresenta uma baixa afinidade para o recetor CBI mas boa afinidade para o recetor CB2. A ligação a CBI pode ser modulada com níveis reduzidos de Δ^9 -THC ou Δ^9 -THCV em extratos de elevadas concentrações de CBDV³⁵.

De um ponto de vista farmacológico, a sua atividade resulta da ligação aos principais recetores endocanabinoides resultando na modulação dos alvos associados ao processo endocanabinoide. O CBDV tem elevada afinidade para alguns recetores acoplados a proteína G, como por exemplo o GPR55, um possível alvo terapêutico para a dor neuropática e inflamatória. No GPR6 o CBDV atua como um agonista inverso mostrando-se um possível alvo para doenças do foro neurológico. Outro alvo, são os canais iónicos TRP canais presentes em neurónios sensoriais podendo a sua interação com o CBDV apresentar relevância nocicetiva³⁵.

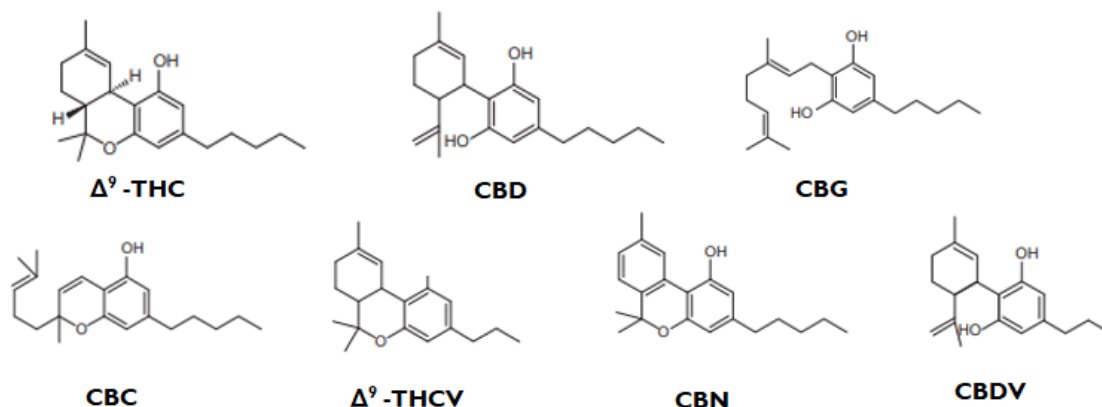


Figura 3: Exemplos de estruturas de canabinoides⁴¹

2. Terpenoides

O termo terpenoide inclui terpenos regulares e terpenos modificados em que um dos grupos metilo foi movido ou removido; ou foram adicionados átomos de oxigénio. São hidrocarbonetos com estruturas que derivaram do isopreno (C_5H_8)²⁵.

Na canábida estão presentes diversos terpenoides, monoterpénos e sesquiterpénos sintetizados nos tricomas resinosos da flor que representam cerca de 10% do seu conteúdo. São geralmente encontrados no óleo essencial da canábida e são compostos insaturados⁴².

Estes terpenoides voláteis são responsáveis pelo aroma característico da canábis, e por funções biológicas tais como, a repelência de insetos, de herbívoros e de agente atrativo aos polinizadores^{40; 41}. Os terpenoides mais comuns são o limoneno, β -mirceno e α -pineno²².

A mistura de diversos ácidos fitocanabinoides e terpenoides apresentam uma atividade mecano-química sinérgica contra os predadores. Da mesma forma acredita-se que os terpenoides têm capacidade de modular os efeitos terapêuticos dos fitocanabinoides. Vários estudos constataram que, embora haja potência clínica definida para os fitocanabinoides isolados, THC ou CBD, quando componentes de extratos contendo terpenos, flavonoides e outros canabinoides, eles apresentam um efeito mais potente^{22; 43}.

Os terpenoides são associados a vários efeitos farmacológicos como: anti-tumorais, anti-inflamatórios, analgésicos, antibacterianos, antivirais, antimalárica, previnem e tratam problemas cardiovasculares, têm atividade hipoglicemiante e podem promover a absorção transdérmica, devido à afinidade com as membranas biológicas⁴².

De seguida, dos vários mono- e sesquiterpenóides serão abordados os principais que estão presentes na planta da canábis e as suas estruturas ilustradas na **figura 4**:

β -Mirceno

O β -Mirceno é o monoterpeno linear mais prevalente presente na canábis, é volátil e facilmente oxidável. Como atividades terapêuticas tem descritos efeitos analgésico, anti-inflamatório, anti-convulsivante, hipoglicémico e relaxante muscular^{25; 41}. O efeito anti-inflamatório deve-se ao bloqueio da prostaglandina E-2 (PGE-2), potente mediador inflamatório⁴¹. Efeito analgésico, pois, dá-se o bloqueio da naloxona, antagonista opioide⁴³.

Poderá ter um efeito sinérgico tanto com o THC, como o CBD demonstrando efeitos de neuroprotecção anti-inflamatória⁴⁴.

Limoneno

O limoneno é um monoterpeno cíclico, apesar de ser muito comum na natureza, é esporadicamente encontrado na planta da canábis e mais predominante no pericarpo dos citrinos.⁴¹ O limoneno é um dos precursores biossintéticos de toda a família de monoterpenoides da canábis. A limoneno sintetase e outras enzimas são responsáveis pela biossíntese dos seus vários terpenoides^{41; 42}.

O limoneno tem atividade antioxidante, ansiolítica, antidepressiva, anticonvulsiva e anticancerígena. A atividade antidepressiva e ansiolítica deve-a um aumento das concentrações da dopamina no hipocampo mediada pelos recetores 5-HT_{1A} e de serotonina no córtex prefrontal^{25; 41; 43}. De notar que o limoneno não interage com os recetores CBI e CB2⁴⁰.

α -Pineno e β -Pineno

O α -pineno é um monoterpeneo bicíclico vastamente distribuído pela natureza, muito comum na folha do pinheiro e também presente na canábis. Muitas são as propriedades farmacológicas estudadas, em particular, a inibição por parte do α -pineno da acetilcolinesterase que pode melhorar a função cognitiva^{41; 43}. Possui características anti-inflamatórias sendo um potente inibidor da prostaglandina E-1 (PGE-1), e por vários mecanismos diminuem a expressão da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral (TNF- α) resultando um aumento da broncodilatação^{25; 41}. Atividade antibiótica contra algumas bactérias resistentes⁴⁵.

Novos estudos indicam potencial como sedativo, hipnótico e ansiolítico. Pois mostrou-se que o α -pineno interage com os recetores GABA-A, tendo efeitos semelhantes às benzodiazepinas⁴⁰.

β -pineno é um isómero bicíclico e é encontrado conjuntamente com o α -pineno. Os seus benefícios para a saúde ainda necessitam de ser mais profundamente investigados⁴¹.

Linalol

O linalol é um álcool monoterpeneoide acíclico muito comumente encontrado na *Lavandula spp.* e *Rosa spp.* e representa cerca de 6% do óleo essencial da canábis. Tem atividade sedativa, ansiolítica, anti-depressiva, analgésica e anti-inflamatória e anti-tumoral (induz apoptose em células tumorais)^{25; 41}. Estudos realizados em ratinhos demonstram que as atividades antidepressivas e ansiolíticas se devem à modulação do recetor de serotonina 5-HT_{1A}⁴³.

Atividades anticonvulsivante, antiglutamatergico e antinociceptiva foram demonstradas, abrindo portas a novos estudos para elucidar os seus mecanismos⁴⁶.

β -Cariofileno

β -cariofileno é um sesquiterpeneoide bicíclico insaturado, o mais comum em extratos de canábis e é omnipresente em alimentos e suplementos alimentares⁴¹. Tem atividade analgésica, anti-inflamatória e antiespasmódica ao nível intestinal²⁵.

