



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**REGULAMENTAÇÃO NACIONAL E INTERNACIONAL NO
ÂMBITO DOS PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS**

Trabalho submetido por
Suse Paula Tomás Pires
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**REGULAMENTAÇÃO NACIONAL E INTERNACIONAL NO
ÂMBITO DOS PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS**

Trabalho submetido por
Suse Paula Tomás Pires
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Maria Cristina Fortes Toscano

Novembro de 2020

Agradecimentos

Chega ao fim mais um capítulo da minha vida, talvez o mais árduo até agora. Não esquecendo aqueles que de alguma forma fizeram parte dela, quer pela positiva ou pela negativa pois foi com todos eles que evoluí e cheguei ao fim.

À minha orientadora, Professora Cristina Toscano, pela disponibilidade, pela paciência, pela preocupação, pelas horas dispensadas para me ajudar, por acreditar que seria possível e por todo o apoio prestado ao longo deste processo sempre com um sorriso.

Aos meus pais e irmãos, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram em todo este percurso acadêmico e pessoal; por me darem ensinamentos ao longo de toda a vida para não desistir dos meus objetivos e a lutar por eles, obrigada por estarem comigo desde sempre.

Ao meu namorado, David que longe ou perto esteve comigo em todos os momentos; acreditando sempre em mim, segurando-me nas minhas derrotas e festejando as minhas vitórias, obrigada por nunca permitires que desistisse, um obrigado ao meu melhor amigo, meu companheiro, amo-te.

Aos meus sogros, por me acompanharem e apoiarem nesta jornada da minha vida, por todos os conselhos, obrigada.

À minha grande amiga Maria, obrigada não chega por tudo o que fizeste e fazes por mim todos os dias, pela tua amizade, pela paciência, pela alegria, pela honestidade, por me dares na cabeça em todos os momentos. Uma amiga que a faculdade me deu e que ficará para sempre, *my person*.

Aos *mesmos de sempre* quero agradecer por toda a paciência, por toda a motivação, por toda a entajada durante estes anos, por todos os nossos momentos de felicidade, obrigada pela vossa amizade, que certamente permanecerá.

À minha amiga Raquel, que desde o início retirou horas de descanso para me apoiar e que esteve e está sempre lá para me ouvir. Obrigada amiga pelos conselhos, pela sabedoria, pela simplicidade, por vivermos as vitórias uma da outra, pela nossa amizade que prezo muito.

Às minhas melhores amigas de longa data, Andreia, Patrícia e *Bexy*, pela vossa amizade e aprendizagem ao longo de tantos anos, erramos e crescemos juntas. Mesmo seguindo caminhos diferentes sabem o quão especiais são para mim, obrigada.

Resumo

A *Cannabis sativa* L. é uma planta sobre a qual existe um interesse científico pelas suas propriedades medicinais, sendo, no entanto, notória a sua extensa utilização para fins recreativos. O crescimento da pesquisa sobre a planta da canábis e da sua utilização para fins medicinais tem promovido nos últimos anos uma alteração da regulamentação associada.

A presente monografia tem como objetivo analisar a regulamentação em vigor em Portugal referente aos produtos à base da planta da canábis, e comparar com a regulamentação internacional: Europa (Alemanha, França, Itália e Holanda) - cada Estado Membro tem autoridade a nível nacional para definir o quadro legal da canábis para fins medicinais (22 países permitem o uso de canábis medicinal) seguindo um conjunto de diretrizes dadas pela EMA; Estados Unidos da América; Canadá; Austrália e Israel. A escolha destes países em específico recaiu no avanço regulamentar que estes apresentam em todo o processo de cultivo, produção, distribuição, prescrição e dispensa.

Com a intensa procura de produtos à base da planta da canábis tornou-se necessário avaliar o mercado europeu e nacional. Nesta categoria para além dos medicamentos estão inseridos outros produtos como os cosméticos e os suplementos alimentares, mercado com grande expressão, cujo quadro regulamentar é discutível e pouco consensual.

Por fim as perspetivas futuras na utilização da planta da canábis para fins medicinais em Portugal parecem promissoras, no entanto, torna-se necessário passar “à prática”. Até à data, existe um número reduzido de medicamentos com AIM e ainda não existe nenhum produto no mercado com ACM, limitando a componente de prescrição e dispensa em farmácias comunitárias.

Palavras-chave: canábis | regulamentação | CBD | THC

Abstract

Cannabis sativa L. is a plant that has been subjected to scientific interest due to its medicinal properties. However, it is also notorious, its extensive use for recreational purposes. The research increases about cannabis plant and its medicinal applications has been promoting associated regulation changes in the last few years.

The present monography has the objective to analyze the current regulation associated with products made from the Cannabis plant and compare with the International regulations: Europe (Germany, France, Italy and Netherlands), each country has the authority to change its own regulatory framework associated with the use of Cannabis for medicinal purposes (22 countries allow the use of medicinal Cannabis) following guidelines provided by EMA; United States of America; Canada; Australia and Israel. The guidelines are provided by these countries in specific due to the fact of having advanced regulation related with all the growing, production, distribution, prescription and dispensing processes.

With the increase demand of products made from the Cannabis plant, it has become necessary to evaluate the national and European markets. In this category, besides drugs, there are included cosmetic products and dietary supplements which is a market in expansion but with a debatable regulatory framework.

Lastly, future expectations of Cannabis use for medical purposes in Portugal look promising, however it will be needed to "put it into practice". So far there is a reduced number of products with MA and inexistent with "ACM" in the market, limiting the prescription and dispensing component in community pharmacies.

Keywords: cannabis | regulation | CBD | THC

Índice

1. Introdução.....	13
2. Cannabis <i>sativa</i> L.....	15
2.1. Composição	16
2.2. Cultivo	19
2.3. Utilização	21
3. Produtos à base da planta da Canábis.....	27
3.1. Medicamentos	27
3.2. Cosméticos.....	32
3.3. Suplementos alimentares	34
3.4. Uso veterinário.....	35
4. Enquadramento Regulamentar Canábis	37
4.1. Convenção Única de 1961 sobre os Estupefacientes.....	37
4.2. Agência Europeia.....	38
4.3. Exemplos na Europa	40
4.4. Portugal.....	44
4.4.1. Licenciamento de atividades	47
4.4.2. Autorização de Introdução no Mercado (AIM).....	50
4.4.3. Autorização de Colocação no Mercado (ACM).....	50
4.4.4. Prescrição e dispensa	52
4.4.5. Farmacovigilância	53
4.4.6. Portugal vs União Europeia.....	53
4.5. Outras regiões	55
5. Perspetiva futura.....	61
6. Conclusão	63
7. Bibliografia.....	65
Anexos.....	

Índice de figuras

Figura 1- Diferenças físicas da planta dioica, Canábis.....	15
Figura 2 - Principais terpenos presentes na planta canábis.	16
Figura 3 - Principais fitocanabinóides com atividades terapêutica.	17
Figura 4 - Cultivo "Outdoor"	20
Figura 5 – “Cultivo "Indoor"	21
Figura 6 - Sistema Endocanabinóide.	22
Figura 7 - Sistema endocanabinóide da pele.	24
Figura 8 - Países da UE que legalizaram canábis para fins medicinais.....	29
Figura 9 - Embalagem Epidyolex.....	30
Figura 10 - Embalagem Sativex.	31
Figura 11 - Exemplos de suplementos alimentares vendidos em Portugal.	35
Figura 12 - Infografia da canábis medicinal.....	46

Índice de tabelas

Tabela 1 - Comparação dos modelos legais para uso recreativo da canábis	14
Tabela 2 - Medicamentos à base da planta canábis aprovados no mercado europeu	30
Tabela 3 - Variedades de canábis padronizadas disponíveis na Holanda.....	41
Tabela 4 - Entidades do circuito da canábis	47
Tabela 5 – Enquadramento regulamentar no âmbito da canábis medicinal	54

Lista de abreviaturas

ACM - Autorização de Colocação no Mercado

AIM – Autorização de Introdução de Mercado

ANC – Autoridade Nacional Competente

ARTG – *Australian Register of the Therapeutic Good*

AUE – Autorização de Utilização excepcional

BFP – Boas Práticas de Fabrico

BMC – *Office of Medical Cannabis*

BPAC – Boas Práticas Agrícolas e de Colheita

BPD – Boas Práticas de Distribuição

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CBD – Canabidiol

CBN - Canabinol

CMDh - *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*

COMP - *Committee for Orphan Medicinal Products*

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DL – Decreto-Lei

EMA –*European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

FI - Folheto Informativo

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

INFOMED – Base de dados de medicamentos de uso humano

MA – *Marketing Authorization*

MHLW - *Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan*

ODC - *Office of Drug Control*

ONU – Organização das Nações Unidas

OPCM - Observatório Português de Canábis Medicinal

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SE – Sistema Endocanabinóide

TGA - *Therapeutic Goods Administration*

THC – Δ -9-tetrahydrocannabinol

UE – União Europeia

1. Introdução

A *Cannabis sativa L.* é uma planta cujas propriedades medicinais, se encontram descritas em registos da antiga Pérsia e Árabe, nos quais são relatados o consumo para obtenção de efeitos analgésicos (Netzahualcoyotzi Piedra, Muñoz Arenas, Martínez García, Florán Garduño, & Limón-Pérez de León, 2009).

A China refere a importância desta planta há mais de 4000 anos sendo referenciada na farmacopeia mais antiga da história humana “Pen-ts ao Chig” sob comando do Imperador Shen-Nung com indicação para a malária, fadiga e reumatismo (Bonini et al., 2018).

Os primeiros registos do uso da canábis para fins medicinais na Europa são de 1840, associados a William O'Shaughnessy, médico Irlandês (1809-1889) que desenvolveu parte da sua atividade na Índia onde era bastante comum o uso de canábis medicinal. As primeiras investigações científicas, nomeadamente com evidências farmacológicas da canábis na Europa encontram-se associadas ao seu trabalho (Hazekamp, 2007). A prescrição da canábis remonta a meados do século XIX, com evidência de investigações e pesquisas científicas. Com esta introdução no espaço Europeu, a canábis foi utilizada para fins medicinais, religiosos e industriais durante mais de um século tendo-se verificado o elevado consumo da canábis no âmbito recreativo, a ausência de um quadro regulamentar que promovesse um controlo eficaz deste consumo e o controlo de qualidade nas preparações de medicamentos ou formulações (Fonseca, B.M., Soares & Teixeira, N., Correia-da-silva, 2019; Mead, 2019).

Para controlar o consumo recreativo da canábis a “Convenção Única de 1961 sobre os Estupefacientes” classificou a planta da canábis como uma substância ilícita sem benefício medicinal, decisão esta com impacto na diminuição do consumo da canábis para fins medicinais (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2018). No entanto, em três Convenções das Nações Unidas (1961, 1971 e 1988) ficou explícito que cabe a cada país autorizar o seu uso para fins medicinais ou de investigação (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2016). Nos últimos anos verificou-se um crescente interesse na investigação sobre o potencial terapêutico da canábis, promovido pela descoberta do sistema endocanabinóide, nomeadamente na sua utilização na dor crónica, depressão, ansiedade entre outros (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2018).

Na utilização recreativa da *Cannabis sativa* L, os termos mais comuns associados são, a marijuana ou erva, e o haxixe (resina da canábis) (Hazekamp, 2007). A sua utilização recreativa é procurada pelas propriedades psicoativas de alguns constituintes da planta, como será descrito posteriormente, os quais provocam alterações comportamentais e dependência (Hoch & Preuss, 2019). Um estudo publicado por Hoch & Preuss, (2019) estima que 24 milhões de pessoas com idades entre 15 e 64 anos na União Europeia (UE) tenham consumido canábis como flores, folhas secas e a resina derivada da planta da canábis em 2018 (Hoch & Preuss, 2019).

Globalmente o uso recreativo da canábis tem sido bastante discutido e têm sido desenvolvidos e implementados diferentes modelos regulamentares para limitar a sua utilização. Um dos modelos mais discutido é o da descriminalização, no qual embora o uso recreativo continue a ser ilegal, deixa de ser considerado um crime o seu consumo ou posse (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2016).

Na Tabela 1 são comparados os diferentes modelos de regulamentação utilizada em países em que o uso recreativo se encontra descriminalizado.

Tabela 1 - Comparação dos modelos legais para uso recreativo da canábis

	Países Baixos	Estado de Washington	Estado do Colorado	Uruguai	Estado do Oregon	Estado do Alasca	Distrito de Columbia
Nível regulamentar	Orientações do Procurador-Geral Nacional	Legislação estadual (conflito com a legislação federal)	Constituição estadual (conflito com a legislação federal)	Legislação Nacional	Legislação estadual (conflito com a legislação federal)	Legislação estadual (conflito com a legislação federal)	Legislação estadual (conflito com a legislação federal)
Entidade reguladora	Município	Washington State Liquor Control Board	Colorado Department of Revenue	Instituto de Controlo e Regulamentação da <i>Cannabis</i>	Oregon Liquor Control Commission (LCC)	Alcoholic Beverage Control Board	N/A
Idade limite para posse	18	21	21	18	21	21	21
Cultivo doméstico	Proibido, mas sem punição se não mais que cinco plantas para consumo pessoal.	Não permitido	Até seis plantas, três em flor (não podem ser vendidas)	Até seis plantas/ 480 g	Até quatro plantas	Até seis plantas	Seis plantas, apenas três em flor. Não mais de 12 plantas no total, numa unidade com vários ocupantes.
Quantidade máxima permitida para posse	Nenhuma, mas sem investigação se inferior a 5 g	1 onça (28,5 g)	1 onça (28,5 g)	40 g	1 onça (28,5 g)	1 onça (28,5 g)	2 onças (57 g)

Fonte: (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2016)

A definição destes modelos tem como principal objetivo o controlo do consumo, em regiões em que o seu uso era identificado como um problema, (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2016).

2. *Cannabis sativa L.*

A planta Canábis pertence à Classe Hamamelidae, Subclasse Rosales, Ordem Cannabaceae, Família Canábis e subdivide-se em três gêneros: *Sativa*, *Indica* e *Ruderalis* sendo o primeiro gênero amplamente conhecido em termos taxonômicos como *Cannabis Sativa L.* (Kinghorn, Falk, Gibbons, & Kobayash, 2017) com origem na Índia e China (Ásia central) (Bonini et al., 2018).

A palavra canábis significa “cana” e o seu gênero *sativa* “semeado”. Este gênero está associado ao cultivo contrariamente ao gênero *Indica* que é considerado selvagem (Farang & Kayser, 2017).

A Canábis classifica-se como uma planta dioica anual significando que as flores masculinas (estames) e femininas (pistilos) não crescem na mesma planta (Figura 1), apresentando uma raiz principal ramificada com folhas verdes (Farang & Kayser, 2017).

Nas plantas masculinas existem cabeças de flores que produzem pólen (Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009). As plantas femininas têm as suas flores associadas a cachos de maior densidade, resultando numa maior robustez quando comparada a plantas estaminadas (Pisanti & Simona, 2015).



Figura 1- Diferenças físicas da planta dioica, Canábis.
Fonte: (Bonini et al., 2018)

As plantas femininas têm na sua constituição mais de 20% de canabinóides quando comparadas às masculinas. Estas morrem após a libertação do pólen enquanto que as femininas permanecem até que as suas sementes amadureçam (Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009). Existem várias variedades de canábis que diferem entre si na sua biologia.

De acordo com a bibliografia publicada disponível, os produtores têm desenvolvido novas variedades chamadas de “híbridas” como é o exemplo da “super-sativa” a qual possui níveis padronizados de THC e CBD e a partir desta são clonadas novas plantas garantindo a padronização da planta relativamente ao crescimento (sexo da planta), composição e qualidade (Farag & Kayser, 2017).

2.1.Composição

Existem mais de 565 compostos naturais identificados na planta da canábis, sendo que neste capítulo serão abordadas as duas principais classes presentes: terpenos e canabinóides (Bonini et al., 2018).

Terpenos

Presentes em várias plantas e frutas estes não são compostos exclusivos da planta da canábis. Os terpenos são hidrocarbonetos voláteis, produzidos em plantas ou em animais e presentes em óleos e resinas. Atualmente, encontram-se identificados mais de 120 terpenos na planta da canábis, sendo o mirceno, e o limoneno os mais comuns (Figura 2). Os terpenos estão presentes em maior quantidade nos tricomas da planta feminina (Bonini et al., 2018; Booth & Bohlmann, 2019) e os canabinóides nas flores e folhas (Fonseca, B.M., Soares & Teixeira, N., Correia-da-silva, 2019; Kinghorn et al., 2017; Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009).