Este terpenoide é tecnicamente um canabinoide pois é agonista total do recetor canabinoide CB2 com elevada potência mas não ao CBI, não sendo psicoativo. Apresenta efeitos benéficos na colite, nefrotoxicidade e nociceção^{25; 41; 47}.

O β -cariofileno apresenta efeitos sinérgicos com os fitocanabinoides. Como com o THC conferindo efeitos antipuriginoso e citoproteção gástrica e o CBD melhorando os efeitos

anti-inflamatórios.⁴¹ β -cariofileno é um composto terapêutico muito promissor e portanto muito estudado²².

Óxido de Cariofileno

O óxido de cariofileno é um óxido sesquiterpenoide muito comum na *Melissa officinalis* e *Melaleuca styphedoiles* com atividade antifúngica e inseticida (útil na defesa da planta)^{22; 41}. As propriedades anti fúngicas têm sido muito estudadas em diversas aplicações terapêuticas como é no caso das onicomicoses, propriedades antiagregantes também foram identificadas no óxido de cariofileno⁴¹.

Tem a particularidade de ser um composto passível de ser detetado por cães farejadores de drogas, identificando a presença de canábis⁴⁸.

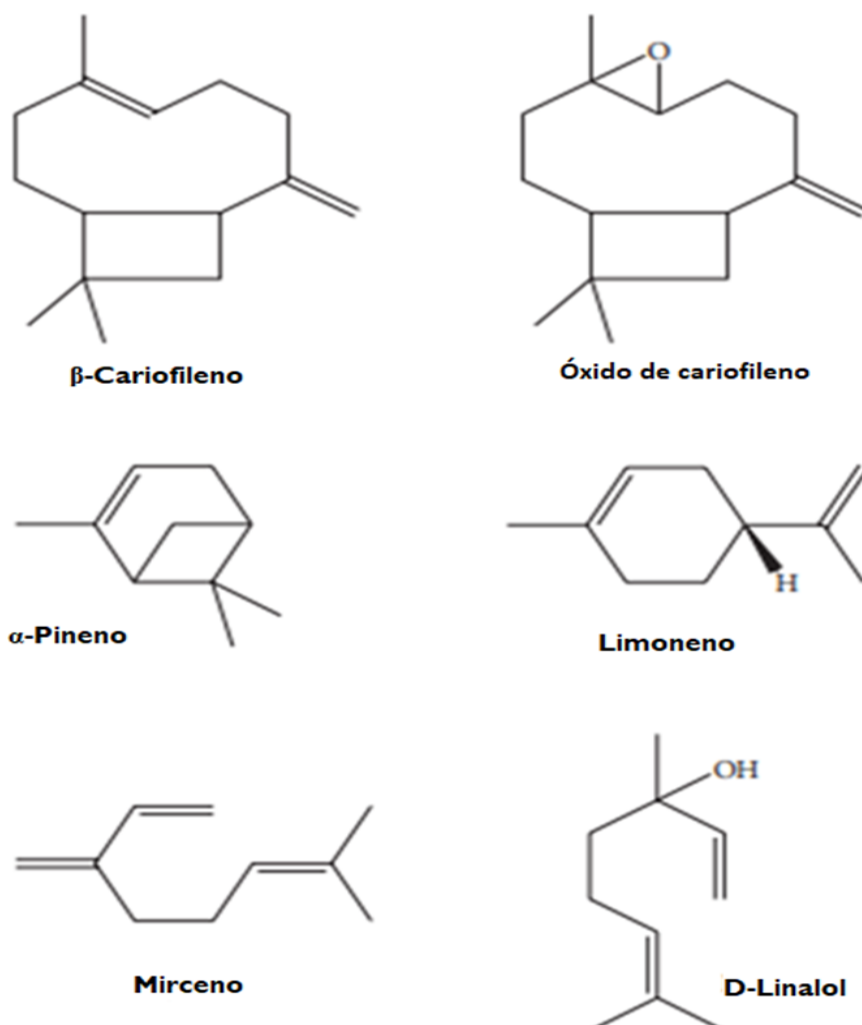


Figura 4: Exemplos de estruturas dos terpenoides²⁵

3. Óleo de sementes

As sementes da canábis apresentam elevado valor nutritivo servindo tradicionalmente como alimento. Contêm 20-25% de proteína, 20-30% de glúcidos, 10-15% de fibra insolúvel e 35% de óleo.

O óleo é um dos principais constituintes da semente e para além dos seus benefícios nutricionais, permite minimizar o colesterol e a pressão arterial, prevenindo as doenças cardiovasculares. É de constituição fundamentalmente lipídica (TAG- Triacilglicerois), restando 1.5-2% de substâncias não-TAG ou fração insaponificável.

O teor de lípidos no óleo é especialmente alto em ácidos gordos insaturados, sendo maioritários o ácido linoleico e o ácido α -linolénico (até 80% dos TAG). Enquanto o teor de ácidos gordos saturados é baixo, sendo os principais o palmítico e o esteárico (\approx 9% dos TAG). Outros TAG presentes no óleo da canábis são o ácido oleico, γ -linoleico e o ácido estearidónico.

A fração insaponificável é constituída por tocoferóis, compostos fenólicos e fitoesteróides, fortes antioxidantes que previnem a oxidação do óleo e apresentam benefícios para a saúde; pigmentos de clorofila e ácidos gordos livres que diminuem a estabilidade oxidativa do óleo; minerais e vitaminas em quantidades diminutas^{49; 50}.

F. Preparações medicinais

A canábis é uma planta muito versátil e pode ser encontrada no mercado sobre diferentes formas, como a flor seca, os concentrados e extratos, o óleo, os vaporizadores, os comestíveis e *softgels*^{51; 52}.

Flor seca

A flor da canábis apresenta-se no mercado sob a forma de flor inteira seca (broto), flor moída (preparada ou moída), e na forma pré-enrolada (*pre-rolls*). As flores inteiras são colhidas, cortadas e secas até um teor de humidade específico. A flor moída apresenta os mesmos compostos ativos que as flores inteiras secas, é processada para uso em vaporizador. Os *pre-rolls* são produtos que contêm flores moídas compactadas que se apresentam num formato pronto para o uso.

A flor é administrada pelo paciente por inalação após aquecimento, fumada ou vaporizada. Sendo a flor a forma mais clássica de administração de canábis^{51; 52}.

Óleo

A resina da canábis concentrada é extraída da flor que sofre descarboxilação térmica e é diluída num óleo onde ficam retidos os canabinoides e outros compostos ativos. O óleo pode ser administrado oralmente através de uma seringa, permitindo que em cada dose o paciente saiba exatamente a quantidade de THC, CBD ou outro composto ativo que está a tomar, pode ser administrado também por via tópica com pouca evidência quanto à sua absorção^{51; 52}.

Concentrados e Extratos

Os concentrados de canábis são separados da planta, removendo impurezas e outros compostos, resultando num produto concentrado em canabinoides e terpenos. Este processo é realizado a condições específicas de temperatura e pressão.

Os extratos são processados pelo uso de solventes permitindo concentrar os canabinoides. Podem ser extratos sólidos (ex.: haxixe) ou extratos líquidos (geralmente destinados a vaporização). Os extratos são geralmente fumados ou vaporizados, podendo, também, ser adicionados à flor. As tinturas são extratos de canábis obtidos através do álcool geralmente destinados a aplicação sublingual, administrados sob a forma de um *spray* ou de conta-gotas. Podem também ser apresentados sob a forma de *spray* oral e/ou de cápsulas para administração oral⁵³.

Tanto os concentrados como os extratos apresentam uma nova opção terapêutica para os pacientes que necessitam de uma ação mais rápida e com maiores índices de canabinoides do que os normalmente presentes noutras formulações^{51; 52}.

Vaporizadores

Os vaporizados aquecem a flor ou extratos de canábis a uma dada temperatura de forma a libertar os seus princípios ativos para o vapor (sem combustão, logo sem fumo). Dois tipos de vaporizadores estão disponíveis no mercado, os que vaporizam flores secas e os de última geração que são integrados com bateria e vaporizam extratos de canábis^{51; 52}.

Comestíveis

Os comestíveis são alimentos e bebidas à base de infusões de canábis em que o THC ou outros canabinoides são metabolizados no fígado. Podem ser constituídos pela flor, concentrados ou extratos da canábis. Exemplos de comestíveis são os chocolates, as gomas, bebidas leves e infusões alcoólicas^{51; 52}.

IV. Dor Neuropática

A dor crônica é uma condição complexa influenciada por processos sociodemográficos, biológicos e psicológicos; persistente e recorrente com duração superior a 3 meses ou 6 meses (varia consoante os autores). Pode ser subdividida em três classes de dor tendo por base a fisiopatologia: a dor neuropática (DN), a dor nocicetiva e a hipersensibilidade sensorial^{54; 55}. A dor nocicetiva é resultado de dano tecidual devido a trauma ou inflamação, é processado pelo sistema somatossensorial mas normalmente não envolve danos no sistema nervoso. Ocorre por exemplo, na artrite reumatoide e tendinite. Opondo-se a este tipo de dor vem a neuropática que resulta de danos diretos ao próprio sistema nervoso. A hipersensibilidade sensorial surge de uma desregulação persistente ou disfunção de neurónios de todo o sistema nervoso central levando a redução dos limiares da dor. A fibromialgia é um exemplo deste tipo de dor⁵⁵.

A DN está associada a uma redução da qualidade de vida e muitas das vezes é mal gerida. Cerca de 7-8% dos adultos apresentam dor de origem neuropática⁵⁶. Segundo a IASP (Associação internacional para o estudo da dor) a DN define-se como “dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial”, incluído as fibras periféricas (A β , A δ e C)^{57; 58}. A DN pode ser classificada como dor central ou periférica. Os danos nos nervos resultam em alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso que causam inúmeros sintomas como demonstrado na seguinte **tabela**⁵⁵:

Tabela 2: Sintomas comuns da Dor Neuropática⁵⁵

Sintoma	Descrição
Hiperalgisia	Aumento da resposta à dor a um estímulo que normalmente provocaria dor reduzida
Alodinia	Resposta dolorosa a um estímulo que normalmente não provocaria dor
Hipoalgisia	Redução da resposta à dor a um estímulo que normalmente provocaria dor
Parestesia	Sensações anormais (comichão, formigueiro, quente/frio) que pode ser espontânea ou provocada
Disestesia	Sensação anormal desagradável que pode ser espontânea ou provocada
Hipoestesia	Redução da sensibilidade ao estímulo

A. Etiologia e causas

A dor neuropática pode ter várias etiologias que desencadeiam a manifestação da doença como por exemplo, origem tóxica, traumática, isquêmica/metabólica, infecciosa/inflamatória, invasiva/compressiva e hereditária⁵⁷.

Pode surgir como resposta a patologias já presentes. A neuropatia central é causada por patologias como, doenças cerebrovasculares (p. ex. AVC) que afetam as vias somatosensoriais centrais e doenças neurodegenerativas (p. ex. doença de Parkinson), doenças que originam lesões da medula espinhal como a siringomielia e doenças desmielizantes (p. ex. esclerose múltipla), mielite e neuromielite óptica.

A dor neuropática de localização periférica apresenta causas distintas. Prendem-se principalmente pelas fibras desmielinizadas C e fibras mielinizadas A. Os fatores mais comuns que levam a este tipo de neuropatia são o envelhecimento da população global, a maior incidência da diabetes *mellitus* e na quimioterapia, na terapêutica do cancro (cada vez mais prevalente)^{2; 57; 58}.

Cerca de 30%-40% dos pacientes que recorrem à quimioterapia apresentam este tipo de neuropatia. Os taxanos, alcalóides de vinca e compostos platinados afetam todas as fibras sensoriais, quer as mielinizadas quer não mielinizadas. Estes fármacos atuam a um nível neuronal danificando os microtúbulos, afetando o transporte nos axónios, comprometem a função mitocondrial, alteram a homeostase iónica ou atuam diretamente no DNA levando à degeneração do nervo periférico e consequente neuropatia periférica induzida por quimioterapia^{59; 60}.

Cerca de 10% a 26% de pacientes com diabetes *mellitus* sofrem de dor neuropática periférica⁶¹. Os mecanismos subjacentes a esta condição não se apresentam bem definidos mas pensa-se que o stress oxidativo, alterações microvasculares, complicações auto-imunes levam à degradação das fibras nervosas por vias diversificadas^{61; 62}.

Outras condições importantes que causam a neuropatias periféricas são certas doenças infecciosas (como o HIV e hanseníase), imunológicas (síndrome de Guillain-Barré), hereditárias e canalopatias (eritromelalgia hereditária).

B. Mecanismos da Dor Neuropática

Os avanços científicos na temática da dor cabem muito pela compreensão das alterações plásticas do sistema nervoso após o dano de nervos, identificando novos alvos terapêuticos, facilitando a transposição pré-clínica para clínica⁵⁸. Para além do mais os dados revelam que não é apenas um mecanismo que leva à DN mas vários e que muitas vezes em nada dependem da causa da doença⁶³.

Alterações estruturais e funcionais no sistema somatosensorial resultam em danos que contribuem para uma sensibilização periférica (maior capacidade de resposta dos nociceptores periféricos devido à ação de substâncias químicas libertadas ao redor do local da lesão), sensibilização central (excitabilidade aumentada de neurónios dentro do SNC), sistema nervoso inibitório comprometido e ativação aberrante da microglia⁵⁵.

Existem duas grandes categorias de dor neuropática: a central (origem numa lesão central no SNC) e a periférica (origem numa lesão periférica).

Os terminais periféricos que processam a dor são as fibras C (não mielinizadas) e as fibras A δ (finamente mielinizadas) e estimulam o desenvolvimento da dor neuropática periférica, por diversos fatores como o dano metabólico, as toxinas, certos medicamentos, citocinas e outros mediadores inflamatórios, resultando em alterações na densidade das fibras e hiperexcitabilidade neuronal. Ao longo dos axónios, lesões de diversas etiologias induzem a degradação das fibras e alterações na expressão, resultando na transmissão de sinal defeituoso^{57; 63}. Os mediadores inflamatórios, quando libertados, promovem a sensibilização periférica, como o gene da calcitonina relacionado com o peptídeo P e a substância P que aumentam a permeabilidade vascular, levam a edema localizado e libertam subprodutos como as prostaglandinas e a bradicinina que resulta na excitação do nociceptor com descargas ectópicas⁶⁴.

A dor neuropática central tem origem no cérebro e na medula espinhal e normalmente éacompanhada de doenças como a esclerose múltipla, a doença de Parkinson ou lesões isquémicas⁶⁵.

A estimulação repetida ou moderadamente intensa leva à sensibilização das vias nociceptivas espinhais e supraespinhais⁵⁷. A sensibilização central refere-se ao aumento da excitação e redução da inibição das vias do SNC². Esta sensibilização pode desenvolver-se devido à atividade ectópica nas fibras primárias nociceptivas aferentes podendo não se associar a dano estrutural dentro do próprio SNC. Descargas contínuas de fibras periféricas aferentes levam à libertação de aminoácidos excitatórios e neuropeptídeos na zona dorsal da medula espinhal, o que leva a alterações pós-sinápticas de neurónios nociceptivos de segunda ordem

como, a fosforilação da NMDA e AMPA (recetores do glutamato) resultante da elevada libertação de glutamato ou expressão dos canais dependentes de sódio e alterações na permeabilidade do cálcio. Estas alterações estruturais levam a hiperexcitabilidade neuronal permitindo um baixo limiar das fibras aferentes A β e A δ ativando os neurónios nociceptivos de segunda ordem. Assim estímulos táteis normalmente inócuos, tornam-se dolorosos e acabam por perpetuar a dor mais ou menos intensa⁶³. A DN crónica é também resultado de uma libertação de mediadores devido a uma microglia desregulada.⁵⁷.