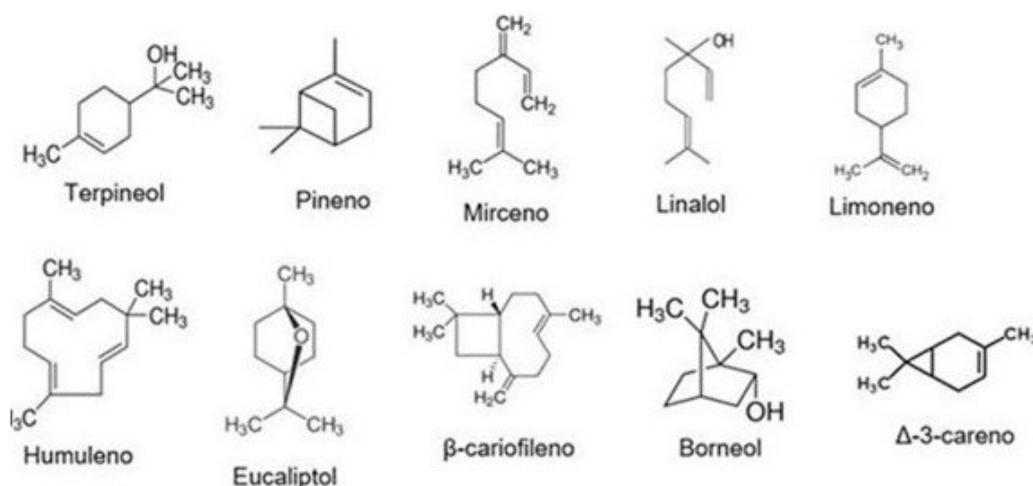


Figura 2 - Principais terpenos presentes na planta canábis.
Fonte: (Mellone, 2018)

Os terpenos são compostos responsáveis pela fragância, uma característica desta planta e representam 10% de tricomas. A sua concentração pode ser alterada por fatores ambientais como a fertilidade do solo ou intensidade da luz (Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009). Têm a função de defesa funcionando como repelente para insetos ou vegetação envolvente (Bonini et al., 2018). Podem também interagir com o sistema endocanabinóide melhorando o efeito terapêutico dos canabinóides (Wrona, 2019).

Canabinóides

Atualmente, conhecem-se três classes de canabinóides: fitocanabinóides, canabinóides sintéticos e endocanabinóides (Carvalho, Franco, Eidt, Hoeller, & Walz, 2017).

Os fitocanabinóides identificados até ao momento representam mais de 100 dos 565 compostos presentes na planta e encontram-se maioritariamente na resina expelida pelos tricomas (Bonini et al., 2018). Segundo Turner (1980) os fitocanabinóides podem ser classificados como “compostos que contêm estruturas carbocíclicas, de 21 carbonos formados por três anéis: um ciclohexano, um tetra-hidropirano e o benzeno” (C. E. Turner, M.A. Ellsohly, 1980).

Nesta secção, serão discutidos os 3 fitocanabinóides, que existem em maior abundância na planta, e para os quais tem sido dedicada maior investigação (Figura 3) (Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009):

- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC);
- Canabinol (CBN);
- Canabidiol (CBD).

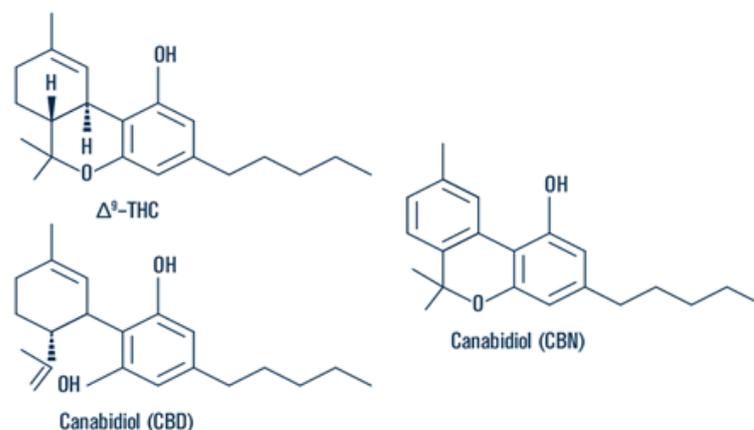


Figura 3 - Principais fitocanabinóides com atividades terapêutica.
Fonte: Adaptado de (V. Ramos, 2019)

Δ^9 -THC

Identificado pela primeira vez por Raphael Mechoulam em Israel em 1964, o Δ -9-tetrahydrocannabinol -THC é definido como o principal canabinóide psicoativo presente na planta (Crocq, 2020). Apresenta propriedades lipofílicas e a sua concentração pode variar entre 0,014g e 21,06mg/g de planta da canábis. Este intervalo é justificado pelas diferentes condições de cultivo da planta, nomeadamente temperatura, humidade, luminosidade, e tipo de solo. O THC liga-se a recetores endocannabinóides CB1 e CB2 e interage com proteínas G. No cérebro este liga-se a neurotransmissores resultando uma alteração cognitiva como perda de memória a curto prazo, ansiedade, entre outros (Hoch & Preuss, 2019; Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009).

CBN

O CBN é um canabinóide não psicoativo identificado em 1940, derivado da degradação oxidativa do THC. A sua concentração é muito inferior quando comparado ao THC, cerca de 0,0002 - 0,350mg/g de planta. A sua interação no corpo humano dá-se devido à ativação dos recetores canabinóides CB1 e CB2 tendo uma maior capacidade de ligação ao recetor CB2, associado à atividade imunológica, como imunossupressão e indução de apoptose (Netzahualcoyotzi Piedra et al., 2009).

CBD

O CBD é um canabinóide não psicoativo descoberto em 1930 (Fonseca, B.M., Soares & Teixeira, N., Correia-da-silva, 2019). A sua concentração depende de fatores relacionados com o cultivo podendo variar entre 0,03 e 29,6mg/g de planta. Este composto é identificado como um potencial agente terapêutico, nomeadamente a nível anti-inflamatório e neuroprotetor. São identificados na bibliografia publicada, variados mecanismos de ação e apresentando uma afinidade para recetores CB1 e CB2 (Machado Bergamaschi, Helena Costa Queiroz, Waldo Zuardi, & Alexandre S. Crippa, 2011).

Dado o interesse terapêutico da planta da canábis e a investigação que tem sido desenvolvida ao longo dos anos, é de salientar ainda a identificação dos endocannabinóides e a referência aos canabinóides sintéticos (Machado Bergamaschi et al., 2011).

Endocanabinóides

Segundo Carvalho et al., 2017 os endocanabinóides são “produzidos nos neurônios pós-sinápticos e atuam como mensageiros retrógrados em terminais pré-sinápticos neuronais”. Integram a família de recetores da membrana acoplados à proteína G e ativam os seus recetores promovendo a excitabilidade celular. Com a descoberta do sistema endocanabinóide (referido na secção 2.3) a investigação científica dos endocanabinóides e o seu papel têm sido um importante alvo de interesse (Carvalho et al., 2017).

Canabinóides sintéticos

De acordo com a bibliografia disponível publicada, existem canabinóides sintéticos há mais de 25 anos. Estas substâncias desenvolvidas para fins medicinais, atuam nos mesmos recetores que o THC e podem apresentar estruturas químicas muito diferentes. No entanto, também se encontram descritos como constituindo a maior percentagem de novas substâncias psicoativas (Papaseit et al., 2018). Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (2017), estes canabinóides têm sido amplamente utilizados para uso sob a forma de pó, mistura de ervas ou incenso. São considerados ilegais, no entanto, a sua compra encontra-se acessível em lojas de conveniência e online em alguns países (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

O uso terapêutico dos canabinóides sintéticos é evidenciado com a autorização de introdução no mercado de alguns medicamentos como por exemplo o Marinol® (dronabinol – THC sintético) e Cesamet® (nabilona- THC sintético) (Papaseit et al., 2018).

2.2.Cultivo

O cultivo da planta da canábis, pode ser realizado de duas formas: cultivo ao ar livre e cultivo em estufa, existindo diferenças identificadas, nomeadamente em relação aos ciclos de duração de cultivo e as condições (Farag & Kayser, 2017).

O cultivo ao ar livre “*outdoor*” (Figura 4) é o mais antigo e atualmente é utilizado para obtenção da “fibra de cânhamo, ou sementes de canábis que contenham menos de 0,2% de THC” (Farag & Kayser, 2017).

As plantas podem crescer até cinco metros, num período de tempo entre os quatro e os seis meses dependente da estação. Os meses de eleição para este tipo de cultivo são entre o final de março e início de abril e podem ser cultivadas em qualquer parte do mundo quando realizada por cultivo “indoor”. Quando cultivadas “outdoor” a localização eleita é nos Continentes Americano, Africano e Asiático, Costa Mediterrânica e norte de Marrocos devido ao seu clima quente (J. Ribeiro, 2014) . O processo de cultivo pode ser dividido em cinco fases. A primeira fase é chamada de “germinação”, sendo a sua duração de sete dias no máximo. Após o seu término, inicia-se a segunda fase “*seeding stage*”, ou seja, a mudança na planta e o seu crescimento, num período de dois a três meses. Com o crescimento vegetativo (fase 3) com uma de duração duas a oito semanas é possível verificar qual o género da planta. (Farag & Kayser, 2017). A diferença entre o género da planta está na concentração de Δ^9 -THC tornando-se necessário retirar as plantas masculinas da plantação de forma a prevenir a fertilização cruzada (Kinghorn et al., 2017).



Figura 4 - Cultivo "Outdoor"
Fonte: (Chandra & Lata, 2017)

A fase 4 designada de fase reprodutiva tem uma duração entre seis a doze semanas e caracteriza-se essencialmente pela floração e exposição solar. Caso não se segreguem as plantas de diferentes sexos, pode existir fertilização cruzada o que indica que as sementes após floração têm características das duas plantas. A última fase é a colheita e a cura com duração de um a dois meses (Farag & Kayser, 2017).

Uma das desvantagens deste tipo de cultivo passa pela diversidade química das plantas, dado o limitado controlo das condições de crescimento (Kinghorn et al., 2017).

O cultivo em estufa “*Indoor*” (Figura 5) garante um conhecimento do perfil químico da planta visto que todos os parâmetros no cultivo são controlados. Os níveis de humidade, temperatura, luminosidade, circulação do ar são regulados, potenciando a resina da planta e evitando a presença de plantas masculinas no cultivo (Kinghorn et al., 2017). Todo o processo é regulado desde o crescimento até à qualidade do produto, com uma duração de seis a oito semanas. Para o funcionamento de um sistema de cultivo “*indoor*” funcionar é necessário recorrer a um sistema hidropónico de forma a garantir que a planta receba o oxigénio e os nutrientes inorgânicos necessários para o seu crescimento, e que todas as plantas se encontram nas mesmas circunstâncias. Para garantir que todo o cultivo seja feminizado, as plantas femininas são utilizadas para fazer clones (Frag & Kayser, 2017).



Figura 5 – “Cultivo “*Indoor*”
Fonte: (Frag & Kayser, 2017)

De salientar que os dois cultivos descritos, apenas são legais para a obtenção da planta da canábida para uso medicinal e todas as empresas de cultivo da planta da canábida têm de estar licenciadas de acordo com as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC). A maioria da canábida cultivada para fins medicinais tem como principal método de cultivo – “*Indoor*”, em ambientes controlados (Pisanti & Simona, 2015).

2.3. Utilização

Interesse terapêutico

O interesse terapêutico da *Canábida sativa L.* é descrito há mais de 5000 anos, indicando a Farmacopeia Chinesa como o primeiro registo do potencial terapêutico da canábida em diversas situações clínicas como em doenças inflamatórias, malária, eczema e psoríase (Bonini et al., 2018).

O uso da canábis para fins medicinais teve início no século XIX (Zuardi, Crippa, Hallak, Moreira, & Guimarães, 2006) e existem vários indícios datados de 2737 a.C. classificando a canábis como uma das cinquenta plantas “fundamentais” na medicina tradicional chinesa e amplamente prescrita (Duda, Dan, & Moldovan, 2012).

Com a descoberta do Sistema Endocanabinóide (SE) em 1980 a investigação mundial sobre a possível utilização da canábis para fins terapêuticos de forma segura começou a crescer, devido à estrutura idêntica que os fitocanabinóides apresentam com os endocanabinóides (Carter, Javaher, Nguyen, Garret, & Carlini, 2015). O SE apresenta várias funções a nível de Sistema Nervoso Central (SNC) e imunológico (Carvalho et al., 2017).

Existem dois recetores no SE, o CB1 e o CB2 acoplados à proteína G inibindo-a e promovendo a excitabilidade celular e libertação de neurotransmissores. Os principais ligantes destes recetores são a etanolamina do ácido araquidónico, 2-araquidonilglicerol (2-AG) e oleamida. Os recetores CB1 e CB2 produzem os seus efeitos através de várias respostas intracelulares com mecanismos de tradução de diferentes sinais (Carvalho et al., 2017). Na Figura 6 encontra-se representado o Sistema Endocanabinóide.

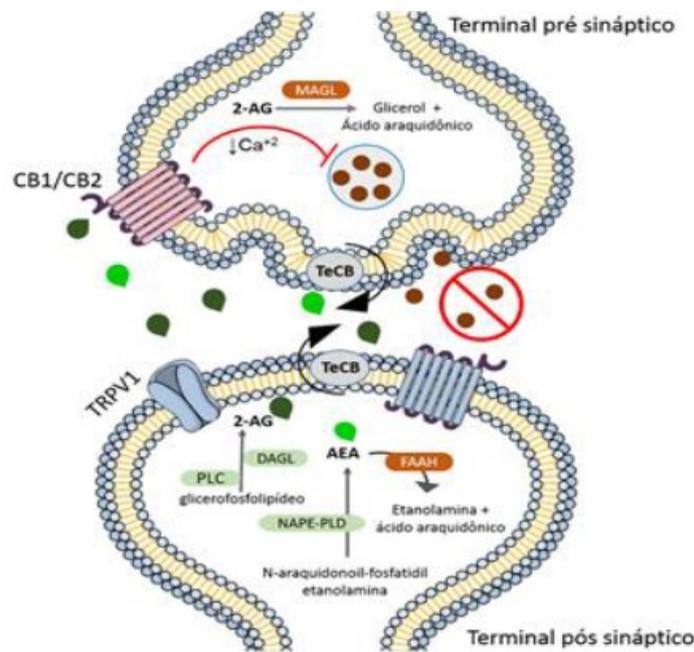


Figura 6 - Sistema Endocanabinóide.

Fonte: (Carvalho et al., 2017)

O recetor CB1 é maioritariamente expresso no SNC, mas encontra-se presente em todo o corpo e afeta áreas como a função cognitiva, motora e de movimento, estando relacionado com a regulação do apetite. Este recetor é expresso nos terminais pré-sinápticos dos neurónios. O THC tem capacidade de ligação a este recetor, mostrando tendência para se ligar a estas áreas (Carvalho et al., 2017).

O recetor CB2 referido como “endocannabinóide periférico” embora também exista no SNC, localiza-se maioritariamente nas células imunes, segundo Carvalho et al., 2017 doentes com esclerose múltipla têm um aumento na expressão deste recetor concluindo que o padrão de resposta deste recetor possa estar associado ao processo inflamatório nestas doenças (Carvalho et al., 2017).

O uso da canábis para fins medicinais é bastante abrangente em termos de opções de cada componente da planta, podendo ser utilizados Canábis *Sativa L.* e os seus extratos, como o óleo extraído e canabinóides. Nas formulações existentes no mercado à base da planta da canábis podem ser utilizadas várias vias de administração, como a vaporização com recurso a um dispositivo médico apropriado, ou a via oral, por exemplo, através de chás medicinais. Devido aos problemas associados, está excluída a possibilidade de fumar. (EMCDDA, 2002). No entanto, é importante salientar que os produtos mais utilizados contêm maior percentagem de CBD em vez do THC, devido às suas propriedades não psicoativas (Carvalho et al., 2017).

Um dos produtos mais utilizados e contrafeito é o óleo de canábis, pois este pode ter na sua composição THC ou CBD dependente da planta utilizada para extração. No entanto, o CBD tem sido bastante utilizado por parte da população, por apresentar menor risco de intoxicação quando comparado com o THC (Hazekamp, 2018).