A grande maioria dos estudos apontam que a DN central está muito ligada a fenómenos de desinibição por redução do neurotransmissor inibitório (GABA) embora os mecanismos subjacentes não estejam ainda muito bem elucidados⁶⁶.

De forma resumida apresentam-se ilustrados os principais mecanismos da DN na **tabela 3**:

Tabela 3: Mecanismos da Dor Neuropática⁶¹

Mecanismos Periféricos
<ul style="list-style-type: none">• Alterações na distribuição e expressão dos canais de sódio• Alterações na distribuição e expressão dos canais de cálcio• Expressão neuro peptídica alterada• Crescimento simpático das fibras periféricas• Desregulação inibitória espinhal• Alteração do fluxo sanguíneo periférico• Atrofia axonal, degeneração ou regeneração• Dano nas fibras C desmielinizadas• Aumento da glicémia
Mecanismos Centrais
<ul style="list-style-type: none">• Sensibilização central• Mudanças de equilíbrio da estimulação ou inibição das vias descendentes• Aumento da vascularização talâmica

C. Terapêuticas convencionais

O tratamento da DN foca-se geralmente no alívio dos sintomas, pois a causa pode ser de difícil tratamento como na neuropatia diabética⁵⁸. É desafiante, pois em muitos pacientes os efeitos secundários do tratamento farmacológico são muito frequentes e a eficácia analgésica por vezes é reduzida, levando a uma reduzida satisfação do doente. Isto resulta dada a heterogeneidade dos mecanismos da DN já elucidados, e aspetos psicológicos e emocionais, podendo se apresentar o quadro de ansiedade e/ou depressão que necessitam também de tratamento^{2; 63}.

São vastas as opções de tratamento. Entre agentes farmacológicos (**tabela 4**) e não farmacológicos. As terapêuticas não farmacológicas mais utilizadas, apesar da sua fraca evidência científica incluem acupuntura, as massagens terapêuticas e a reflexologia. Terapêuticas combinadas são usualmente aplicadas⁵⁸.

Posto isto, é necessária uma abordagem multifacetada por parte dos prescritores que incluam as comorbilidades presentes que afetam a qualidade de vida dos doentes e que condicionam um tratamento eficaz, assim como a utilização de terapêuticas adjuvantes como os agentes não farmacológicos. É de salientar que existe uma necessidade de mais ensaios clínicos no que diz respeito a uma terapêutica individualizada, o que seria uma mais-valia numa condição tão heterogénea como a DN^{58; 64}.

Tabela 4: Tratamento farmacológica disponível para a dor neuropática^{56; 58}

Classe	Fármacos	Mecanismos de ação	Efeitos adversos	Precauções e Contraindicações
1ª linha de tratamento				
Inibidores da recaptação de serotonina	Duloxetina	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina	Náusea, dor abdominal e constipação	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de tramadol • Hipertensão • Distúrbio hepático
	Venlafaxina	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina	Náusea e hipertensão (doses elevadas)	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de tramadol • Hipertensão • Cardiopatia
Antidepressivos tricíclicos	<ul style="list-style-type: none"> • Norriptilina • Desipramina • Amitrptilina • Imipramida 	Inibição de recaptação de monoamina, bloqueio do canal de sódio e efeito anticolinérgico	Sonolência, ganho de peso e efeitos anticolinérgicos	Cardiopatas, glaucoma, adenoma prostático e convulsões
Ligandos de canais de cálcio $\alpha_2\delta$	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentina • Pregabalina • Enacarbil 	Atua na subunidade $\alpha_2\delta$ do canal de cálcio dependente de voltagem com diminuição da sensibilização central	Sedação, tontura, edema periférico e ganho de peso	Reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal
2ª linha de tratamento				
Administração tópica	Lidocaina 5%	Bloqueio dos canais de cálcio	Eritema local, comichão e erupção cutânea	Nota: Sem eficácia para a dor neuropática central
	Capsaicina 8%	Agonista de TRPV1 com dessensibilização das fibras aferentes tipo C	Eritema, comichão	Nenhuma
Opióides fracos	Tramadol	Agonista dos recetor μ ; Inibidor da recaptação de monoamina	Náusea, êmese, sonolência	Histórico de abuso da substância
3ª linha de tratamento				
Opióides fortes	Morfina Oxicodona	Agonista do recetor μ ; Oxicodona adicionalmente causa antagonismo do recetor- κ opióide	Nausea, vômitos, constipação, sonolência	Histórico de abuso de substância
Outros				
Neurotoxinas	Toxina botulínica A	Inibidor da libertação de acetilcolina e agente bloqueante neuromuscular. Efeitos potenciais na mecanotransdução e efeitos na dor neuropática central	Dor no local de injeção	Hipersensibilidade e infecção na área dolorosa

D. Canábis e canabinoides na Dor Neuropática

Estudos realizados em modelos animais indicam-nos a importância que os recetores CBI e CB2 demonstram na dor neuropática. A deleção seletiva de recetores CBI periféricos resultaram numa diminuição de efeitos analgésicos dos canabinoides sistémicos com aumento da perceção da dor neuropática em camundongos. A deleção geral do recetor CBI para além de interagir com a modulação da dor aumentou a manifestação de depressão e ansiedade. Quanto à deleção geral do recetor CB2 potencializou a dor neuropática em modelos animais e a expressão exacerbada reduziu as manifestações de dor neuropática.³

Seguidamente são apresentados alguns ensaios clínicos respetivos à aplicação de canabinoides na DN, cuja informação é complementada com a **tabela 5**, disponível em anexo.

Wilsey et al.⁶⁷, levaram a cabo um estudo cruzado, duplamente cego, controlado por placebo em que avaliaram a eficácia analgésica da canábis, efeitos psicoativos e cognitivos em indivíduos que apesar do tratamento convencional apresentavam dor neuropática. 39 pacientes com dor neuropática central e periférica foram submetidos a uma inalação de canábis de dose média (3.53% THC), dose baixa (1.29% THC) ou de placebo. Os participantes foram distribuídos em 3 sessões experimentais de 6 horas no centro de investigação em que nas primeiras 2 horas eram vaporizados 4 *puffs* de marijuana e nas seguintes 2 horas de 4 a 8 *puffs*, de forma a reduzir as taxas mais altas de resposta ao placebo, incorporando uma dose flexível e, por fim as 2 últimas horas são de recuperação. O principal *outcome* avaliado neste ensaio foi o VAS (escala visual analógica para avaliar a dor) que varia de 0 (sem dor) a 10 (a pior dor possível). E como *outcomes* secundários foram avaliados a impressão global de dor, a escala de dor neuropática (avaliando vários descritores da dor como: intensidade, frio, calor, dor profunda, etc.), alodinia, entre outros.

Este estudo revelou que ambas as vaporizações de uma dose média e baixa de canábis provaram ter efeito analgésico nas várias condições de dor neuropática presente no estudo. As duas dosagens do estudo apresentaram uma redução da intensidade da dor, estatisticamente interessantes, em cerca de 30 % em comparação ao placebo. Nenhum participante desistiu do estudo devido à tolerabilidade à canábis e concluiu-se que os efeitos indesejáveis cognitivos estão mais presentes para uma dose de 3.53% de THC mas, apesar disso estes e outros efeitos colaterais apresentam-se aceitáveis em pacientes com dor neuropática.⁶⁷

Wisley et al.⁶⁸, noutro estudo concluído em 2016 (3 anos após o anterior) avaliaram a eficácia analgésica de canábis vaporizada na dor neuropática relacionada com a lesão na medula espinhal. Um estudo em tudo semelhante ao anterior, só que neste caso foi comparado

o efeito analgésico de canábis vaporizado de dose baixa (2.9% THC) e dose alta (6.7% THC) com o placebo em 42 participantes, num estudo cruzado, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo. Duração de 8 horas de experiência laboratorial. Os *outcomes* estudados são equivalentes nos 2 estudos. As duas doses estudadas não diferiram significativamente em termos de potência analgésica. Os efeitos psicoativos são dependentes da dose de THC, sendo que a dose mais alta apresenta uma maior série e frequência destes efeitos colaterais. Sendo a dose baixa mais segura com semelhante eficácia.