Em Portugal as utilizações terapêuticas para as quais a planta se encontra aprovada são 7, como para náuseas resultantes de quimioterapia, dor crónica, entre outras referidas na secção 3.4.4 (“Deliberação n.º 11/CD/2019,” 2019).

Outros interesses

A administração tópica cutânea de preparações com substâncias extraídas da planta da canábis também se encontra descrita. A pele, conhecida com o “maior órgão do corpo humano” tem como principais funções a proteção, manutenção da homeostasia, equilíbrio hídrico e eletrolítico (Mukherjee et al., 2006), apresenta uma superfície extensa com

potencial para a aplicação de inúmeras substâncias. Em meados dos anos 50, na Europa de Leste foram desenvolvidas formulações tópicas à base de canabinóides para manutenção da pele (Río et al., 2018).

O interesse cosmético pela planta da cânabís tem aumentado nos últimos anos, constatando-se pelo vasto número de publicações disponíveis. Dados recentes demonstram que o sistema endocanabinóide é responsável pela homeostase cutânea, proliferação, diferenciação e mediação de processos inflamatórios, respostas imunitárias e sensoriais (Milando & Friedman, 2019). Os recetores CB1 e CB2 também se localizam nas fibras nervosas da pele (Figura 7) (Río et al., 2018).

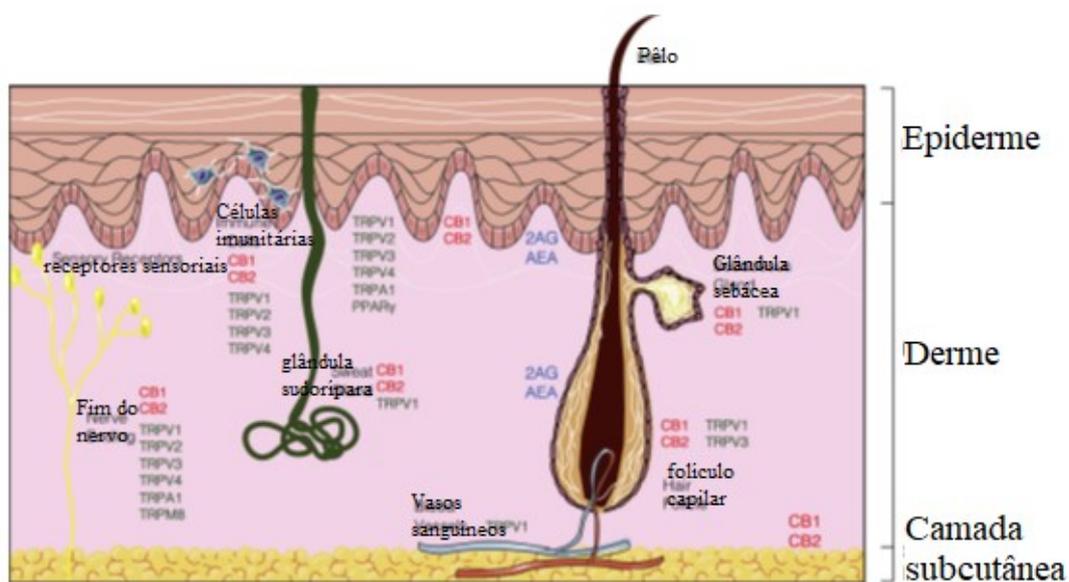


Figura 7 - Sistema endocanabinóide da pele.
Fonte: Adaptado de (Río et al., 2018)

Os corticosteroides tópicos têm sido utilizados em patologias cutâneas, no entanto, devido aos seus inúmeros efeitos adversos, têm sido alvo de pesquisa outros tipos de produtos que demonstrem eficácia para cuidar estas patologias. A constituição da planta contém mais de 100 canabinóides diferentes e alguns deles poderão ser a origem de efeitos adversos como erupções cutânea, sendo recomendado utilizar apenas CBD (Jhawar, Schoenberg, Wang, & Saedi, 2019). Foi realizado um estudo com 50 voluntários com psoríase, dermatite atópica e dermatite de contacto onde se utilizou o óleo de sementes de *cannabis sativa* L. com o objetivo de procurar outras opções no tratamento das patologias acima descritas. Concluiu-se que 30 voluntários apresentaram melhorias totais devido às suas características anti-inflamatórias sendo considerado como uma possível alternativa em lesões moderadas (Tammaro et al., 2019).

As propriedades anti-inflamatórias, hidratantes e a prevenção de envelhecimento cutâneo associadas à planta da canábida, especificamente o CBD, tem sido amplamente utilizado na indústria de cosmética. Têm sido efetuados vários estudos, um dos quais se utilizou extrato de sementes de cannabis *sativa L.* a 3% que permitiu determinar que a proliferação de sebócitos foi diminuída bem como o eritema associado, sugerindo que a sua utilização no acne tenha um grande potencial (Jhawar et al., 2019).

Outro estudo, relativamente à xerose, foi avaliado a eficácia da utilização de CBD como tratamento do prurido, e foi possível verificar que em 38% dos voluntários existiu redução de prurido e em 81% dos voluntários uma redução total de xerose. É explicado pelos autores como o efeito que os canabinóides, mais concretamente o CBD, tem na redução da desgranulação dos mastócitos e do efeito inibidor de citocinas específicas (Jhawar et al., 2019).

3. Produtos à base da planta da Canábis

Os produtos à base da planta da canábis têm surgido em toda a Europa, impulsionados com pesquisas recentes relacionadas ao seu uso medicinal. Estes produtos alegam ter uma baixa concentração de THC (menos de 0,2%) ou CBD sendo então intitulados como produtos seguros inseridos no mercado de bem-estar. Em termos regulamentares, muitos destes produtos estão à margem da regulamentação pois não carecem de licenças para comercialização (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019). No entanto, em Portugal o enquadramento legal apenas permite a introdução de medicamentos à base da planta da canábis através de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e por Autorização de Colocação no Mercado (ACM) (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019).

3.1. Medicamentos

Por definição, medicamento é *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar”* (Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de Agosto, 2006) na sua atual redação.

Para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, em todo o mundo as agências reguladoras possuem como principal função a de regulamentar o mercado farmacêutico de forma a garantir a conformidade dos padrões de excelência na regulamentação dos medicamentos ao entrarem no mercado (M. P. A. Ribeiro, 2018).

No caso concreto da União Europeia (UE) os medicamentos à base de planta da canábis possuem requisitos específicos, com um enquadramento legal o qual será referido na secção 3. Estes medicamentos para possuírem AIM têm de cumprir as diretrizes de qualidade, segurança e eficácia para os medicamentos de uso humano no geral. Nos próximos capítulos será analisada a regulamentação Europeia e Nacional existente para medicamentos no geral e em específico para os medicamentos à base de plantas e a legislação aplicável à planta da canábis (Infarmed, 2020b).

O Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência (OEDT) com sede em Lisboa, desde 1995 é uma das agências descentralizadas da UE e tem como principal objetivo

contribuir para uma Europa mais segura e saudável, elaborar relatórios anuais sobre drogas na UE, reportar novas substâncias em circulação em colaboração com a *European Medicines Agency* (EMA), reportar novas substâncias psicoativas, criar políticas de apoio, publicação de artigos, pesquisa, e identificação de tendências e ameaças emergentes (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2020).

Com o atual crescimento da procura de medicamentos à base da planta da canábis o OEDT elaborou um relatório, publicado em março de 2017, analisando a componente regulamentar da canábis na UE. Esta é uma substância controlada e como tal as preparações/medicamentos à base da planta da canábis não podem conter uma concentração de THC > 0,2% e CBD. O cultivo da planta da canábis é legal na UE de acordo com as concentrações de THC descritos inseridos no Regulamento EU 1307/2013. As importações são também legalizadas na UE segundo o Regulamento EU 1308/2013, garantindo assim um acompanhamento do processo de cultivo e importação (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2017).

No entanto, a principal substância utilizada para fins medicinais, o THC, foi identificada como uma droga ilícita na “*Convenção Única das Nações Unidas sobre drogas narcóticas*”, o que torna difícil a legalização e utilização, sendo este tema controverso e tendo vindo a ser discutido e avaliado em vários países (Pisanti & Simona, 2015).

As preparações à base da planta Canábis não são legais em toda a UE, não existindo legislação europeia transversal e aplicável em todos os estados-membros. O direito internacional permite que os países apliquem a nível local legislação relativa à legalização da canábis, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, desde o cultivo, fabrico, distribuição, prescrição e dispensa (Farmacoterapia, 2019).

Mercado Europeu

Borys Pikalov (2019) indicou que existem 22 países onde o uso da planta da canábis, incluindo preparações ou substâncias, são legais para fins medicinais para doenças específicas. Áustria, Bélgica, França, Eslovénia, Espanha e Roménia são exemplos europeus em que apenas foi legalizada a utilização de medicamentos à base da planta da canábis (Borys Pikalov, 2019). Os países europeus em que a utilização da canábis para fins medicinais está totalmente legalizada para formulações galénicas ou medicamentos são a Holanda, Alemanha, Itália e outros como se pode observar na Figura 8, a verde (Abuhasira, Shbiro, & Landschaft, 2018).

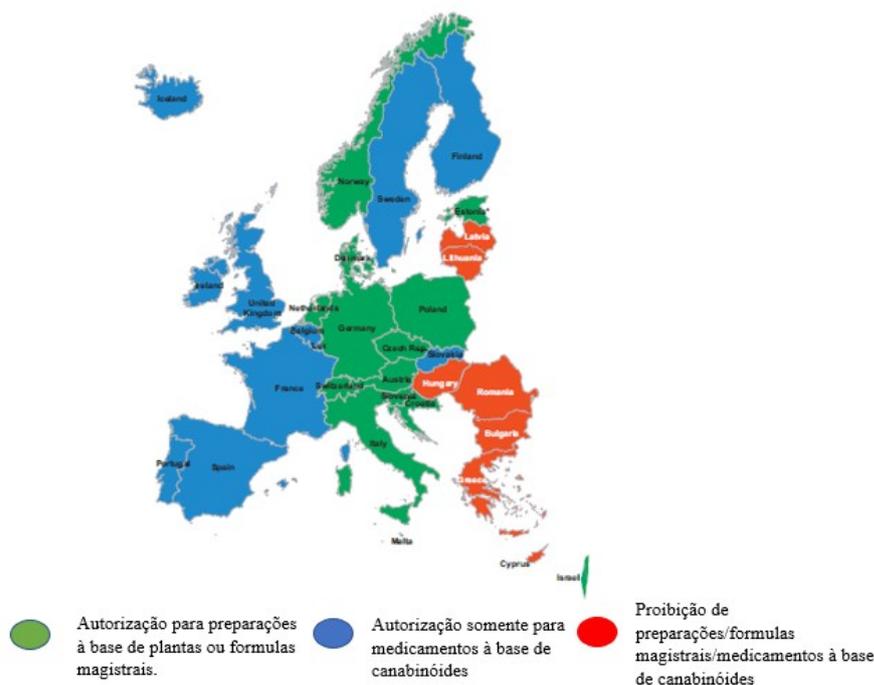


Figura 8 - Países da UE que legalizaram cannabis para fins medicinais.
Fonte: Adaptado de (Abuhasira et al., 2018)

É importante referir que em todos os países europeus em que a cannabis medicinal se tornou legal, o seu uso é aconselhado apenas para preparações farmacêuticas específicas, com o conteúdo bem definido e dispensa após prescrição médica (Pisanti & Simona, 2015).

De acordo com a Diretiva 2001/83/CE de 2001, os medicamentos apenas podem entrar no mercado após a obtenção de uma autorização de introdução no mercado, podendo esta ser concedida pela EMA (procedimento centralizado), por vários Estados-membros (EM) (procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado) ou a nível nacional (procedimento nacional) (Directiva - 2001/83/CE, 2001).

Este procedimento é extensível a todos os medicamentos, nomeadamente aos medicamentos à base da planta da cannabis (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2017; Lipnik-Štangelj & Razinger, 2020).

Existem atualmente no mercado Europeu medicamentos à base da planta cannabis (Tabela 2) que passaram por diferentes procedimentos de AIM como (explicados em 3.2): reconhecimento mútuo ou centralizado – medicamento órfão (Farmacoterapia, 2019).

Tabela 2 - Medicamentos à base da planta canábis aprovados no mercado europeu

Nome Comercial	Substância(s) ativa(s)	Tipo de procedimento de AIM	Fabricante
Epidyolex®	Canabidiol	Procedimento centralizado (Medicamento órfão)	GW Pharma (International)
Sativex®	Canabidiol e Δ -9-tetrahidrocanabinol	Procedimento de Reconhecimento mútuo	GW Pharma (International)
Marinol® ou Syndros®	Dronabinol	Autorização de Utilização Excecional (AUE)	Bionorica AG
Cesamet®	Nabilona	Autorização de Utilização Excecional (AUE)	MRN-Medical Research Network GmbH

Fonte: (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2017)

Epidyolex® 100 mg/ml Solução oral (Infomed, 2010).

Medicamento cuja substância ativa é o canabidiol (CBD) está indicado para o síndrome de Lenox-Gastaut ou Síndrome de Dravet. Sendo estes dois síndromes considerados doenças raras, o Epidyolex foi autorizado pela EMA em 2019 sob designação de medicamento órfão (European Medicines Agency, 2020c).

O Epidyolex® é fabricado pela *GW Pharma (International) BV*, sob a forma farmacêutica de solução oral contendo 100mg/ml de canabidiol num volume de 100ml por frasco (Figura 9) e deve ser administrado juntamente com o clobazam (European Medicines Agency (EMA), 2019).



Figura 9 - Embalagem Epidyolex
 Fonte: (Greenwich Biosciences, 2020)

De acordo com Orphanet (2020) existem 7 ensaios clínicos a decorrer na europa (no Reino Unido (2, sendo que 1 é multinacional), Itália e Espanha (3/4 concluídos)). Estes ensaios têm como objetivo avaliar a segurança a longo prazo do Epidyolex em doentes com Síndrome de Rett, como adjuvante para tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em crianças e adultos (Orphanet, 2020).

Sativex® 27 mg/ml + 25 mg/ml Solução para pulverização bucal (Infomed, 2018)

Medicamento com concentrações de 27 mg/ml de THC e 25 mg/ml de CBD, em solução para pulverização bucal, cada pulverização administra 100 microlitros da solução. O Sativex® (Figura 10) está aprovado para doentes com espasticidade moderada a grave derivada de esclerose múltipla quando a terapêutica anterior não demonstrou benefícios (Infomed, 2018).



Figura 10 - Embalagem Sativex.
Fonte: (Ecanabidiol, 2019)

É fabricado pela *GW Pharma (International) BV* e atualmente está autorizado em 17 países europeus (Pisanti & Simona, 2015) por procedimento de reconhecimento mútuo em 2012, sendo o seu estado membro de referência (EMR) inicial o Reino Unido. Atualmente devido ao *Brexit* o EMR é a Holanda (Infomed, 2018).

Marinol® ou Syndros®- 2,5, 5 ou 10mg Cápsulas ou 5mg/ml Solução oral (Food and Drug Administration, 2004, 2017).

Medicamentos que contém Dronabinol canabinóide (tetra-hidrocanabinol), sintetizado do THC (World Health Organization, 2018). Encontra-se disponível em poucos países europeus em formato de medicamento e não contém AIM sendo apenas possível a sua

utilização por AUE, de forma a ser possível a sua importação dos EUA. Países europeus como Espanha, Croácia, Polónia, Suíça permitem o acesso deste medicamento segundo esta autorização (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2018). O principio ativo dronabinol é utilizado em preparações galénicas na Alemanha (Fernandes, 2014; Fonseca, B.M., Soares & Teixeira, N., Correia-da-silva, 2019).