Estes foram estudos de curto prazo de 6 e 8 horas respetivamente divididos em 3 sessões, outros estudos devem surgir como forma de garantir que o efeito analgésico é mantido por maiores períodos de tempo e avaliar os efeitos colaterais a longo prazo⁶⁸.

M. Serpell et al.⁶⁹, avaliaram a eficácia do spray bucal (Sativex®) contendo um extrato de canábis com uma razão de THC/CBD a aproximadamente 1 quanto à dosagem de fitocanabinoides, no tratamento da alodinia associada à dor neuropática periférica. O ensaio é randomizado, duplamente cego, controlado por placebo num grupo de estudo paralelo e decorreu durante 15 semanas. 303 pacientes foram admitidos ao estudo e 246 randomizados e analisados pelos 39 centros de estudo e os principais *endpoints* avaliados foram a razão de pacientes que mostraram melhorias de pelo menos 30% na escala de classificação numérica (NRS) que varia de 0 a 10 da dor neuropática periférica e a alteração média da pontuação nesta escala. Quanto maior a dose de spray aplicada, maior a diferença de eficácia para o placebo, sendo a dose limitada a 24 pulverizações diárias para garantir a tolerabilidade do tratamento.

No primeiro *endpoint* os resultados foram esclarecedores em que as melhoras na intensidade da dor de pelo menos 30% atingiram os 28% em pacientes que receberam o spray bucal THC/CBD comparando com os 16% nos pacientes recebendo o placebo. Este resultado é estatisticamente relevante. Enquanto que a alteração na média de pontuação da escala de dor (0 a 10) mostrou superioridade para o tratamento com o spray, não sendo estatisticamente significativa. Em termos de segurança, o spray foi bem aceite neste estudo, com reduzidos níveis de intoxicação, apresentando boa tolerabilidade. Embora tenham ocorrido alguns efeitos adversos o número de pacientes com reações adversas graves foi reduzido.

Em suma este estudo demonstra resultados encorajadores no tratamento da dor neuropática periférica associada à alodinia, podendo o spray bucal THC/CBD trazer benefícios significativos para os pacientes com bons índices de segurança⁶⁹.

Almong et al.⁷⁰, testaram um inovador dispositivo médico que permite a administração de doses terapêuticas de Δ^9 -THC em pacientes com dor crônica incluído a dor neuropática, com o objetivo de determinar a farmacocinética, efeitos analgésicos performance cognitiva e segurança. Este dispositivo é o Syqe Inhaler® e permite a inalação de dose seletiva térmica. Durante 2 segundos de aquecimento e aerossolização, desencadeados pela respiração, 90% do ácido de THC é descarboxilado para a forma farmacologicamente ativa de THC. O inalador está programado para fornecer doses precisas de 0.5 a 1mg de aerossol de THC. Para isso foi consumado um ensaio clínico cruzado, randomizado, de 3 braços, duplamente cego, controlado por placebo com 27 participantes recebendo uma dose de 0.5mg, 1mg ou o placebo. O tratamento é realizado em 3 sessões com um tempo de 150 minutos. Após a inalação é medido o nível de Δ^9 -THC no sangue após 150 minutos; a intensidade da dor e parâmetros de segurança em vários pontos de tempo através da escala visual análoga(VAS). A performance cognitiva também é determinada pelo método “*Cambridge cognition battery testing*”.

Os resultados foram satisfatórios, foi demonstrado um perfil dose-dependente bem como uma redução da intensidade da dor mesmo em doses mais baixas. A dose de 0.5mg de Δ^9 -THC resulta em efeitos analgésicos significativos, com reduzidos efeitos adversos enquanto uma dose de 1mg resulta em quase o dobro do efeito analgésico. Ambas as doses resultaram numa redução de 63.64% e 69.57% dos pacientes nas doses de 0.5mg e 1mg de THC, respetivamente, de pelo menos 2 pontos na pontuação de dor na escala visual analógica (VAS). Efeitos adversos mais comuns foram o estado de confusão, a tosse, fraqueza, inquietação, boca seca; leves e de resolução espontânea. Na performance cognitiva não foram descobertas evidências da sua deterioração⁷⁰.

Os ensaios clínicos mostram ser promissores sendo a inalação a via mais frequente de administração de canabinoides (Δ^9 -THC). Estas formulações juntamente com extratos de THC/CBD (Sativex®) demonstraram uma melhoria significativa na redução da intensidade da dor. Outras formulações como o óleo de CBDV falhou completamente em demonstrar eficácia na redução da intensidade da dor, contrariando estudos farmacológicos, presentes na literatura, que identificavam alta potencialidade analgésica do fitocanabinoide.

Por outro lado, os ensaios aqui mencionados apresentam um tempo de duração reduzido, não permitindo avaliar a manutenção da analgesia nem o aparecimento de efeitos adversos a longo prazo. Num futuro próximo são necessários realizar ensaios de maior duração de várias semanas a meses.

V. Conclusão

A *C. sativa* L. é uma planta que apresenta na literatura uma panóplia de indicações terapêuticas, para diversas patologias. A dor neuropática necessita de novos agentes terapêuticos altamente eficazes e com bons índices de tolerabilidade e posto isto o sistema endocanabinoide apresenta-se um alvo muito promissor como forma de reduzir a intensidade da dor. Os compostos da canábis, como os fitocanabinoides, demonstram afinidade para os recetores canabinoides, ativando o sistema endocanabinoide resultando numa atividade analgésica.

A evidência clínica demonstra que existe uma relação clara entre a administração de canabinoides e um maior efeito analgésico com uma boa tolerabilidade. Estes estudos ainda são um pouco inconstantes, havendo a necessidade de surgirem novos ensaios com um maior tempo de tratamento e com resultados mais consistentes.

A nível regulamentar existem ainda muitas limitações na pesquisa de novos efeitos benéficos da canábis e na implementação no mercado de novos medicamentos à base da planta que tenham mostrado eficácia e segurança. As exigências regulamentares mostram-se ser um entrave para uma inovação mais acelerada nesta área.

Os ensaios clínicos já documentados demonstraram resultados animadores para uma futura terapêutica à base de canabinoides na dor neuropática. Sendo de extrema importância a continuação do investimento e pesquisa nesta área de forma a complementar muita da informação já existente e claro, aumentar as opções terapêuticas a uma condição tão difícil de gerir como a dor neuropática.

Referências bibliográficas

1. FORNASARI, Diego - Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain and Therapy*. ISSN 2193651X. 6:s1 (2017) 25–33. doi: 10.1007/s40122-017-0091-4.
2. ZILLIOX, Lindsay A. - Neuropathic Pain. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. ISSN 15386899. 23:2 (2017) 512–532. doi: 10.1212/CON.0000000000000462.
3. LEE, Gemayel *et al.* - Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports*. ISSN 15343081. 22:1 (2018). doi: 10.1007/s11916-018-0658-8.
4. FONSECA, B.M., SOARES, A.; TEIXEIRA - Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia - Porto*. 2019) 21–31.
5. LU, Hui Chen; MACKIE, Ken - Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. ISSN 24519030. 6:6 (2021) 607–615. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
6. AIZPURUA-OLAIZOLA, Oier *et al.* - Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*. ISSN 18785832. 22:1 (2017) 105–110. doi: 10.1016/j.drudis.2016.08.005.
7. MILLÁN-GUERRERO, Rebeca Olivia; ISAIS-MILLÁN, Sara - Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gaceta medica de Mexico*. ISSN 00163813. 155:5 (2019) 471–474. doi: 10.24875/GMM.M20000334.
8. TRIGO, Jose M.; FOLL, Bernard LE - The Role of the Endocannabinoid System in Addiction. *The Endocannabinoid System: Genetics, Biochemistry, Brain Disorders, and Therapy*. 2017) 187–236. doi: 10.1016/B978-0-12-809666-6.00006-X.
9. KATONA, István *et al.* - Presynaptically located CBI cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *Journal of Neuroscience*. ISSN 02706474. 19:11 (1999) 4544–4558. doi: 10.1523/jneurosci.19-11-04544.1999.
10. BAINBRIDGE, James Scott; DAVIES, Samuel Henry - Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabionoid receptor. *Journal of the Chemical Society, Transactions*. ISSN 03681645. 101:10 (1992) 2209–2221. doi: 10.1039/CT9120102209.
11. JOSHI, Neal; ONAIVI, Emmanuel S. - Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. 2019). doi: 10.5772/intechopen.73801.
12. RYSKAMP, Daniel A. *et al.* - Trpv1 and endocannabinoids: Emerging molecular signals that modulate mammalian vision. *Cells*. ISSN 20734409. 3:3 (2014) 914–938. doi: 10.3390/cells3030914.