Cesamet® – 1mg / Cápsulas (Food and Drug Administration, 2006)

Medicamento que contém Nabilona, canabinóide análogo sintético do Δ^9 -THC. É indicado para doentes oncológicos com náuseas e vómitos devido à quimioterapia. Encontra-se disponível apenas para AUE na UE.(European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2018; Fonseca, B.M., Soares & Teixeira, N., Correia-da-silva, 2019)

Como foi referido anteriormente, alguns países da UE como a Alemanha e a Holanda autorizam formulações galénicas utilizando a planta da canábis, preparadas em farmácias comunitárias e formuladas por farmacêuticos de acordo com as normas de formulação padronizadas para preparações de canábis (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2018). Para além destas preparações, é possível obter produtos derivados de plantas como o Bedrocan® que contém 22% de THC e <1% de CBD indicado para náuseas, vómitos e pode ser administrado na forma de óleo, chá ou vapor. Encontra-se disponível na Holanda e Alemanha sob as normas das formulações galénicas (Carvalho et al., 2017). Com a criação de leis específicas para doentes com determinadas doenças, a canábis tem sido usada principalmente para dores crónicas, esclerose múltipla e oncologia com o objetivo de aliviar a sintomatologia associada aos tratamentos. A sua utilização está associada a um tratamento com minimização dos sintomas para o doente e melhoria da sua qualidade de vida e não a uma cura (Pisanti & Simona, 2015).

3.2.Cosméticos

De acordo com a Diretiva Do Conselho (76/768/CEE), (1976) artigo 1º, um cosmético é *“toda a substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano (epiderme , sistemas piloso e capilar , unhas , lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e mucosas bucais , tendo em vista exclusiva ou principalmente limpá-las , perfumá-las ou protegê-las , a fim de as manter em bom*

estado , modificar o seu aspeto ou corrigir os odores corporais” (Diretiva do conselho (76/768/CEE 1976, 1976).

O mercado europeu de cosméticos tem crescido substancialmente ano após ano sendo um dos sectores que sofre mais contrafação colocando em risco a saúde de toda a população. De forma a garantir a segurança e eficácia destes produtos a União Europeia publicou o - *Regulamento (CE) Nº1223/2009, 2009* aplicável a todos os Estados Membros. Este Regulamento é composto por dez capítulos reforçando o quadro legal dos cosméticos, sendo a segurança o grande enfoque deste regulamento. Através desta publicação, verificou-se a obrigatoriedade de cada produto cosmético possuir um Ficheiro de Informação do Produto e uma avaliação de segurança. Adicionalmente, o Regulamento vem harmonizar as regras relativas à rotulagem e à informação a transmitir ao utilizador, fiscalização do mercado, criação de sistemas cosmetovigilância (notificação de reações adversas) e sanções. Assim, todos os produtos cosméticos que cumpram as exigências deste Regulamento passam a ter acesso direto no mercado europeu (Regulamento (CE) Nº1223/2009, 2009).

De forma a garantir que o consumidor é protegido contra alegações enganosas foi criado o Regulamento 655/2013 de 30 de novembro de 2009 que estabelece as alegações para os produtos cosméticos (Regulamento (UE) Nº 655/2013, 2013).

“Na rotulagem, na disponibilização no mercado e na publicidade dos produtos cosméticos, o texto, as denominações, marcas, imagens ou outros sinais, figurativos ou não, não podem ser utilizados para atribuir a esses produtos características ou funções que não possuem.” (Regulamento (UE) Nº 655/2013, 2013).

Com o atual interesse em produtos cosméticos naturais, à base de plantas o mercado da canábis cresceu consideravelmente, mais concretamente o uso de canabidiol – CBD (Jhavar et al., 2019). De acordo com o *Regulamento (CE) Nº1223/2009, (2009)* o canabidiol encontra-se no anexo II (lista de substâncias proibidas) devido a esta substância se encontrar na Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes (Regulamento (CE) Nº1223/2009, 2009).

A Cosmetic Ingredient Database (CosIng) é a base de dados da Comissão Europeia para substâncias e ingredientes utilizados em cosméticos (European Commission, 2020b). De acordo com a informação publicada na base de dados, o CBD utilizado depende da parte da planta em que é extraída, visto que “será proibida a sua utilização em produtos

cosméticos (II/306) , se for preparada como extrato, tintura ou resina de cânabis de acordo com a Convenção Única” (European Commission, 2020a).

De acordo com a informação publicada, os cosméticos “à base da planta da cânabis” apenas poderão apresentar como ingredientes derivados do óleo ou extrato de sementes de cânhamo (European Commission, 2020c).

3.3.Suplementos alimentares

Em Portugal a Autoridade Competente (AC) pelos suplementos alimentares é a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Os suplementos alimentares são definidos como: “*géneros alimentícios que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico. Destinam-se a complementar ou suplementar uma dieta normal e podem ser usados para corrigir carências nutricionais ou manter uma ingestão adequada de certos ingredientes(...)*” (Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), 2019). Os suplementos alimentares podem entrar no mercado por procedimento de reconhecimento mútuo para suplementos alimentares segundo o Regulamento UE 2019/515 (Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), 2019).

Os canabinóides e a planta *Cannabis sativa L.* encontram-se na lista dos novos alimentos da Comissão Europeia, permitindo assim a cada estado-membro regulamentar o CBD como alimento, embora em Portugal ainda não sejam considerados como tal (L. Ramos, 2019).

A DGAV emitiu em 2017 as recomendações a seguir por parte da indústria alimentar relativamente à presença de canabinóides e dos seus precursores em géneros alimentícios (DGAV, 2017). No entanto, com a publicação da Lei nº33/2018 de 18 de julho com a sua regulamentação DL nº8/2019 de 15 de janeiro, o novo enquadramento legal da utilização da planta da cânabis para fins medicinais, os óleos de CBD, classificados como suplementos alimentares, foram retirados do mercado nacional por apresentarem ação terapêutica (L. Ramos, 2019).

De acordo com dados publicados pelo Observatório Português de Cânabis Medicinal (OPCM) surgiram no mercado nacional vários produtos classificados como suplementos alimentares relacionados com a cânabis a serem vendidos em ervanárias, espaços de bem-

estar e farmácias, quando na realidade são óleos de sementes de cânhamo criando falsas expectativas para a população que já utilizava no passado produtos à base da planta da canábis e que com o novo enquadramento legal, não é possível (Figura 11) (Netfarma, 2019).



Figura 11 - Exemplos de suplementos alimentares vendidos em Portugal.
Fonte: (L. Ramos, 2019)

Os óleos de sementes de cânhamo são legais em Portugal e são obtidos através de extração de sementes da planta, contendo uma percentagem residual ou nula de CBD o que não confere uma interação com o sistema endocanabinóide (L. Ramos, 2019). Existem também formulações em cápsulas e gomas à base de sementes de cânhamo utilizadas para emagrecimento (L. Ramos, 2019).

3.4. Uso veterinário

Os produtos à base de CBD estão a despertar interesse na área da Medicina Veterinária como por exemplo nos Estados Unidos da América (EUA). A utilização de óleo de CBD é feita na ração do animal, em géis ou biscoitos (Costa, 2020). Com base em vários estudos realizados na espécie canina o óleo de CBD tem um parecer positivo na diminuição de convulsões, sendo um estimulante de apetite e anti-inflamatório (Costa, 2020). Em Portugal estes produtos veterinários estão sob alçada da DGAV e o seu uso é ilegal. Segundo o Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, “não existe referência a diplomas relativos a medicamentos veterinários” (Costa, 2020).

4. Enquadramento Regulamentar | Canábis

4.1. Convenção Única de 1961 sobre os Estupefacientes

Torna-se importante abordar este tema tendo em consideração o enquadramento legal da planta da canábis em todo o mundo. Considerada uma droga pelo seu efeito psicoativo, em 1961 as Nações Unidas publicaram um documento que tem como principal objetivo evitar o seu uso recreativo (ilegal) e assegurar substâncias que têm potencial terapêutico (United Nations Office on Drugs and crime, 2020).

A Convenção Única de 1961 sobre os Estupefacientes, alterada em 1972 veio estabelecer quais as substâncias que devem ser alvo de fiscalização (devido a dependência e abuso) e as que representam benefícios terapêuticos e que podem ser utilizadas para fins medicinais (Procuradoria Geral da República, 1961). As substâncias encontram-se distribuídas em 4 quadros consoante o seu potencial de abuso (Mead, 2019), de acordo com o resumo apresentado:

- Quadro I - substâncias que não são indicadas para uso terapêutico devido ao seu elevado nível de dependência.
- Quadro II - substâncias que apresentam igualmente perigo de dependência, no entanto, são utilizadas para fins medicinais (ex.: codeína).
- Quadro III - substâncias aceites pela comunidade médica estando especificadas as doses máximas a utilizar.
- Quadro IV - substâncias que são utilizadas para fins medicinais sendo obrigatória regulamentação nacional adicional. A canábis insere-se neste último quadro. (Mead, 2019)

A expressão Canábis é descrita como “ (...) *extremidade dos ramos floridos ou frutificados da planta de cânhamo (com a exclusão das sementes e das folhas que não sejam acompanhadas de sumidades), cuja seiva não tenha sido extraída, qualquer que seja a sua aplicação*” (Procuradoria Geral da República, 1961).

4.2. Agência Europeia

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) fundada em 1995, funciona em cooperação com as ANC de todos os Estados Membros de forma a harmonizar o trabalho realizado no âmbito da proteção e promoção da saúde humana e animal, nomeadamente, através da avaliação e controlo dos medicamentos (European Medicines Agency, 2020d).

A EMA é formada por 7 comitês científicos que têm como principal foco realizar avaliações científicas independentes para cada competência como: medicamentos de uso humano, uso veterinário, medicamentos órfãos, medicamentos à base de plantas, terapias avançadas e de uso pediátrico e avaliação do risco de farmacovigilância (European Medicines Agency, 2016).

A EMA possui vários acordos bilaterais com as outras AC externas à UE como os EUA, Canada, Japão, Suíça, Austrália, Nova Zelândia, Israel e apoia a colaboração europeia com a China, Índia e Rússia. Sendo o mercado farmacêutico cada vez mais globalizado torna-se imprescindível estes acordos, que permitem a partilha de informação, de conhecimentos e de trabalho centrando-se na confiança mútua e entreajuda para com os países com menos capacidade regulatória (European Medicines Agency, 2020b).

Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos

Tendo como foco a proteção da saúde de todos os cidadãos europeus, foi criado o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. Para um medicamento ser introduzido no mercado europeu necessita de obter uma autorização de introdução de mercado (AIM) com base na avaliação da qualidade, segurança e eficácia (European Medicines Agency, 2016).

O Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos contempla quatro tipos de procedimentos de obtenção da AIM e consoante cada procedimento é possível introduzir um medicamento num ou em vários estados-membros: Procedimento Centralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo, Procedimento Descentralizado, e Procedimento Nacional (Infarmed, 2020k).

Além dos tipos de procedimentos, cada pedido de AIM possui uma base legal específica, que o caracteriza e enquadra de acordo com os vários artigos da Diretiva 2001/83/CE, cumprindo requisitos específicos, por exemplo, o artigo 8(3) para medicamentos

inovadores, artigo 10(1) para medicamentos genéricos, artigo 10(a) para medicamentos com uso clínico bem estabelecido, ou o artigo 16(a) para medicamentos de uso tradicional à base de plantas, entre outros (Directiva - 2001/83/CE, 2001).

O conteúdo e formato exigidos para documentação técnica que constitui o suporte ao pedido de AIM, deve encontrar-se em conformidade com o exigido a nível Europeu, seguindo as *guidelines* existentes para a sua preparação nomeadamente, o Volume 2 da Eudralex (European Commission, 2007).

Procedimento Centralizado (PC)

Os procedimentos centralizados são da responsabilidade da EMA, onde através destes procedimentos é obtida a AIM em todos os EM. Este tipo de procedimento não é utilizado para obtenção da AIM pela maioria dos medicamentos no mercado, sendo obrigatório para algumas situações, como por exemplo medicamentos inovadores, medicamentos órfãos (European Medicines Agency, 2016) e para medicamentos com novas substâncias farmacológicas indicadas para doenças como HIV, cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes, doenças virais, medicamentos de terapia avançada (terapia genética) (European Medicines Agency, 2020a).

Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM)

O PRM constitui uma opção, quando é pretendida a obtenção da AIM em vários EM. Neste tipo de procedimento é necessária a existência de uma AIM válida num EM o qual vai atuar como EM de referência (Directiva 2004/27/CE, 2004).

O EM de referência é responsável por coordenar a avaliação do pedido de AIM, elaborar o Relatório de Avaliação que servirá de base à avaliação efetuada pelos EM envolvidos, manter estreito contacto com o requerente e atingir o acordo entre os EM envolvidos e o requerente (European Medicines Agency, 2019):

A Directiva 2004/27/CE, (2004), no número 2 do artigo 28º menciona que *“Se o medicamento tiver já recebido uma autorização de introdução no mercado no momento do pedido, os Estados-Membros envolvidos reconhecerão a autorização de introdução no mercado concedida pelo Estado-Membro de referência (...) O Estado-Membro de referência prepara ou atualiza o relatório de avaliação (...) O relatório de avaliação, bem como o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto*

informativo aprovados, são enviados aos Estados-Membros envolvidos e ao requerente” (Directiva 2004/27/CE, 2004).

Procedimento Descentralizado (PDC)

O PDC tem em comum com o PRM o fato de ser baseado no reconhecimento da avaliação efetuada por um EM de referência, com as responsabilidades mencionadas no PRM. O fator diferenciador é que no PDC não existe uma AIM nacional válida (European Commission, 2007).

O PDC baseia-se no mesmo princípio do PRM, segundo a Diretiva 2001/83/CE (na sua atual redação), tendo como principal objetivo facilitar o acesso ao mercado. (European Commission, 2007).

Procedimento Nacional (PN)

No procedimento nacional, independentemente da base legal sob a qual o pedido de AIM é submetido, este é apresentado em apenas um EM, e o requerente obtém a AIM apenas nesse EM. Em Portugal, e de acordo com o artigo 14º do DL.176/2006, de 30 de agosto a *“autorização por via de procedimento nacional é da competência do órgão máximo do INFARMED, I.P”*. Após obtenção da AIM esta será válida por um período de cinco anos sendo renovável por tempo indeterminado salvo se por motivos justificados (Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de Agosto, 2006).

4.3. Exemplos na Europa

Ainda que a utilização da planta da canábis para fins medicinais possa ser autorizada em vários estados-membros, cabe a cada um elaborar o seu enquadramento legal, diferindo entre eles a forma como é utilizada. Nesta secção serão abordados 4 exemplos europeus, nomeadamente, a Alemanha, Holanda, França e Itália. A seleção baseou-se na existência de informação publicada com maior detalhe e por constituírem casos de maior maturidade e experiência de mercado como será analisado em cada país.

Holanda

Estado-membro pioneiro na utilização de canábis para fins medicinais na EU. A lei que entrou em vigor em 2001 “*Dutch Opium Act (Opiumwet)*” permitiu o acesso à canábis medicinal e a sua pesquisa (Aguilar, Gutiérrez, Sánchez, & Nougier, 2018). A criação do *Office of Medical Cannabis (OMC)* em janeiro de 2001 (primeira agência governamental inserida neste tema) insere-se no “*Ministry of Health, Welfare and Sport*” (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction, 2002).

O BMC garante uma cadeia de cultivo, produção e distribuição fechada da planta da canábis, começando pelo acordo com o produtor por concurso europeu no qual constituem requisitos mínimos a implementação das BPAC e Boas Práticas de Fabrico (BPF). O controlo de qualidade da planta, também é realizado por um laboratório nomeado pela Autoridade Nacional Competente (ANC), seguindo a monografia adotada. Após a avaliação da conformidade dos lotes da planta da canábis, a mesma é distribuída em 24 horas às farmácias, onde é feita a preparação e dispensa (Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport, 2020).

A prescrição de canábis para fins medicinais é feita por médicos, para as seguintes patologias: “Espasticidade; Dor crónica; Náuseas e vômitos; Tratamento paliativo no cancro; Síndrome de Gilles de la Tourette; Glaucoma resistente à terapia; Epilepsia; Doença de Crohn; Colite ulcerosa; Enxaqueca; Alzheimer; Esclerose múltipla” (Office of Medicinal Cannabis, 2019). A sua prescrição é possível apenas para cinco tipo de canábis (Tabela 3) devidamente padronizadas com concentrações de THC e CBD constantes e são cultivadas pela Bebrocan Bv (International Association for cannabinoid medicines, 2018).

Tabela 3 - Variedades de canábis padronizadas disponíveis na Holanda.