13. BEGG, Malcolm *et al.* - Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacology and Therapeutics*. ISSN 01637258. 106:2 (2005) 133–145. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.005.
14. LU, HUI-CHEN, Ken Mackie - An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Physiology & behavior*. 176:5 (2017) 139–148. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.07.028.An.
15. IANCU, Raluca *et al.* - Endocannabinoid System and Ocular Vascularization. *Nepalese Journal of Ophthalmology*. ISSN 2072-6805. 10:2 (2018) 168–175. doi: 10.3126/nepjoph.v10i2.20464.
16. FRANJO GROTENHERMEN - Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. ISSN 1570159X. 1:1 (2006) 10–14.
17. NAVARRETE, Francisco *et al.* - CB2 receptor involvement in the treatment of substance use disorders. *Biomolecules*. ISSN 2218273X. 11:11 (2021). doi: 10.3390/biom11111556.
18. KIM, Changhoon *et al.* - 4-Aminophenyl acetamides and propanamides as potent transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. ISSN 14643391. 26:15 (2018) 4509–4517. doi: 10.1016/j.bmc.2018.07.040.
19. LOWIN, Torsten; STRAUB, Rainer H. - Cannabinoid-based drugs targeting CBI and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. ISSN 14786362. 17:1 (2015) 1–13. doi: 10.1186/s13075-015-0743-x.
20. MALDONADO, Rafael; BAÑOS, Josep Eladi; CABAÑERO, David - The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. ISSN 18726623. 157:2 (2016) S23–S32. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000428.
21. MARZO, Vincenzo DI; PISCITELLI, Fabiana - The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. ISSN 18787479. 12:4 (2015) 692–698. doi: 10.1007/s13311-015-0374-6.
22. BONINI, Sara Anna *et al.* - Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*. ISSN 18727573. 227:2018) 300–315. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
23. FARAG, S.; KAYSER, O. - Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects [Em linha]. [S.l.] : Elsevier Inc., 2017 Disponível em doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3/00001-6>. ISBN 9780128007563.
24. USDA United states department of agriculture. . Natura Resources Conservation Service - [s.d.].
25. PERTWEE, Roger G.; CASCIO, Maria Grazia - Handbook of cannabis. *Handbook of Cannabis*. 2015) 115–136. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0006.
26. GOYAL, Hemant *et al.* - Role of cannabis in digestive disorders. *European Journal of*

- Gastroenterology and Hepatology. ISSN 14735687. 29:2 (2017) 135–143. doi: 10.1097/MEG.0000000000000779.
27. ATAKAN, Zerrin - Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. ISSN 20451261. 2:6 (2012) 241–254. doi: 10.1177/2045125312457586.
28. MCPARTLAND, John M. - Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and Cannabinoid Research*. ISSN 23788763. 3:1 (2018) 203–212. doi: 10.1089/can.2018.0039.
29. SACHS, Jane; MCGLADE, Erin; YURGELUN-TODD, Deborah - Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*. ISSN 18787479. 12:4 (2015) 735–746. doi: 10.1007/s13311-015-0380-8.
30. GROTENHERMEN, Franjo - The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chemistry and Biodiversity*. ISSN 16121872. 4:8 (2007) 1744–1769. doi: 10.1002/cbdv.200790151.
31. ELSOHLY, Mahmoud A. *et al.* - Phytochemistry of Cannabis sativa L. ISBN 9783319455419.
32. LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer - The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*. ISSN 13652125. 84:11 (2018) 2477–2482. doi: 10.1111/bcp.13710.
33. HANUŠ, Lumír Ondřej *et al.* - Phytocannabinoids: A unified critical inventory. ISBN 3903213756.
34. PERTWEE, R. G. - The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*. ISSN 00071188. 153:2 (2008) 199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442.
35. SAMPSON, Peter B. - Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of Cannabis sativa Constituents Aside from the «big Two». *Journal of Natural Products*. ISSN 15206025. 84:1 (2021) 142–160. doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c00965.
36. SHOYAMA, Yukihiro *et al.* - Biosynthesis of cannabinoid acids. *Phytochemistry*. ISSN 00319422. 14:10 (1975) 2189–2192. doi: 10.1016/S0031-9422(00)91096-3.
37. CASCIO, M. G. *et al.* - Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α 2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT 1A receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*. ISSN 00071188. 159:1 (2010) 129–141. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00515.x.
38. KHAN, Z. P.; FERGUSON, C. N.; JONES, R. M. - Alpha-2 and imidazoline receptor

agonists therapeutic role. *Science*. 1999) 146–165.

39. POLLASTRO, Federica *et al.* - Cannabichromene. *Natural Product Communications*. ISSN 15559475. 13:9 (2018) 1189–1194. doi: 10.1177/1934578x1801300922.

40. GONÇALVES, Elaine C. D. *et al.* - Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant. *Molecules*. ISSN 14203049. 25:7 (2020) 1–47. doi: 10.3390/molecules25071567.

41. RUSSO, Ethan B.; MARCU, Jahan - *Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads* [Em linha]. 1. ed. [S.l.] : Elsevier Inc., 2017 Disponível em WWW:<URL:<http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>>.

42. YANG, Wenqiang *et al.* - Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. *Natural Product Communications*. ISSN 15559475. 15:3 (2020). doi: 10.1177/1934578X20903555.

43. HARTSEL, Joshua A. *et al.* - *Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals*. ISBN 9783030046248.

44. LAFUENTE, Hector *et al.* - Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs. *Pediatric Research*. ISSN 00313998. 70:3 (2011) 272–277. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182276b11.

45. SALEHI, Bahare *et al.* - Salehi 2019Therapeutic Potential of α - and β -Pinene_A Miracle.pdf. Figure 1 (2019) 1–34.

46. SOUTO-MAIOR, Flávia Negromonte *et al.* - Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide. *Pharmaceutical Biology*. ISSN 17445116. 55:1 (2017) 63–67. doi: 10.1080/13880209.2016.1228682.

47. SOMMANO, Sarana Rose *et al.* - The Cannabis Terpenes. *Molecules (Basel, Switzerland)*. ISSN 14203049. 25:24 (2020) 1–16. doi: 10.3390/molecules25245792.

48. DOUGNON, Godfried; ITO, Michiho - Essential oil from the leaves of *chromolaena odorata*, and sesquiterpene caryophyllene oxide induce sedative activity in mice. *Pharmaceuticals*. ISSN 14248247. 14:7 (2021). doi: 10.3390/ph14070651.

49. MATTHÄUS, Bertrand; BRÜHL, Ludger - Virgin hemp seed oil: An interesting niche product. *European Journal of Lipid Science and Technology*. ISSN 14387697. 110:7 (2008) 655–661. doi: 10.1002/ejlt.200700311.