Princípio ativo	<i>Bebrocan</i>®	<i>Bebica</i>®	<i>Bedrolite</i>®	<i>Bedrobinol</i>®	<i>Bediol</i>®
Variante	Flor inteira seca (cannabis <i>sativa</i> L.)	Grânulos de cannabis <i>indica</i>	Grânulos de cannabis <i>sativa</i> L.	Flor inteira seca (cannabis <i>sativa</i> L.).	Grânulos de cannabis <i>sativa</i> L.)
THC	22%	14%	< 1,0%	13,5%	6,3%
CBD	<1,0%	<1%	9%	<1,0%	8%

Fonte: (Bebrocan, 2020)

Dados publicados em 2015, referem que a BMC possuía como fornecedor único selecionado para o cultivo da planta da cânabis a empresa *Bebrocan Bv*, sendo a mesma responsável pelo fornecimento de outros estados membros, nomeadamente a Alemanha, Finlândia, Itália e Noruega (Pisanti & Simona, 2015).

O óleo de sementes de cânhamo não é regulamentado e como tal insere-se no mercado dos suplementos alimentares. A sua procura tem sido bastante elevada, levando-o para o mercado online. Devido a ser considerado um suplemento estes produtos estão na linha cinzenta da regulamentação, visto que o perigo do consumo destes produtos vem da falta de informação desde a sua produção (concentrações de THC e CBD) até à sua venda, pois como referido anteriormente estes produtos não podem conter determinadas menções na sua embalagem (Bedrocan, 2020). Já o óleo de cânabis medicinal é um extrato que é diluído com éter de petróleo ou álcool e que contém THC e/ou CBD juntamente com outros constituintes da planta como terpenos (Bedrocan, 2020). Na Holanda este tipo de produto está disponível em farmácias, através de prescrição médica e é preparada por farmacêuticos a partir de plantas provenientes da empresa de cultivo nacional (Bedrocan). Apesar disto, é necessário ter em consideração o seu benefício terapêutico (Bedrocan, 2020).

Alemanha

A ANC Alemã no âmbito da Cânabis medicinal (BfArM) está inserida no Ministério da saúde “*National Ministry of Health and Federal Institute for Drugs and Medical Devices*”(Aguilar et al., 2018).

A Alemanha permitiu a entrada da cânabis medicinal a 10 de março de 2017 com a “utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base de cânabis para fins medicinais, a sua prescrição e dispensa”, tornando-se o segundo maior mercado Europeu logo a seguir à Holanda, e o quarto a nível mundial (Canex, 2020).

Com esta lei foi também regulamentado o cultivo de plantas da cânabis em território alemão, sendo possível apenas importar do Canadá e Holanda. A prescrição pode ser feita por todos os médicos, com a exceção dos médicos veterinários e médicos dentistas. Esta prescrição tem a validade de 7 dias bem como a obrigatoriedade de colocar qual a variedade ou tipo de flores de cânabis de forma a determinar o conteúdo exato de THC

ou CBD. A quantidade máxima de dispensa dos produtos de canábis para 30 dias é de 100mg ou 100 000mg sem restrição de uma variedade em específico, não existindo indicações específicas para conseguir aceder a esta terapêutica, possibilitando assim uma maior liberdade de prescrição. A nível de comparticipação, cabe às seguradoras de saúde comparticiparem (International Association for cannabinoid medicines, 2020).

Na dispensa em Farmácias Comunitárias, a Alemanha tem demonstrado uma grande evolução, pois para além dos medicamentos produzidos a nível industrial (ex.sativex, epidyolex) é possível obter canábis para fins medicinais seguindo formulações galénicas onde atualmente se encontram descritas 9 no códex de medicamentos alemães – novo formulário de receita (DAC NRF). (Por exemplo “NRF 22:10 – Solução oleosa oral de canabidiol 50mg/ml ; 100mg/ml” pode ser uma formulação galénica preparada em farmácia comunitária como alternativa ao Epidyolex (anexo I e II) (DAC NRF, 2020).

Com o crescimento da procura de produtos à base da planta da canábis para fins medicinais, têm sido efetuados inúmeros estudos. Em 2019, na Alemanha, foi realizado um estudo para compreender a utilização destes produtos desde a sua prescrição a preparações galénicas ou medicamentos na terapia da dor crónica com 3158 de doentes. O estudo demonstrou que a preparação galénica com mais frequência de prescrição foi o Dronabinol 64%. Em relação à eficácia da terapêutica, 35,5% relataram que a dor melhorou significativamente e que o efeito adverso mais frequente foi a fadiga (Cremer-Schaeffer, Schmidt-Wolf, & Broich, 2019).

Itália

Itália deu os primeiros passos na legalização de canábis para fins medicinais em 2007, no entanto, apenas a 23 de janeiro de 2013 com alteração do DL nº309 foram criadas novas indicações que vieram facilitar todo o processo, desde o cultivo até à sua prescrição. A comparticipação é financiada pelo Sistema Regional de Saúde ou seguro privado (Aguilar et al., 2018).

De forma a garantir a qualidade do cultivo, o governo Italiano desenvolveu medidas para que o mesmo fosse local e assim adquirir diretamente ao *Military Chemical-Pharmaceutical Factory* reduzindo os custos da importação (Pisanti & Simona, 2015). De acordo com a informação publicada até 2016, a planta da canábis era proveniente da

Holanda. Em Itália, encontram-se autorizados o Sativex e extratos de Dronabinol e Nabinol, sendo neste país a concentração autorizada de THC variante entre 5-8% por cada 5g de substância e de CBD entre os 7,5%-12% (Aguilar et al., 2018).

França

A ANC em França é a “*L’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*” (Aguilar et al., 2018). Em França com a entrada do DL nº 2013-473114 a 5 de junho de 2013 tornou-se possível a utilização de medicamentos à base de canábis e derivados, regulamentando também o cultivo, distribuição, importação e exportação (Aguilar et al., 2018).

Com o DL nº2020-1230 de 7 de outubro de 2020 a utilização da planta da canábis para fins medicinais em condição de estudo, foi autorizado com duração de dois anos a partir da data da prescrição ao primeiro paciente, num máximo de 3.000 pacientes com dor neuropática refratária, epilepsia, esclerose múltipla ou outras patologias do sistema nervoso central. Caracterizando também a importação, prescrição e dispensa em farmácias comunitárias e em hospitais (Ordre National Pharmaciens, 2020). Contudo, a portaria de 16 de outubro veio estabelecer as indicações terapêuticas a que se destina, e procedimentos específicos relacionados com a importação, distribuição, monitorização dos doentes para este estudo previsto no artigo 43 da lei nº2019-1446 de 24 de dezembro de 2019 (Française, 2020).

Em França, de acordo com os dados disponíveis possuem AIM os medicamentos Marinol® e o Sativex® (Aguilar et al., 2018).

4.4. Portugal

Em Portugal, a ANC responsável pela fiscalização e licenciamento das atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, distribuição, importação e exportação de canábis, substâncias e preparações à base de canábis é o INFARMED, I.P. (“Lei n.º 33/2018 de 18 de Julho,” 2018).

A nível nacional, a canábis, bem como as substâncias e preparações à base da planta da canábis, são classificadas como substâncias controladas e encontram-se abrangidas pelo

DL n.º 15/93. Este diploma foi publicado em 1993, com o objetivo de implementar a nível nacional um regime jurídico específico de controlo das substâncias estupefacientes e psicotrópicas e alinhado com o que se passa a nível europeu controlar o uso medicinal da canábis e proibir o uso recreativo da mesma (“Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro,” 1993).

Recentemente, a publicação da Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, “estabelece o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e dispensa em farmácia” (“Lei n.º 33/2018 de 18 de Julho,” 2018). O Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procede à regulamentação da Lei n.º 33/2018 (Fonseca, B.M., Soares & Teixeira, N., Correia-da-silva, 2019).

De acordo com a ANC, este quadro legal teve como objetivo tornar acessível o tratamento com medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, com qualidade e segurança demonstrada, prevenindo o uso indevido de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019).

A atual legislação, de acordo com o descrito, é transversal a todo o circuito desde o cultivo à dispensa e utilização da canábis (Infarmed, 2016a). As várias fases são descritas nas secções seguintes.

Este quadro legal vem clarificar as responsabilidades e exigências dos vários processos e atividades dos intervenientes neste circuito, permitindo a nível nacional a existência de empresas envolvidas nas novas atividades relacionadas com a canábis e o investimento industrial (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019).

O INFARMED, I.P. como ANC tem desenvolvido um processo interessante de divulgação de diretivas às empresas, profissionais de saúde e aos cidadãos. A Figura 12 retirada do sítio da internet do INFARMED, I.P. no âmbito da informação aos cidadãos, resume as várias fases de intervenção, as quais têm de ser controladas para o sucesso da utilização dos medicamentos à base da planta da canábis (Infarmed, 2020g).



Figura 12 - Infografia da canábis medicinal
Fonte: (Infarmed, 2020g)

4.4.1. Licenciamento de atividades

Na sequência do referido anteriormente, as atividades “*cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação de preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais (...)*” (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019) requerem uma autorização pela ANC. Atualmente, as empresas submetem o seu pedido no Portal Licenciamento+. O formato e conteúdo deste pedido está definido pela ANC, devendo as empresas em conformidade com o estabelecido utilizar os formulários disponíveis e partilhar a documentação necessária (Infarmed, 2020i) (Infarmed, 2016b).

A ANC publica no sítio da internet a listagem das empresas com autorização em Portugal, relativamente às seguintes atividades (Infarmed, 2020j):

- Cultivo de substâncias controladas/canábis;
- Fabrico de preparações e substâncias à base da planta da canábis;
- Comércio por grosso de preparações e substâncias à base da planta da canábis;
- Importação de preparações e substâncias à base da planta canábis;
- Exportação de preparações e substâncias à base da planta canábis;

Sendo este quadro legal recente em Portugal, bem como a criação da especificidade das autorizações associadas à atividade da canábis, é interessante analisar o número de empresas nas diferentes áreas de atividade. A Tabela 4 apresenta um resumo desta informação.

Tabela 4 - Entidades do circuito da canábis

Atividade	Número de empresas
Cultivo de Substâncias Controladas / Canábis	9
Fabrico de preparações e substâncias à base da planta da canábis;	0
Comércio por grosso de preparações e substâncias à base da planta da canábis;	2
Importação de preparações e substâncias à base da planta canábis;	1
Exportação de preparações e substâncias à base da planta canábis;	1

Fonte: (Infarmed, 2020j)

Esta informação reforça o interesse do território nacional na atividade e é o reflexo de um percurso que as empresas estão a percorrer.

Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC)

A EMA elaborou uma *guideline* relativamente às BPAC tendo entrado em vigor em 1 de agosto de 2006. Este é um dos requisitos para empresas que queiram cultivar canábis para fins medicinais em Portugal, sigam estas normas orientadoras da EMA. De forma a garantir a qualidade da planta, a publicação deste normativo teve como objetivo definir requisitos que garantissem que os processos de cultivo e colheita fossem realizados de forma a minimizar a contaminação microbiológica e por outros agentes (European Medicines Agency/ Herbal Medicinal Products Committee, 2006). Especificações relacionadas com as instalações, equipamentos, pessoal, documentação de todo o processo de forma a conseguir facilmente rastrear os lotes cultivados, e embalados. De salientar, a exigência das medidas de segurança a implementar nas instalações de cultivo na união europeia (European Medicines Agency/ Herbal Medicinal Products Committee, 2006).

Para obter licenciamento para cultivo de planta de canábis para fins medicinais em Portugal, os requerentes têm de demonstrar que cumprem as BPAC aquando do pedido de autorização de cultivo. Este pedido é efetuado pelo Portal do Licenciamento no site do INFARMED, I.P. através do preenchimento de um formulário (Infarmed, 2020i). Neste, é pedido às entidades que demonstrem os seus procedimentos relativos às atividades exercidas bem como a indicação da quantidade a semear ou plantar, por cada variedade. É também pedido a quantidade estimada do produto a colher e a identificação das etapas de desenvolvimento da planta, incluindo a previsão de datas e indicação de origem do produto e o destino de produção, entre outras características inseridas no “Formulário de cultivo de canábis para fins medicinais” (Infarmed, 2020e).

Boas Práticas de Fabrico (BPF)

As BPF constituem um sistema que garante o padrão mínimo que o fabricante de medicamentos deve implementar, de forma a garantir a qualidade dos medicamentos que fabrica (EMA, 2020). A Diretiva 2001/83/CE, na sua atual redação, e o Regulamento delegado (UE) n.º 1252/2014 da comissão definem os princípios e diretrizes das Boas Práticas de Fabrico (Regulamento Delegado (UE) n.º 1252, 2014). A operacionalização das BPF encontram-se descritas em Eudralex – Volume 4, composto por três partes e 19 anexos (European Commission, 2020d).

A obtenção da Autorização de Fabrico de medicamentos e preparações à base da planta da canábis e a certificação das BPF constitui um requisito obrigatório para os fabricantes destes produtos (Infarmed, 2020i). Esta autorização é efetuada no Portal de Licenciamento no sítio da internet do INFARMED, I.P. e para além da certificação das BPF, as entidades requerentes têm de demonstrar quais as substâncias e preparações que pretendem fabricar, quantidades a produzir e processos de extração utilizados, entre outras características inseridas no “Formulário de fabrico a partir da planta canábis” (Infarmed, 2020f).

Boas Práticas de Distribuição (BPD)

As BPD seguem as diretrizes de 19 de março de 2015 sobre “princípios de boas práticas de distribuição de substâncias ativas de medicamentos para uso humano” e têm por base a Diretiva 2001/83/CE, complementando as diretrizes da Eudralex, volume 4 parte II (European Commission, 2015). As BPD garantem um sistema de qualidade na distribuição de substâncias ativas, desde o abastecimento, importação, posse, fornecimento e exportação (“Deliberação N° 047/CD/2015,” 2015).

Para a obtenção da Autorização de Distribuição por grosso de medicamentos e preparações à base da planta da canábis a entidade deve demonstrar que cumpre com as BPD aprovado na Deliberação n°047/CD/2015 de 19 de março de 2015 (“Deliberação N° 047/CD/2015,” 2015). Este licenciamento é efetuado no Portal do Licenciamento no sítio da internet do INFARMED, I.P. Para além da demonstração do cumprimento das BPD é necessário identificar os fornecedores/destinatários dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais bem como o comprovativo de autorização de fabrico emitido pelo INFARMED, I.P. entre outras características inseridas no “Formulário de comércio por grosso de substâncias e preparações de canábis” (Infarmed, 2020d).

4.4.2. Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

De acordo com a Regulamentação Europeia (referido em 3.2) um medicamento para ser introduzido no mercado europeu necessita de obter uma AIM, a qual é obtida após a avaliação positiva da qualidade, segurança e eficácia (European Medicines Agency, 2016). Os requisitos Europeus são aplicados em Portugal, existindo também legislação nacional alinhada com a legislação europeia e que a transpõem para o direito nacional (caso das Diretivas Europeias). A ANC em Portugal, o INFARMED, I.P, decide a nível dos pedidos de AIM submetidos através de PN, mas também como EM de referência ou EM envolvido nos casos em que o pedido é submetido por PRM ou PDC (Infarmed, 2020a).

De acordo com o DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto, um *“medicamento à base de plantas, qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”* (Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de Agosto, 2006). Deste modo, a entrada no mercado nacional de um medicamento à base da planta da canábis, passa por uma avaliação criteriosa e ainda de acordo com o Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, (2019), os medicamentos à base da planta da canábis tal como todos os medicamentos no mercado europeu têm de possuir uma AIM (Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de Agosto, 2006).

4.4.3. Autorização de Colocação no Mercado (ACM)

Tal como referido anteriormente, a colocação no mercado dos medicamentos e das preparações e substâncias à base da planta da canábis destinadas a uso humano para fins medicinais possui um quadro legal específico em Portugal. Além da possibilidade de entrada no mercado nacional através de um pedido de AIM, com a publicação do DL nº8/2019 (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019) surge um novo procedimento específico designado por ACM, cujo objetivo é de acordo com a Lei 33/2018, tornar disponível a entrada no mercado destas preparações e substâncias à base da planta da canábis, por um procedimento controlado e alinhado com a nova Lei da canábis (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019).