50. LIANG, Jingbang; APPUKUTTAN AACHARY, Ayyappan; HOLLADER, Usha Thiyam - Hemp seed oil: Minor components and oil quality. *Lipid Technology*. ISSN 18635377. 27:10 (2015) 231–233. doi: 10.1002/lite.201500050.

51. Every Cannabis Product In One Graphic - [Em linha] [Consult. 30 ago. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.visualcapitalist.com/sp/every-cannabis-product-in-one-graphic/>>.

52. SpectrumTherapeutics- Our Product Formats - [Em linha] [Consult. 30 ago. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.spectrumtherapeutics.com/canada/en/patients/products>.
53. PYATT, Elizabeth - 7 Things You Need to Know about Cannabis Extracts. World. 2019) 7–8.
54. HECKE, O. VAN; TORRANCE, N.; SMITH, B. H. - Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia*. ISSN 14716771. 111:1 (2013) 13–18. doi: 10.1093/bja/aet123.
55. MCCARBERG, Bill *et al.* - Neuropathic pain: a narrative review of etiology, assessment, diagnosis, and treatment for primary care providers. *Current Medical Research and Opinion*. ISSN 14734877. 33:8 (2017) 1361–1369. doi: 10.1080/03007995.2017.1321532.
56. MURNION, Bridin P. - Neuropathic pain: Current definition and review of drug treatment. *Australian Prescriber*. ISSN 03128008. 41:3 (2018) 60–63. doi: 10.18773/austprescr.2018.022.
57. MEACHAM, Kathleen *et al.* - Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Current Pain and Headache Reports*. ISSN 15343081. 21:6 (2017). doi: 10.1007/s11916-017-0629-5.
58. COLLOCA, Luana *et al.* - Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. ISSN 2056676X. 3:2017) 1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
59. FARQUHAR-SMITH, Paul - Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. ISSN 17514258. 5:1 (2011) 1–7. doi: 10.1097/SPC.0b013e328342f9cc.
60. BRANDOLINI, Laura *et al.* - Chemokine signaling in chemotherapy-induced neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 20:12 (2019) 1–13. doi: 10.3390/ijms20122904.
61. TEFAYE, Solomon; BOULTON, Andrew J. M.; DICKENSON, Anthony H. - Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. ISSN 01495992. 36:9 (2013) 2456–2465. doi: 10.2337/dc12-1964.
62. KLES, Keri; VINIK, Aaron - Pathophysiology and Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: The Case for Diabetic Neurovascular Function as an Essential Component. *Current Diabetes Reviews*. ISSN 15733998. 2:2 (2006) 131–145. doi: 10.2174/157339906776818569.
63. BARON, Ralf; BINDER, Andreas; WASNER, Gunnar - Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. ISSN 14744422. 9:8

(2010) 807–819. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.

64. COHEN, Steven P.; MAO, Jianren - Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ (Online)*. ISSN 17561833. 348:2014) 1–12. doi: 10.1136/bmj.f7656.

65. WASNER, Gunnar - Central pain syndromes. *Current Pain and Headache Reports*. ISSN 15313433. 14:6 (2010) 489–496. doi: 10.1007/s11916-010-0140-8.

66. CASTRO LOPES, José Manuel - Fisiopatologia da dor. *Dor: princípios e prática*. 2009) 2–6.

67. WILSEY, Barth *et al.* - El cannabis vaporizado en dosis bajas mejora significativamente el dolor neuropático. *Journal of Pain*. ISSN 15265900. 14:2 (2013) 136–148. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.009.Low.

68. WILSEY B, MARCOTTE TD, DEUTSCH R, - An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain from Spinal Cord Injury and Disease. *Physiology & behavior*. 176:12 (2017) 139–148. doi: 10.1016/j.jpain.2016.05.010.An.

69. SERPELL, Mick *et al.* - A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. ISSN 15322149. 18:7 (2014) 999–1012. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x.

70. ALMOG S, AHARON-PERETZ J, VULFSONS S- The pharmacokinetics , efficacy , and safety of a novel selective- dose cannabis inhaler in patients with chronic pain : A randomized , double-blinded , placebo-controlled trial. December 2019 (2020) 1505–1516. doi: 10.1002/ejp.1605.

71. WARE, Mark A. *et al.* - Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. *Cmaj*. ISSN 14882329. 182:14 (2010). doi: 10.1503/cmaj.091414.

72. EIBACH, Luca *et al.* - Cannabidiol for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. ISSN 15326535. 109:4 (2021) 1055–1062. doi: 10.1002/cpt.2016.

Anexo

Tabela 5: Ensaios clínicos de canabinoides em várias etiologias de Dor Neuropática

Tipo e objetivo do estudo Referência	Design de estudo e tipo de controle	Produto testado	Dimensão da população	Indivíduos saudáveis ou diagnosticados (critérios de inclusão)	Outcomes (endpoints primários e secundários)	Análise estatística	Relevância clínica dos resultados
Avaliar a dor neuropática central e periférica de várias etiologias [67]	Estudo randomizado, cruzado, duplamente cego, controlado por placebo distribuído em 3 sessões de 6 horas cada.	Δ^9 -THC e placebo Dose baixa de Δ^9 -THC (1.29%) e dose média (3.53%) 10.32mg por sessão em dose baixa e 28mg por sessão em dose média, administrado por vaporização.	39 participantes dos quais 28 homens e 11 mulheres Idade: 50(\pm 11)	Indivíduos com manifestação de dor neuropática como: dor talâmica, lesão medular, neuropatia periférica, lesão nervosa, entre outros.	O principal <i>endpoint</i> é a intensidade da dor medida através da escala visual analógica (VAS). Os <i>endpoints</i> secundários são a impressão global de mudança, escala de dor neuropática, alodinia, efeitos psicoativos, humor, entre outros.	Significativa analgesia verificada aos 120 minutos ($p=0.0002$). Maior analgesia das doses baixa e média de THC aos 180 min($p<0.0001$) Que se manteve constante até aos 300 minutos($p=0.0018$), avaliando VAS.	Ambas as doses baixa e média de THC atingiram a relevância clínica no principal <i>endpoint</i> .
Comparar a analgesia de diferentes doses de canábis medicinal em lesão ou doença da medula	Estudo randomizado, cruzado, duplamente cego controlado por placebo 8 horas de tratamento em 3 sessões.	Δ^9 -THC e placebo Dose de 2.9% e 6.7% de Δ^9 -THC administrados por vaporização Inalação de 4 “puffs” iniciais	42 participantes 29 homens e 18 mulheres Idade: 46.4(\pm 13.6)	Indivíduos escolhidos com lesão ou doença da medula espinhal com dor neuropática de várias etiologias. Idade entre os 18 e 70	O principal <i>endpoint</i> é a intensidade da dor medida recorrendo à escala visual análoga. (VAS) Os <i>endpoints</i> secundários são a impressão visual de mudança, escala de	Após o controlo da linha de base uma significante relação dose/efeito ocorreu($p<0.0001$). Uma hora após a dose variável era evidente a separação na	Ambas as doses de THC atingiram significativamente maior alívio da dor comparados ao placebo.