Importa ainda incluir as definições incluídas no DL n.º 8/2019, de modo a que possamos identificar o tipo de produtos permitidos para o uso medicinal da canábis (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019):

- «Medicamento à base da planta da canábis», medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas (i) uma ou mais substâncias derivadas da planta da canábis; (ii) uma ou mais preparações à base da planta da canábis; ou (iii) uma ou mais substâncias derivadas da planta da canábis em associação com uma ou mais preparações à base da planta da canábis;

- «Preparações à base da planta da canábis», preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas da planta da canábis a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como substâncias derivadas da planta da canábis pulverizadas ou em pó, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos espremidos ou exsudados transformados;

- «Substâncias à base da planta da canábis», plantas da canábis, ou partes destas, quer se encontrem inteiras, fragmentadas ou cortadas, bem como exsudados não sujeitos a tratamento específico, ou outras substâncias definidas através de parte da planta da canábis utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade e o autor.

A instrução do pedido de ACM, encontra-se definido no artigo 7º do DL n.º 8/2019, a documentação técnica de suporte ao pedido de ACM é constituída pelo módulo da qualidade, considerando que a segurança e a eficácia destes produtos para as indicações clínicas aprovadas e permitidas, se encontra devidamente salvaguardada. Este procedimento abreviado, deverá facilitar a entrada no mercado deste tipo de produtos, dado o reduzido calendário de avaliação definido para a obtenção da ACM (90 dias) quando comparado por exemplo com o calendário de avaliação de um pedido de AIM obtido por PN, o qual é de 210 dias (Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, 2019).

4.4.4. Prescrição e dispensa

Cabe ao INFARMED, I.P. através de Deliberação do Conselho Diretivo aprovar as indicações terapêuticas autorizadas nos termos do disposto no n.º 3 do artigo 9.º da Lei n.º 33/2018, para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis destinados a uso humano (“Lei n.º 33/2018 de 18 de Julho,” 2018).

De acordo com a (“Deliberação n.º 11/CD/2019,” 2019) “A prescrição dos designados medicamentos à base da planta da canábis para fins medicinais segue as regras estabelecidas no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual, Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, na sua redação atual, e demais legislação aplicável, pelo que as indicações terapêuticas são aprovadas no âmbito do referido quadro regulamentar” (“Deliberação n.º 11/CD/2019,” 2019). As indicações terapêuticas aprovadas e constantes em anexo da Deliberação n.º 11/CD/2019 são:

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster);
- Síndrome de Gilles de la Tourette;
- Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
- Glaucoma resistente à terapêutica.

A prescrição dos medicamentos à base de canábis, de acordo com a legislação em vigor, apenas deverá ser considerada quando os tratamentos convencionais não demonstram eficácia ou causam efeitos adversos considerados graves, inviabilizando a terapêutica. A prescrição é feita segundo uma prescrição especial, como descrito no artigo nº5 da Lei nº33/2018 (“Lei n.º 33/2018 de 18 de Julho,” 2018).

A dispensa é efetuada em farmácia comunitária seguindo as regras aplicáveis aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, sendo obrigatório esta ser realizada por um farmacêutico (Infarmed, 2020b).

4.4.5. Farmacovigilância

O INFARMED, I.P. deliberou a 31 de janeiro de 2019 o “Regulamento da monitorização da segurança de preparações e substâncias à base da planta da canábis” em anexo à Deliberação nº10/CD/2019 com base no nº5 do artigo 15º do Decreto-Lei nº8/2019 de 15 de janeiro (Deliberação n.º 10/CD/2019, 2019).

Este regulamento vem estabelecer “(...) as regras de monitorização da segurança das utilizações das preparações à base da planta canábis” (Deliberação n.º 10/CD/2019, 2019), nomeadamente no que concerne à recolha, avaliação e gestão de suspeitas de reações adversas e informação de segurança de preparações e substâncias à base da planta da canábis, pela ANC e pelas empresas responsáveis pelos produtos, a articulação entre entidades e a importância dos profissionais envolvidos, doentes, familiares e cuidadores, bem como o processo de notificação (Deliberação n.º 10/CD/2019, 2019).

Segundo o Infarmed, (2020a) a farmacovigilância é o “conjunto de atividades relacionados com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública” (Infarmed, 2020c). Deste modo, é possível a recolha e sistematização de informação de segurança destes medicamentos, permitindo a avaliação permanente do risco-benefício para o doente (Deliberação n.º 10/CD/2019, 2019).

4.4.6. Portugal vs União Europeia

Em Portugal, existem atualmente dois medicamentos à base de planta da canábis autorizados, o Epidyolex® 100 mg/ml Solução oral e o Sativex® 27 mg/ml + 25 mg/ml Solução para pulverização bucal, sendo que apenas o Sativex® se encontra comercializado a novembro de 2020 com um preço máximo de 475,27€ e com comparticipação de 37%. A embalagem do medicamento contém três frascos de 3ml (Infarmed, 2020h).

Na tabela 5 é apresentada a comparação da regulamentação existente a nível europeu com Portugal. Pode-se verificar que Portugal detém de uma base legal bastante consolidada quando comparada com outros países europeus a nível de produtos autorizados. Os pontos de venda são maioritariamente realizados em farmácia comunitária e a comparticipação varia entre o setor público (estado) e privado (seguradoras) (Infarmed, 2016a).

Tabela 5 – Enquadramento regulamentar no âmbito da canábis medicinal

País	Alteração do Quadro Legal	Produtos autorizados	Medicamentos autorizados comercializados	Indicação terapêutica	Comparticipação	Pontos de venda
Portugal	2018	Medicamentos e preparações à base da planta da canábis	Epidyolex®; Sativex®	Espasticidade; Náuseas; Vômitos; Estimulação do apetite; Dor crónica; Síndrome de Gilles de la Tourette; Epilepsia e síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; Glaucoma resistente à terapêutica.	Governo	Farmácias
Alemanha	2017	Medicamentos, extratos de canábis e flores secas e preparações	Epidyolex®; Sativex®	Esclerose múltipla; Dor crónica; Náuseas	Seguradoras	Farmácias
França	2013	Medicamentos	Marinol®	Dor neuropática refratária; Epilepsia; Esclerose múltipla ou outras patologias do sistema nervoso central	--	A definir autorização
Holanda	2001	Medicamentos, extratos de canábis, flores secas e preparações	Sativex®	Espasticidade; Dor crónica; Náuseas; Vômitos; Tratamento paliativo no cancro; Síndrome de Gilles de la Tourette; Glaucoma resistente à terapia; Epilepsia; Doença de Crohn; Colite ulcerosa; Enxaqueca; Alzheimer	Seguradoras	Farmácias
Itália	2013	Medicamentos	Sativex®	Esclerose múltipla; Anorexia.	Governo	Farmácias

Fonte: Adaptado de (Aguilar et al., 2018; “Deliberação n.º 11/CD/2019,” 2019; Office of Medicinal Cannabis, 2019).

4.5. Outras regiões

Estados Unidos da América

A ANC é a *Food and Drug Administration* (FDA), a qual é responsável pela regulamentação de várias áreas distintas, nomeadamente: Alimentação (como suplementos), medicamentos (vacinas, dispositivos médicos), produtos de uso veterinário (rações e medicamentos), cosméticos e tabaco (Food and Drug Administration, 2020). Foi criada em 1848 tendo como principal objetivo proteger a saúde pública garantindo a segurança e eficácia destes produtos sendo atualmente constituída por 16 departamentos (Food and Drug Administration, 2018b).

De acordo com estudos publicados, até 1800 a canábis era legal em praticamente todos os estados e generalizado o seu uso para fins medicinais com dispensa em farmácias (Ehsanpour, 2017).

A história controversa da canábis nos Estados Unidos da América (EUA) começa em 1900 com a proibição da canábis devido ao consumo recreativo por parte de jovens e população em geral. Em 1937 foi legislada a “*Marihuana Tax Act of 1937*” colocando impostos relativamente ao uso da canábis quer para fins medicinais quer recreativos o que originou um desinteresse pelo potencial terapêutico nesta planta (Mead, 2019). Em 1996, com a publicação da “*Compassionate Use Act of 1996*” foi legalizado na Califórnia o cultivo e o consumo de canábis pelo doente, bem como o seu cuidador (Mead, 2019).

A regulamentação existente depende de cada estado, pois cabe a este estabelecer as suas próprias leis. Em alguns é possível apenas adquirir produtos farmacêuticos à base da planta canábis, outros permitem o cultivo mas na generalidade toda a cadeia de distribuição destes produtos passa sempre por licenciamento, desde as empresas produtoras até ao locais de venda (Aguilar et al., 2018). Um exemplo é novamente o estado da Califórnia, onde elaborou regulamentação consistente e separando o uso recreativo e medicinal com a lei “*Medicinal and Adult-Use Cannabis Regulation and Safety Act*” (Mead, 2019).

Em 2012 o estado do Colorado tornou-se no primeiro estado a aprovar o uso de canábis para fins recreativos e medicinais (Mead, 2019). Nos EUA, 29 estados legalizaram o uso de canábis para fins medicinais no entanto esta legalização não coincide com as leis

nacionais para a posse e utilização de canábis (Pisanti & Simona, 2015) sendo que onze destes estados aprovaram para uso recreativo também (Mead, 2019).

A FDA aprovou apenas em 2018 o medicamento Epidiolex e três medicamentos com derivados sintéticos da canábis, nomeadamente: Marinol (dronabinol) em 1985, Syndros (dronabinol) em 2016 e Cesamet (nabilona) em 1985 (FDA, 2020) e indica que nenhum produto (suplemento) que contenha THC ou CBD pode ser vendido legalmente se não cumprir a regulamentação existente (Mead, 2019).

Nos EUA podem ser utilizados resinas, extratos, óleos e partes da planta da canábis seca com concentrações de 0,3%-0,5% e 5%-15%, respetivamente para o THC e para o CBD, de acordo com a legislação em vigor em cada estado, sendo transversal a todos os estados a obrigatoriedade da prescrição médica (Aguilar et al., 2018).

Com a vasta procura por estes produtos várias empresas têm vindo a produzir suplementos alimentares que indicam a presença da canábis. A FDA elaborou um conjunto de regulamentações com o objetivo de proteger a saúde pública pois segundo a mesma os produtos que contenham THC ou CBD não podem ser vendidos como suplementos alimentares (Food and Drug Administration, 2018a).

Canadá

A *Health Canada* é um departamento do Governo do Canadá responsável pelas políticas de saúde, onde todos os medicamentos que pretendam obter autorização de introdução no mercado (AIM) devem demonstrar a sua segurança e eficácia a este departamento, seguindo as regras da *Food and Drugs Act and Regulations* (Health Canada, 2020). Cabe a esta manter a qualidade na área da saúde desde a segurança de produtos, medicamentos, nutrição e sistema de saúde, sendo uma entidade que pertence ao governo do Canadá. Na utilização da canábis para fins medicinais e recreativos esta regulamenta a área desde o cultivo até à venda, passando pela informação da população (Health Canada, 2019).

O Canadá legalizou em 1999 o acesso à canábis para fins medicinais e à pesquisa sendo o país de referência a nível regulamentar bastante consistente com a “*Controlled Drugs and Substances Act, 105*” sendo possível obter medicamentos, sprays, óleos, planta seca, tinturas à base de canábis para inúmeras patologias (Aguilar et al., 2018). Em 2016 foi criado o “*Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations*” (ACMPR), no entanto,

em 2018 entrou em vigor a Lei da Canábis originando novos regulamentos e substituindo a ACMPR. (Government of Canada, 2020).

“Uma lei que respeita a canábis e que altera a Lei de Drogas e Substâncias Controladas, o Código Penal e outras Leis” (Cannabis Act, 2016).

Com um amplo conhecimento nesta área o Canadá identifica as restrições no qual o uso da planta da canábis para fins terapêuticos não é recomendado: desde grávidas a pessoas que sofram de dependência de drogas. O cultivo, produção e até mesmo a venda é também alvo de licenciamento de forma a garantir a qualidade do produto. Se estes forem realizados sem licenciamento a pessoa encontra-se a realizar um crime, onde as sanções aplicáveis no Canadá podem ir desde multas até 14 anos de prisão dependendo do crime (Aguilar et al., 2018).

Até 2018 milhares de pessoas tinham licença para obter e consumir canábis para fins medicinais e cerca de 44 produtores estavam autorizados a cultivar. No Canadá é possível o “*self-cultivation*”, ou seja, podem plantar as suas próprias plantas para fins medicinais tendo claramente uma licença (no máximo 6 plantas). É neste ponto de cultivo, que é possível observar o avanço legal que o Canadá tem sobre esta temática quando comparado com outros países, sendo por este motivo o Canadá um modelo regulamentar a ser seguido em todo o mundo (Aguilar et al., 2018).

A prescrição é feita por um médico na qual identifica a quantidade necessária de planta da canábis (planta fresca, seca, extratos), os doentes obtém-na junto a produtores devidamente autorizados, ao contrário dos países europeus, onde a sua dispensa não se dá em farmácia comunitária, mas sim em ambiente hospitalar onde, para além de médicos os enfermeiros podem também autorizar o seu uso (Abuhasira et al., 2018).

O Canadá para além da legalização do uso medicinal da planta da canábis, em 2018 foi o segundo país a legalizar o seu uso para fins recreativos colocando uma vez mais o país nos olhos do mundo na questão de regulamentação de todo o processo (Hill & George, 2019).

Austrália

A ANC é o *Department of Health – Therapeutic Good Administration* (TGA) desde 2012, para regular medicamentos, vacinas, protetores solares, vitaminas e minerais, dispositivos médicos bem como produtos e derivados de sangue (*Therapeutic Good Administration*, 2020).

A Austrália legalizou a canábis para fins medicinais a 30 de outubro de 2016 alterando a lei de 1967 (Aguilar et al., 2018). Cabe à “*Therapeutic Goods Administration*” (TGA) regular a canábis para fins medicinais (Australia, 2019).

O cultivo é alvo de autorização dado pelo *Office of Drug Control* (ODC) que assegura que o produtor cumpre todos os requisitos de qualidade (Davidson et al., 2018). Desde 2019 foram emitidas 78 licenças de cultivo e produção de canábis medicinal (TGA, 2019) onde a importação é também possível desde a planta canábis, a extratos, óleos e sistemas transdérmicos (Aguilar et al., 2018).

O processo de dispensa na Austrália começa pela prescrição de receitas por um médico especialista inscrito na TGA (Australia, 2019), este tem como obrigação notificar a entidade reguladora para obter uma autorização para a prescrição para o doente ou se este estiver inserido num ensaio clínico, tendo sido, em 2017 elaborado pela “*Commonwealth*” (Ministério da Saúde) e pode ser dispensada em farmácias ou hospitais (Aguilar et al., 2018).

Até ao momento apenas o Sativex está aprovado na Austrália, no “*Australian Register of the Therapeutic Goods*” (ARTG) No entanto podem ser comercializados também canabinóides sintéticos, tendo caráter ilegal a planta canábis seca e o seu óleo. As formas farmacêuticas possíveis de obter são em comprimido, óleo ou spray nasal (Australia, 2019).

Israel

A regulamentação datada de 1990 para o uso de canábis medicinal pelo ministério da saúde permitiu desde cedo conceder licenças a produtores, doentes e fornecedores levando a uma elevada procura (sensivelmente trezentos pedidos por dia) de tal forma acentuada que a regulamentação teve de ser atualizada (Zarhin, Negev, Vulfsons, & Sznitman, 2018). A canábis para fins recreativos continua a ser ilegal seguindo o descrito

na Convenção Única da ONU para estupefacientes, no entanto o governo assumiu que a canábis apresenta uma alternativa medicinal e foi criado a *Israeli Medical Cannabis Agency* (IMCA) (Zarhin et al., 2018).

“Rather, its concern is with suffering due to disease and the kind of suffering for which there is evidence that marijuana can ease it” (Drugs Committee, Nov 2, 1999).

A IMCA é a ANC responsável pela regulamentação da utilização da canábis para fins medicinais, desde licenças de cultivo, distribuição, prescrição e pesquisa. Em Israel os médicos não prescrevem diretamente ao doente canábis, mas sim recomenda à IMCA para esta proceder à licença de utilização para determinado doente. O prazo da licença varia entre três e doze meses e pode ser renovável, no entanto, o médico tem de identificar a história clínica completa do doente (terapêuticas realizadas e cujo tratamento não resultou) (Zarhin et al., 2018).

De forma a agilizar o processo de licenciamento, foi fundado um comitê de indicações, no qual foi elaborado *“Policy Principles of Cannabis for Medical Use”* um documento que contém as indicações médicas possíveis para prescrição da canábis para fins medicinais por especialistas ou pelo governo, encontrando-se em constante atualização. Esta terapêutica apenas pode ser utilizada quando todos os restantes tratamentos não trouxeram benefícios para o doente. Atualmente, cerca de vinte mil pessoas utilizam canábis para fins medicinais em Israel (Mechoulam, 2016; Zarhin et al., 2018).

5. Perspetiva futura

O enquadramento regulamentar da planta da canábis, constitui uma questão global, onde são identificados vários modelos implementados, e diferentes abordagens que deverão ser comparadas e analisadas para harmonizar e replicar o modelo que melhor sirva o uso controlado da canábis medicinal.

Nesta secção são identificados assuntos que se encontram em discussão, para os quais deverá existir uma decisão breve das organizações mundiais, e autoridades competentes, nomeadamente:

- O enquadramento legal do canabinóide CBD encontra-se em revisão. Atualmente classificado como narcótico, a ONU debate a sua reclassificação, devido às suas propriedades não psicoativas. Esta reclassificação do CBD, impulsionará a sua utilização e alteração do atual quadro de consumo a nível global (Observatório Português de Canábis Medicinal, 2020).

- O uso da planta da canábis como ingrediente nos cosméticos, suplementos alimentares e outros produtos por exemplo para uso veterinário, encontra-se longe de ser consensual. Constitui um polo de interesse para as várias indústrias, sendo identificado como de grande crescimento nos próximos 5 anos, tendo em conta a crescente procura de produtos naturais à base de plantas (Ferreira, 2019; Maria Steingoltz; Emile Santos, 2020).

Especificamente, em relação a Portugal:

- A publicação da Lei da canábis coloca o país no circuito mundial destes produtos. De acordo com os dados publicados pela ANC, encontramos-nos numa fase essencialmente de cultivo, será interessante verificar nos próximos anos o crescimento ao nível do fabrico, da distribuição e da exportação.

- A introdução de novos produtos através de pedido de ACM, constitui um desafio para a ANC e para as empresas. Embora este procedimento seja abreviado ainda não existe à data informação sobre qualquer aprovação.

- A obtenção de dados sistemáticos e permanentes no âmbito da farmacovigilância destes produtos no mercado, irá suportar a sua segurança e eficácia e possivelmente estender a utilização a outras indicações terapêuticas.

- Os medicamentos manipulados de preparação individualizada à base da planta da canábis (flor da canábis e produtos com óleos de CBD), são identificados como uma via possível para a célere obtenção destes produtos, é residual a discussão e o enquadramento legal (Observatório Português de Canábis Medicinal, 2020).

6. Conclusão

A *Cannabis sativa L.* é uma planta historicamente estudada e descrita pela comunidade científica, a avaliar pelo elevado número de trabalhos publicados. Relativamente à sua composição encontram-se identificados mais de 565 compostos, sendo as duas principais classes presentes os terpenos e os canabinóides, alguns dos quais com interesse terapêutico.

O enquadramento legal a nível mundial da planta da canábis tem sido bastante discutido devido às suas propriedades psicoativas, e uso recreativo. Razão pela qual, a planta da canábis se encontra listada como substância controlada definida pela Convenção Única de 1961 sobre Estupefacientes, com o objetivo de combater o uso ilícito de drogas. A canábis insere-se num quadro anexo em que o seu uso medicinal controlado é possível. O uso recreativo da planta da canábis tem sido debatido e alguns países como é o caso de Portugal já descriminalizaram enquanto outros países como Holanda, Estados Unidos e Canadá legalizaram o seu uso, com base em modelos regulamentares para limitar e controlar o seu consumo.

A investigação ao longo dos anos no âmbito do uso terapêutico, tornou-se um polo de interesse com a descoberta do sistema endocanabinóide. Existem dois canabinóides aos quais tem sido dada especial atenção devido à estrutura análoga aos recetores endocanabinóides CB1 e CB2: CBD e THC. O CBD é um canabinóide não psicoativo presente na planta e tem sido amplamente discutida a sua reclassificação. O THC apresenta propriedades psicoativas. Os medicamentos aprovados na União Europeia foram autorizados através de Procedimento Centralizado (medicamentos órfãos) – Epidyolex® e Procedimento de Reconhecimento Mútuo - Sativex®. O Marinol® e Cesamet® estão disponíveis em países como EUA e Canadá, no entanto, é possível a sua utilização na UE através de procedimentos de AUE. O uso do princípio ativo destes dois medicamentos é possível na Alemanha, recorrendo a formulações galénicas.

De acordo com os dados publicados, a nível internacional o Canadá é identificado como o país em que o crescimento da canábis medicinal é mais acentuado, seguindo-se os Estados Unidos da América. Na Europa a Holanda encontra-se na linha da frente, seguindo-se da Alemanha.

A utilização da canábis noutros segmentos de produtos além de medicamentos e preparações farmacêuticas, também se tem revelado de interesse, nomeadamente a nível dos cosméticos e dos suplementos alimentares.

A elevada procura de estilos de vida mais saudáveis, nomeadamente a utilização de produtos à base de plantas, tem sido um dos fatores impulsionadores da indústria cosmética, para o desenvolvimento de produtos à base da planta da canábis. Para além do CBD, os canabinóides sintéticos e as sementes de cânhamo, têm sido identificados como ingredientes em alguns cosméticos.

A nível de suplementos alimentares com a entrada do novo enquadramento legal todos os produtos que continham CBD e que se encontravam no mercado português, deixaram de estar disponíveis em ervanárias e espaços de saúde. Com esta alteração os produtos que contenham canabinóides carecem de uma ACM e prescrição médica. Os produtos disponíveis em Portugal nas lojas de bem-estar, ervanárias e farmácias têm na sua constituição sementes de cânhamo.

Em Portugal o uso da planta da canábis para fins medicinais foi recentemente revisto com a publicação da Lei nº33/2018 e do Decreto-Lei nº8/2019 que procedeu à sua regulamentação no âmbito de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais. A recente regulamentação em Portugal, cria um enquadramento legal extensível ao cultivo, fabrico, distribuição, importação e exportação, prescrição e dispensa da canábis com o objetivo major de controlar todo o circuito e disponibilizar produtos seguros e de qualidade para indicações específicas quando as alternativas terapêuticas existentes se revelam inadequadas.

Atualmente, e com os dados disponíveis não é possível identificar se as medidas criadas são suficientes e adequadas para permitir o acesso célere dos pacientes aos medicamentos e produtos à base da planta da canábis. Amplamente descrita devido às suas propriedades medicinais e recreativas, o limite entre as duas utilizações constitui o grande desafio para os reguladores, empresas, profissionais de saúde e pacientes.

7. Bibliografia

- Abuhasira, R., Shbiro, L., & Landschaft, Y. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *European Journal of Internal Medicine*, 49(December 2017), 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>
- Aguilar, S., Gutiérrez, V., Sánchez, L., & Nougier, M. (2018). Medicinal cannabis policies and practices around the world. *International Drug Policy Consortium*, (April), 32. Disponível em http://fileserv.idpc.net/library/Medicinal_cannabis_briefing_ENG_FINAL.PDF
- Australia, H. (2019). Medicinal cannabis. Disponível Novembro 12, 2020, em <https://www.healthdirect.gov.au/medicinal-cannabis>
- Bedrocan. (2020). Producten. Disponível Novembro 30, 2020, em <https://bedrocan.com/nl/producten-diensten/>
- Bedrocan. (2020). Cannabisolie. Disponível Novembro 9, 2020, em <https://bedrocan.com/nl/cannabis-inside/cannabisolie/>
- Bestandteil, S., Triglyceride, M., & Gmbh, F. (2017a). NRF 22.10 - Oelige Cannabidiol-Loesung. Disponível em <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=299>
- Bestandteil, S., Triglyceride, M., & Gmbh, F. (2017b). Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL (NRF 22.10.). 1–6. Disponível Novembro 10, 2020, em https://be.fagron.com/sites/default/files/product/document/dac_-_cbd_oplossing.pdf
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227(May), 300–315. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
- Booth, J. K., & Bohlmann, J. (2019). Terpenes in Cannabis sativa – Em plant genome to humans. *Plant Science*, 284(April), 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022>
- Borys Pikalov. (2019). The state of medical cannabis in Europe. Disponível Outubro 14,

- 2020, em <https://valuation420.com/medical-cannabis-is-europe/>
- C. E. Turner, M.A. Ellsohly, E. G. B. (1980). Constituents of *Cannabis sativa* L. Part II. A review of the xylitol constituents. *Journal of Natural Products*.
- Cannabis Act. (2016). Cannabis Act. Disponível Outubro 23, 2020, em <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/C-24.5/fulltext.html>
- Canex. (2020). Could the UK Learn from the German Medical Cannabis Model? Disponível Outubro 30, 2020, em <https://canex.co.uk/could-the-uk-learn-from-the-german-medical-cannabis-model/>
- Carter, G. T., Javaher, S. P., Nguyen, M. H. v., Garret, S., & Carlini, B. H. (2015). Re-branding cannabis: the next generation of chronic pain medicine? *Pain Management*, 5(1), 13–21. <https://doi.org/10.2217/pmt.14.49>
- Carvalho, C. R. de, Franco, P. L. C., Eidt, I., Hoeller, A. A., & Walz, R. (2017). VITTALLE : Revista de Ciências da Saúde. VITTALLE - Revista de Ciências Da Saúde, 29(1), 54–63. Disponível Outubro 9, 2020, em <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292/4740>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). About synthetic cannabinoids. Disponível Novembro 20, 2020, em <https://www.cdc.gov/nceh/hsb/chemicals/sc/About.html>
- Chandra, S., & Lata, H. (2017). Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology. In S. Chandra, H. Lata, & M. A. ElSohly (Eds.), *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>
- Costa, A. (2020). CBD na medicina veterinária: para quando a legalização? Disponível Novembro 23, 2020, em <https://www.veterinaria-atual.pt/destaques/cbd-na-medicina-veterinaria-para-quando-a-legalizacao/>
- Cremer-Schaeffer, P., Schmidt-Wolf, G., & Broich, K. (2019). Cannabis medicines in pain management: Interim analysis of the survey accompanying the prescription of cannabis-based medicines in Germany with regard to pain as primarily treated symptom. *Schmerz*, 33(5), 415–423. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00399-z>
- Crocq, M. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in*

- Clinical Neuroscience, Vol. 22, pp. 223–228.
<https://doi.org/10.31887/dens.2020.22.3/mcrocq>
- DAC NRF. (2020). DAC NRF. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=suchen&inputSuchen=cannabis>
- Davidson, M., Reed, S., Oosthuizen, J., O'Donnell, G., Gaur, P., Cross, M., & Dennis, G. (2018). Occupational health and safety in cannabis production: an Australian perspective. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 24(3–4), 75–85. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1517234>
- Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. (1993). Disponível Outubro 20, 2020, em Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22 website: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/15/1993/p/cons/20190201/pt/html>
- Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro. (2019). Disponível Outubro 30, 2020, em Diário da República website: <https://dre.pt/application/conteudo/117821810>
- Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de Agosto. (2006). Estatuto do Medicamento. Disponível Setembro 10, 2020, em Diário da República website: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
- Deliberação n.º 10/CD/2019. (2019). Disponível Setembro 12, 2020, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/Regulamento+da+monitoriza%ç%o+da+seguran%ç%a+de+prepara%ç%o+e+subst%a%ncias+%a%base+da+planta+da+cana%b%is/ea0767bf-1325-473f-8600-06db8191ffea>
- Deliberação n.º 11/CD/2019. (2019). Disponível Setembro 28, 2020, em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%ç%o+es+terap%e%u00eaut+icas+aprovadas+para+as+prepara%ç%o+e+subst%a%ncias+%a%base+da+planta+da+cana%b%is/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
- Deliberação nº 047/CD/2015. (2015). Disponível Novembro 26, 2020, em Diário da República website: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/11048532.PDF/4bde6495-b33d-4311-8302-784be4a65971>

- DGAV. (2017). Contaminantes nos Géneros Alimentícios - Recomendações. Disponível Novembro 20, 2020, em <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?actualmenu=23555&generico=22191899&cboui=22191899>
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). (2019). Perguntas Frequentes - FAQ Suplementos Alimentares. Disponível Novembro 25, 2020, em <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=20832&cboui=20832>
- Directiva - 2001/83/CE. (2001). Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. Disponível Novembro 15, 2020, em Jornal Oficial das Comunidades Europeias website: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex:32001L0083>
- Directiva 2004/27/CE. (2004). Jornal Oficial Da União Europeia, 2004, 34–57. Disponível Outubro 9, 2020, em <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=pt>
- Diretiva do conselho (76/768/CEE 1976. (1976). Diretiva do conselho (76/768/CEE). Disponível Outubro 9, 2020, em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31976L0768&em=pt>
- Duda, M. M., Dan, A., & Moldovan, C. (2012). Medicinal and Therapeutic Uses of Cannabis Sativa L. Disponível Novembro 12, 2020, em Hop and Medicinal Plants website: <http://journals.usamvcluj.ro/index.php/hamei/article/view/10062>
- Ecanabidiol. (2019). Sativex. Disponível Novembro 8, 2020, em <https://ecanabidiol.com/sativex-consulte-mesmo-o-seu-medico-ou-farmacutico/>
- Ehsanpour, S. R. (2017). Criminal Policy of Netherlands and U.S.A on Decriminalization of Soft Drugs. Disponível Agosto 20, 2020, em www.journals.sbmu.ac.ir/bhl%0AReview
- EMA. (2020). Good manufacturing practice. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
- European Commission. (2007). VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation.

- Disponível Outubro 10, 2020, em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf
- European Commission. (2015). Diretrizes de 19 de março de 2015 sobre os princípios de boas práticas de distribuição de substâncias ativas de medicamentos para uso humano. Disponível Outubro 24, 2020, em [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(01\)&em=PT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(01)&em=PT)
- European Commission. (2020a). Cannabidiol - Derived em Extract, Tincture or Resin of Cannabis. Disponível Novembro 12, 2020, em <https://ec.europa.eu/research/foresight/index.cfm>
- European Commission. (2020b). Cosmetic ingredient database. Disponível Novembro 19, 2020, em https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en
- European Commission. (2020c). Cosmetics - CosIng Ingredient : CANNABIS SATIVA FLOWER EXTRACT. (March 1961), 2020.
- European Commission. (2020d). EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Disponível Novembro 28, 2020, em https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- European Medicines Agency/ Herbal Medicinal Products Committee. (2006). Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin. Emea, (February), 1–11. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf-1
- European Medicines Agency. (2016). O Sistema Regulador Europeu de Medicamentos. 6. Disponível setembro 19, 2020, em https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_pt.pdf%0Ahttp://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Laaflet/2014/08/WC500171674.pdf
- European Medicines Agency. (2019). Procedures for marketing authorisation. European Comision, 2(June), 1–15. Disponível Agosto 7, 2020, em <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol->

2/vol2a_chap1_en.pdf

European Medicines Agency. (2020a). Authorisation of medicines. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines#centralised-authorisation-procedure-section>

European Medicines Agency. (2020b). Bilateral interactions with non-EU regulators. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/bilateral-interactions-non-eu-regulators>

European Medicines Agency. (2020c). Epidiolex. Disponível Outubro 30, 2020, em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex#product-information-section>

European Medicines Agency. (2020d). History of EMA. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>

European Medicines Agency (EMA). (2019). Epidiolex. <https://doi.org/10.2307/j.ctvdf0dxq.12>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2019). European Drug Report. In European Union Publications Office. Disponível em http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf_en

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2002). Medicinal cannabis and derivatives. Disponível Novembro 13, 2020, em Comparative and General Pharmacology website: http://eldd.emcdda.org/databases/eldd_comparative_analyses.cfm

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2016). Modelos de oferta legal de cannabis : evolução recente.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2017). Cannabis legislation in Europe. <https://doi.org/10.2810/930744>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking. In Publications Office of the European Union, Luxembourg.