<p>espinal associada a dor neuropática</p> <p>[68]</p>		<p>após obter a linha de base e 3 horas depois 4-8 “puffs” e últimas 3 horas de recuperação.</p>		<p>Numa escala de dor de 0 a 10 em que 10 é a pior dor sentida foram escolhidos os candidatos com um nível superior a 4.</p>	<p>dor neuropática, alodinia, espasticidade, entre outros.</p>	<p>redução de dor das doses de THC vs placebo(p<00.05).</p>	
<p>Investigar os benefícios terapêuticos do spray THC/CBD na dor neuropática periférica associada a alodinia</p> <p>[69]</p>	<p>Ensaio multicentrado, duplamente cego, randomizado, de grupos paralelos controlado por placebo.</p> <p>15 semanas de tratamento.</p>	<p>Sativex® THC: CBD sob a forma de um spray bucal ou placebo.</p> <p>A dose diária pode ir de 21.6 a 64.8mg de Δ⁹-THC; e de 10 a 60mg de CBD.</p>	<p>303 participantes elegíveis para o estudo dos quais 246 foram randomizados pelos vários centros de estudo.</p> <p>Foram divididos em 2 grupos: 128 THC: CBD spray e 118 placebo</p> <p>96 homens e 150 mulheres Idade:57.3 (±14.2)</p>	<p>Pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, alodinia mecânica no território do(s) nervo(s) afetado(s), historial clínico de 6 meses de doença neuropática periférica, sendo medicados pela terapêutica convencional. Os pacientes elegíveis apresentam pelo menos uma das condições que causa a dor neuropática periférica: neuralgia pós herpética, neuropatia periférica e radiculopatia,</p>	<p>O <i>endpoint</i> principal de eficácia é a proporção de pacientes que mostram uma melhoria de 30% ou mais desde a linha de base até ao final do tratamento. Utilizando a escala de classificação numérica (NRS) de 0 a 10 para avaliar a intensidade da dor. Quanto aos <i>endpoints</i> secundários de eficácia temos a escala de dor neuropática, a qualidade de sono, teste dinâmico de alodinia, entre outros. Os <i>endpoints</i> de segurança é principalmente a incidência de efeitos</p>	<p>Significativa redução da intensidade da dor no principal endpoint.36% dos participantes grupo de tratamento com spray THC: CBD alcançaram a redução 30% da intensidade da dor, contra os 20% do grupo do placebo com <i>odds ratio</i> 2.27(p=0.021).</p>	<p>Este estudo mostrou melhorias clinicamente importantes no que diz respeito à dor e qualidade de sono.</p> <p>Uma limitação do estudo foi a inclusão de muitas etiologias da dor neuropática levando a heterogeneidade do ensaio clínico Outra limitação à eficácia são os 24 sprays diários máximos que foram implementados como forma de melhorar a</p>

					adversos e efeitos adversos graves.		tolerabilidade do tratamento.
<p>Testar um novo dispositivo médico de inalação de doses terapêuticas de Δ^9-THC em pacientes com dor crónica (incluindo a dor neuropática)</p> <p>[70]</p>	<p>Ensaio cruzado randomizado com 3 braços, duplamente cego, controlado por placebo.</p> <p>Com duração do tratamento de 150 minutos em 3 sessões.</p>	<p>Δ^9-THC e placebo.</p> <p>0.5mg de THC administrados em inalação única, uma dose mais elevada de 1mg em inalação única ou placebo.</p>	<p>Estudo com 27 participantes com 8 mulheres e 19 homens Idade: 48.3(±11.9)</p>	<p>Participantes com mais de 18 anos sofrendo de dor crónica com intensidade basal superior a 6 na escala VAS.</p> <p>Quanto a participantes com dor crónica foram incluídos no estudo 6 pacientes com neuropatia dolorosa diabética, 4 com outras neuropatias focais.</p>	<p>Os principais <i>endpoints</i> são o estudo farmacocinético após a inalação de 0.5mg e 1mg de Δ^9-THC aerossolizada, comparado ao placebo e a intensidade da dor medida pela escala visual analógica (VAS) em diferentes tempos. Os <i>endpoints</i> secundários são estudo de segurança e tolerabilidade das duas doses.</p>	<p>A análise estatística não encontrou diferença significativa nos valores de VAS basais, entre o placebo, 0.5mg e 1mg THC. (p=0.4266) Uma diminuição estatisticamente significativa na intensidade da dor medida de 15 em 15 minutos foi verificado nas doses de 0.5 e 1mg THC. Sendo mais relevante para a dose de 1mg em comparação com o placebo e a dose 0.5mg (p=0.0015 e p=0.058, respetivamente).</p>	<p>Evidências sugerem que os medicamentos à base de canábis são eficazes no tratamento da dor crónica. Assimilação pulmonar de THC inalado causa uma rápida analgesia. Este dispositivo médico inovador permite uma administração de doses mais precisas e baixas de THC, cumprindo os elevados requisitos farmacêuticos.</p>

<p>Explorar aspetos de eficácia e segurança da utilização de canábis inalada em pacientes com dor neuropática crónica</p> <p>[71]</p>	<p>Ensaio cruzado com 4 períodos, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo.</p> <p>Cada período teve 14 dias de duração, com duração de 5 dias e lavagem de 9 dias.</p>	<p>Δ^9-THC e placebo</p> <p>Sob forma de cápsulas de gelatina, inaladas por um tubo.</p> <p>Pacientes recebem canábis de 4 potencias diferentes, 0%; 2.5%; 6% e 9.4% de THC.</p> <p>Participantes inalam através de um tubo produto, 3 vez por dia durante 5 dias, das diferentes potencias de THC.</p>	<p>Estudo com 23 participantes dos quais 12 homens e 11 mulheres. Idade: 45.4(\pm12.3) Dos quais 21 terminaram o ensaio.</p>	<p>Participantes com mais de 18 anos de idade, com dor neuropática de pelo menos 3 meses, causada por trauma ou cirurgia, com alodinia ou hiperalgesia com pontuação média semanal de dor maior que 4 numa escala de dor analógica visual de 10 cm (VAS). Critérios de exclusão foram os pacientes com dor devido ao cancro ou causas nociceptivas, doença cardíaca ou pulmonar, abuso atual de substâncias (incluindo a <i>canabis</i>), transtorno psicótico, entre outros.</p>	<p>O principal resultado medido foi a intensidade da dor segunda a escala analógica visual (VAS) de 0(sem dor) a 10(pior dor possível). Esta escala foi avaliada uma vez por dia. A média de intensidade da dor ao longo dos 5 dias constitui o <i>endponit</i> primário. Os <i>endpoints</i> secundários foram a qualidade da dor avaliada pelo questionário McGill; a qualidade do sono pelo questionário Leeds, entre outros.</p>	<p>Apenas para a potência de 9.4% THC a intensidade média da dor foi significativamente menor em comparação com o placebo. Passou de 6.1 a 5.4 na escala($p=0.023$).</p>	<p>A inalação de canábis com potência de 9.4% de THC mostrou-se clinicamente relevante, reduzindo a intensidade da dor, melhorando o sono e sendo bem tolerada.</p>

<p>Avaliar a canabidivarina (CBDV) como tratamento da dor neuropática associada ao HIV</p> <p>[72]</p>	<p>Estudo de fase II cruzado, randomizado, duplamente cego controlado por placebo em ambulatório.</p> <p>Todos os pacientes receberam ambos os tratamentos quer CBDV quer placebo em duas fases sucessivas.</p> <p>A duração do ensaio foi de 4 semanas com 3 semanas de lavagem.</p>	<p>Administrado por via oral CBDV e placebo dissolvidos em óleo de sésamo.</p> <p>A dose oral foi de 400 mg por dia de CBDV.</p>	<p>Estudo com 32 participantes dos quais 31 homens e 1 mulher. Idades entre 31 e 65 anos.</p>	<p>Participantes elegíveis para o ensaio são: participantes com mais de 18 anos e menos de 65, intensidade da dor maior que 4 na escala de classificação numérica (NRS), diagnóstico de dor neuropática associada ao HIV confirmado por um médico.</p> <p>Como critérios de exclusão temos a gravidez e lactação, doenças hepáticas, renais, uso de canabinoides convencionais, entre outros.</p>	<p>O principal <i>endpoint</i> é a intensidade da dor medida 3 vezes por dia através da escala de classificação numérica, que vai de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginável). Os <i>endpoints</i> secundários deste ensaio são as características da dor, qualidade de vida e sono, ansiedade e depressão, efeitos colaterais, entre outros.</p>	<p>Resultados estatisticamente não significativos na redução da dor.</p>	<p>CBDV não demonstrou significado clínico como suplemento da medicação convencional da dor neuropática. Apesar de muito promissor nos estudos pré-clínicos.</p>
--	---	--	---	---	---	--	--