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction. (2020). Our activities. Disponível Outubro 14, 2020, em https://www.emcdda.europa.eu/activities_en
- Farag, S., & Kayser, O. (2017). Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3/00001-6>
- Farmacoterapia, R. (2019). Utilização da Canábis e dos Canabinóides para Fins Medicinais: Questões e Respostas para a Elaboração de Políticas. Revista Portuguesa De Farmacoterapia, 10(4),48-51. <https://doi.org/https://doi.org/10.25756/rpf.v10i4.207>
- FDA. (2020). FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Proces. Disponível Novembro 12, 2020, em <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>
- Fernandes, A. L. N. V. (2014). Endocanabinóides: Aplicações Terapêuticas. 82. Disponível Outubro 5, 2020, em [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13013/1/Fernandes, Ana Lu%CC%80sa Nunes Vieira.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13013/1/Fernandes,_Ana_Lu%CC%80sa_Nunes_Vieira.pdf)
- Ferreira, M. de J. M. V. (2019). Efetividade em Saúde. Disponível Novembro 17, 2020, em https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43375/1/MICF_Maria_Jesus_Ferreira_01.pdf
- Fonseca, B.M., Soares, A., & Teixeira, N., Correia-da-silva, G. (2019). Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. Revista Portuguesa de Farmacoterapia - Porto, 11(1), 21–31. <https://doi.org/https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210>
- Food and Drug Administration. (2004). Marinol (Dronabinol) Technical Sheet. Disponível Outubro 27, 2020, em Nda 18-651/s-021 website: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf
- Food and Drug Administration. (2006). Cesamet (nabilone) Capsules. Nda 18-677/S-011, 3. Disponível Novembro 27, 2020, em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf
- Food and Drug Administration. (2017). SYNDROS (dronabinol) oral solution, CII e full

- prescribing information. Disponível Novembro 27, 2020, em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf
- Food and Drug Administration. (2018a). FDA Regulation of Dietary Supplement & Conventional Food Products Containing Cannabis and Cannabis-derived Compounds. 2. Disponível em <https://www.fda.gov/media/131878/download>
- Food and Drug Administration. (2018b). The History of FDA's Fight for Consumer Protection and Public Health. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fight-consumer-protection-and-public-health>
- Food and Drug Administration. (2020). What does FDA regulate? Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>
- Française, R. N° 254 du 18 octobre 2020. (2020). em <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2020/10/18/0254>
- Government of Canada. (2020). Cannabis for medical purposes under the Cannabis Act: information and improvements. Disponível Novembro 12, 2020, em <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/medical-use-cannabis.html>
- Greenwich Biosciences. (2020). Epidiolex. Disponível Novembro 8, 2020, em <https://www.epidiolex.com/>
- Hazekamp, A. (2007). Cannabis; extracting the medicine. <https://doi.org/10.1081/JLC-200028170>
- Hazekamp, A. (2018). The Trouble with CBD Oil. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1(1), 65–72. <https://doi.org/10.1159/000489287>
- Health Canada. (2019). Cannabis in Canada - Get the facts. Disponível Novembro 12, 2020, em <https://www.canada.ca/en/services/health/campaigns/cannabis.html>
- Health Canada. (2020). Drug products. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products.html>
- Hill, K. P., & George, T. P. (2019). Cannabis legalisation in Canada: a crucial trial

- balloon. *The Lancet Psychiatry*, 6(1), 5–6. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30460-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30460-7)
- Hoch, E., & Preuss, U. W. (2019). Cannabis, Cannabinoide und Cannabiskonsumstörungen. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 87(12), 714–728. <https://doi.org/10.1055/a-1008-7427>
- Infarmed. (2016a). Cábis para fins medicinais. Disponível Outubro 13, 2020, em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
- Infarmed. (2016b). Pedidos de licenciamento+ (formulários e minutas). Disponível Outubro 13, 2020, em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-mais#tab5>
- Infarmed. (2020a). Autorização de introdução no mercado. Disponível Novembro 28, 2020, em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado>
- Infarmed. (2020b). Canábis medicinal - Profissionais de Saúde. Disponível Outubro 14, 2020, em Profissionais de saúde website: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
- Infarmed. (2020c). Farmacovigilância. Disponível Novembro 27, 2020, em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Flicenciamento-de-atividades&_10
- Infarmed. (2020d). Formulário de comércio por grosso substâncias e preparações de canábis. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>
- Infarmed. (2020e). Formulário de cultivo de canábis para fins medicinais. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>
- Infarmed. (2020f). Formulário de fabrico a partir da planta canábis. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>
- Infarmed. (2020g). Infografia - Canábis para fins medicinais. Disponível Novembro 26, 2020, em

https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/informacao-tematica/-/journal_content/56/15786/2967824?tagName=outras-campanhas

Infarmed. (2020h). Infomed. Disponível Novembro 8, 2020, em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Infarmed. (2020i). Licenciamento de Atividades. Disponível Outubro 13, 2020, em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>

Infarmed. (2020j). Portal Licenciamento +. Disponível Outubro 13, 2020, em <https://extranet.infarmed.pt/LicenciamentoMais-fo/pages/public/listaECDPAD.xhtml>

Infarmed. (2020k). Procedimentos de autorização de introdução no mercado. Disponível Agosto 6, 2020, em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim

Infomed. (2010). RCM - Epidyolex. Disponível Outubro 14, 2020, em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pt.pdfhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pt.pdf

Infomed. (2018). RCM - SATIVEX. Disponível Outubro 15, 2020, em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

International Association for cannabinoid medicines. (2018). Law - Netherlands. Disponível Novembro 9, 2020, em <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=235&lng=en>

International Association for cannabinoid medicines. (2020). Law - Germany. Disponível Outubro 31, 2020, em <http://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=57&lng=de>

Jhawar, N., Schoenberg, E., Wang, J. V., & Saedi, N. (2019). The growing trend of cannabidiol in skincare products. *Clinics in Dermatology*, 37(3), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.11.002>

Kinghorn, D., Falk, H., Gibbons, S., & Kobayash, J. (2017). *Phytochemistry of Cannabis*

- sativa L. In *Phytocannabinoids* (Vol. 103). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>
- Lei n.º 33/2018 de 18 de julho. (2018). Disponível Setembro 8, 2020, em <https://dre.pt/application/file/a/115712610>
- Lipnik-Štangelj, M., & Razinger, B. (2020). A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 71(1), 12–18. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3302>
- Machado Bergamaschi, M., Helena Costa Queiroz, R., Waldo Zuardi, A., & Alexandre S. Crippa, J. (2011). Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), 237–249. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>
- Maria Steingoltz; Emile Santos. (2020). The Future of CBD in Health and Beauty. Disponível em L.E.K. Consulting website: <https://www.lek.com/insights/ei/cbd-future-health-beauty>
- Mead, A. (2019). Legal and regulatory issues governing cannabis and cannabis-derived products in the United States. *Frontiers in Plant Science*, 10(June), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00697>
- Mechoulam, R. (2016). Cannabis - The Israeli perspective. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(3), 181–187. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0091>
- Mellone, S. (2018). Os cannabinoídes não são tudo: conheça os terpenos! Disponível Novembro 25, 2020, em <https://hempadao.com/os-cannabinoídes-no-so-tudo-conheca-os-terpenos/>
- Milando, R., & Friedman, A. (2019). Cannabinoids: Potential Role in Inflammatory and Neoplastic Skin Diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20(2), 167–180. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0410-5>
- Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. (2020). Uitleg gesloten productieketen Medicinale Cannabis. Disponível Novembro 9, 2020, em <https://www.cannabisbureau.nl/pers/uitleg-gesloten-productieketen-bmc>
- Mukherjee, S., Date, A., Patravale, V., Korting, H. C., Roeder, A., & Weindl, G. (2006).

- Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging*, 1(4), 327–348. <https://doi.org/10.2147/ciia.2006.1.4.327>
- Netfarma. (2019). Óleo de sementes de cânhamo vendido como cânabis medicinal. Disponível Novembro 23, 2020, em <https://www.netfarma.pt/oleo-de-sementes-de-canhamo-vendido-como-canabis-medicinal/>
- Netzahualcoyotzi Piedra, C., Muñoz Arenas, G., Martínez García, I., Florán Garduño, B., & Limón-Pérez de León, I. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide : De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Revista Biomédica*, 20(2), 128–153. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v20i2.147>
- Observatório Português de Cânabis Medicinal. (2020). 2021, cânabis medicinal finalmente nas farmácias? Disponível Novembro 23, 2020, em <https://opcm.pt/2021-canabis-medicinal-finalmente-nas-farmacias/>
- Office of Medicinal Cannabis. (2019). Medicinal cannabis. Information Brochure for Doctors and Pharmacists. 1–19. Disponível Outubro 23 em <https://english.cannabisbureau.nl/doctor-and-pharmacists>
- Ordre National Pharmaciens. (2020). Cannabis thérapeutique : lancement de l'expérimentation. Disponível Novembro 6, 2020, em <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Cannabis-therapeutique-lancement-de-l-experimentation>
- Orphanet. (2020). Portal para as doenças raras e os medicamentos órfãos. Disponível Novembro 28, 2020, em https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=PT&LnkId=2554&Typ=Product&em=rightMenu
- Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Pérez-Acevedo, A. P., Hladun, O., Torres-Moreno, M. C., Muga, R., ... Farré, M. (2018). Cannabinoids: Em pot to lab. *International Journal of Medical Sciences*, 15(12), 1286–1295. <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>
- Pisanti, M., & Simona, B. (2015). Medicinal use of cannabis. *Bmj*, 322(7297), 1312. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7297.1312/a>
- Procuradoria Geral da República. Convenção única de 1961 sobre os Estupefacientes. ,

(1961).

Ramos, L. (2019). Óleo de sementes de cânhamo vendido como cânabis medicinal confunde consumidores. Disponível Novembro 23, 2020, em <https://cannareporter.eu/2019/05/31/oleo-de-sementes-de-canhamo-vendido-como-canabis-medicinal-confunde-consumidores/>

Ramos, V. (2019). Perícia Forense: Química Forense (R. P. G. Lima, Ed.). Disponível em https://www.researchgate.net/publication/333089380_PERICIA_FORENSE_-_QUIMICA_FORENSE

Regulamento (CE) N°1223/2009. (2009). Regulamento (CE) N°1223/2009. Disponível em Jornal Oficial da União Europeia website: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:PT:PDF>

Regulamento (UE) N° 655/2013. Regulamento (UE) N.º 655/2013. Jornal Oficial da União Europeia (2013) Disponível Outubro 4, 2020 em <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:PT:PDF>

Regulamento Delegado (UE) n.º 1252. , Jornal Oficial da União Europeia (2014). Disponível Outubro 4, 2020 em https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_1252/reg_2014_1252_pt.pdf

Ribeiro, J. (2014). A cannabis e suas aplicações terapêuticas. Universidade Fernando Pessoa, 1–51.

Ribeiro, M. P. A. (2018). Reguladoras Mundiais. Disponível outubro 22, 2020 em http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_18_MYLENE_PINHEIRO.pdf

Río, C. del, Millán, E., García, V., Appendino, G., DeMesa, J., & Muñoz, E. (2018). The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochemical Pharmacology*, 157(Agosto), 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.022>

Tamaro, A., Magri, F., Chello, C., Giordano, D., Parisella, F. R., de Marco, G., & Persechino, S. (2019). A successful topical treatment for cutaneous inflammatory diseases: An additional or alternative therapy to topical steroids. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 51(3), 129–130.

<https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.79>

TGA. (2019). Introduction to medicinal cannabis regulation in Australia. Disponível Novembro 12, 2020, em <https://www.tga.gov.au/blogs/tga-topics/introduction-medicinal-cannabis-regulation-australia>

Therapeutic Good Administration. (2020). What the TGA regulates. Disponível Outubro 31, 2020, em <https://www.tga.gov.au/what-tga-regulates>

United Nations Office on Drugs and crime. (2020). Drogas: marco legal. Disponível Novembro 13, 2020, em <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>

World Health Organization. (2018). Critical Review Delta-9-tetrahydrocannabinol. World Health Organization Technical Report Series, 915, 107.

Wrona, T. (2019). Uma Breve Descrição dos Terpenos da Cannabis. Disponível Novembro 25, 2020, em <https://cannigma.com/pt-br/planta/uma-breve-descricao-dos-terpenos-da-cannabis/>

Zarhin, D., Negev, M., Vulfsons, S., & Sznitman, S. R. (2018). Rhetorical and regulatory boundary-work: The case of medical cannabis policy-making in Israel. *Social Science and Medicine*, 217(Setembro), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.09.047>

Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Moreira, F. A., & Guimarães, F. S. (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39(4), 421–429. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000400001>

Anexos

Anexo I- Procedimento de formulação galénica.**Alemanha NRF 22.10**

(Bestandteil, Triglyceride, & Gmbh, 2017b)

Psychopharmaka, Neurologika	
22.	10.

**Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL
(NRF 22.10.)**

Wirkstoff	1 mL enthält 50 mg oder 100 mg Cannabidiol
Sonstiger Bestandteil	Mittelkettige Triglyceride
Darreichungsform	Tropfen zum Einnehmen, Lösung; Lösung zum Einnehmen

Anwendung

Unter anderem beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom, bei Multipler Sklerose und anderen Anwendungsgebieten bei individuell zu stellender Indikation.

Herstellung**Hinweis:**

Bei Cannabidiol kann aufgrund der Arzneibuchspezifikation eine Einwaagekorrektur erforderlich sein, s. Allgemeine Hinweise **I.2.1.1.** und DAC/NRF-Tools.

Bestandteile

100 mL (94,9 g bzw. 95,3 g) Zubereitung enthalten:

	50 mg/mL	100 mg/mL
Cannabidiol (s. Bezugsquellennachweis III.2.)	5,0 g	10,0 g
Mittelkettige Triglyceride	zu 94,9 g	zu 95,3 g

Packmittel

S. Bezugsquellennachweis **III.3.** und Hinweise im Abschnitt „Herstellungstechnik und Abfüllung“.

- Braunglasflasche GL 18 mit
 - Kolbenpipette mit Konusspitze (zweiteilig)
 - Steckeinsatz
 - kindergesicherter Schraubkappe
- Braunglasflasche GL 18 mit
 - Dosierpumpe 0,033 mL/Hub

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

DAC/NRF 2017/2

Lizenziert zur ausschließlichen Nutzung durch
Fagron GmbH & Co. KG, 22885 Barsbüttel

Anexo II – Folha de registo de formulação galénica à base de Dronabinol.

Alemanha NRF 22.10

(Bestandteil, Triglyceride, & Gmbh, 2017a)

Herstellungsprotokoll/Prüfprotokoll: Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL / 200 mg/mL / 400 mg/mL		Herstellungsanweisung/Prüfanweisung: NRF 22.10.
Menge [g] oder [mL]:	Gehalt [mg/mL]:	Herstellnr.:
Name des Patienten/Arztes:		

Bestandteile	Prüfnummer/Charge
Cannabidiol	
Mittelkettige Triglyceride	

Packmittel/Applikationshilfe	Prüfnummer/Charge
Braunglasflasche	
kindergesicherter Schraubverschluss	
Steckeinsatz	
Kolbenpipette	
Verschlusskonus	
Dosierpumpe	
Schutzbehälter zur Kindersicherung	

Herstellungsplanung	
Arbeitsplatz:	Vorbereitung nach: <input type="radio"/> Hygieneplan <input type="radio"/> interne SOP <input type="radio"/> andere:
Verfahren:	<input type="radio"/> Becherglas <input type="radio"/> anderes:
Arbeitssicherheit:	<input type="radio"/> BAK-Rezepturstandard: <input type="radio"/> interne SOP
Einwaagekorrektur:	$f_{(\text{Cannabidiol})}$:

Herstellung						
Masse Ansatzgefäß [g]:						
Bestandteile	Menge [g]	Abweichung [g]	Waagentyp	Wägemodus	Waagenanzeige	
					Soll [g]	Ist [g]
Cannabidiol						
Mittelkettige Triglyceride						
					Masse Ansatz [g]:	

Inprozessprüfungen/Beobachtungen:						

Anlage:	<input type="radio"/> Rezeptkopie <input type="radio"/> Etikettkopie <input type="radio"/> andere:
Herstellungsdatum:	Enddatum der Verbrauchsfrist:
Bestätigung der Herstellungsanweisung: (Kann bei Wiederholung identischer Herstellungen entfallen.)	
Unterschrift Apotheker/in bzw. Vertretung	
Ausführung der Planung und Herstellung:	
Unterschrift Herstellende/r	

Herstellungsprotokoll/Prüfprotokoll: Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL / 200 mg/mL / 400 mg/mL	Herstellungsanweisung/Prüfanweisung: NRF 22.10.
Menge [g] oder [mL]: Gehalt [mg/mL]:	Herstellnr.:
Name des Patienten/Arztes:	

Freigabeproofungen
Kap. I.2.10.
Freigabe:
Datum und Unterschrift Apotheker/in bzw. Vertretung