

Canábis e Sono: O que se sabe até à data?

Helena Raquel da Silva Mendes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Dra. Maria Silvina Salvado Fontes

maio de 2021

Dedicatória

À minha mãe, ao meu pai, as minhas maiores inspirações. Fontes de força, determinação, coragem e motivação. Bases de amor e apoio incondicional.

À minha família. Ao meu irmão, à minha avó, à minha tia e à minha madrinha.

Serão para sempre os meus grandes pilares.

Agradecimentos

A medicina não é um caminho fácil. Nem sempre vai ser bonito, há dias em que será frustrante, dias em tropeçaremos sem sabermos o passo a dar em seguida. Mas, acima de tudo, a medicina é fascinante. A medicina apaixonou quem a ela se entrega. É preciso que nos entreguemos e é dessa entrega que ela depende. Pode ser avassalador observar de tão perto as vulnerabilidades do próximo, contudo o crescimento profissional e pessoal a que nos propomos diariamente, ensina-nos a reconhecê-las, a abraçá-las, a fortalecê-las e a curá-las. A medicina começa e pertence às relações humanas, passa pelo dar, mas também pelo receber. A medicina é, para mim, um desafio constante e a construção do meu caminho só poderia passar por aqui.

Ressalvo os meus mais sinceros agradecimentos a quem me amparou, não só no desenvolvimento desta dissertação, como em todo o percurso que já se faz longo, mas que ainda agora começou. Obrigada, de coração. Não tem sido um caminho fácil, nem eu esperava que o fosse. Obrigada por o tornarem mais bonito, por ajudarem a simplificar o que nem sempre parece fácil, por apoiarem e impulsionarem esta extensa caminhada.

À minha orientadora, Dra. Maria Silvina Salvado Fontes, o meu maior agradecimento pela disponibilidade e prontidão, pelo profissionalismo desmedido, pela motivação e pelo apoio constante.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, um enorme e especial agradecimento pela formação excepcional que me proporcionaram, por todas as oportunidades de crescimento, pelo profissionalismo inculcido, desde a primeira instância, em tudo aquilo a que nos propusermos realizar.

À Covilhã, por ter sido raiz do meu desenvolvimento enquanto pessoa e enquanto futura médica. Por ter sido a morada onde construí a minha segunda casa. “Covilhã, cidade flor, em ti mora o meu amor”!

À Marta e à Adriana. Por serem família. Companheiras de casa, de todas as aventuras, de profissão e de vida. Obrigada pelo apoio e paciência ilimitados, pela amizade, pelo carinho e pela cumplicidade.

Aos meus pais. Obrigada por guiarem todos os meus sonhos, desde sempre, por me motivarem todos os dias a ser a minha melhor versão, por me apoiarem como ninguém. Acima de tudo, obrigada por tornarem esta caminhada possível.

À minha família. Tia Luísa, avó, Eduardo, madrinha. Obrigada por estarem sempre lá, por serem o aconchego de cada fim de semana, o almoço de domingo, a união, o abraço. Por serem amor na forma mais bonita.

Aos meus mais fiéis amigos. Aos que estiveram sempre lá, aos que aturaram as minhas maiores crises existenciais, aos que me motivaram e torceram por mim infinitamente.

Obrigada!

Resumo

O consumo de canábis tem vindo a crescer exponencialmente, sendo a substância ilícita mais consumida a nível mundial. Além do uso recreativo, verifica-se um interesse crescente nas suas propriedades terapêuticas. Em Portugal foi, nesse sentido, legalizada e regulamentada a utilização da canábis para fins medicinais, sendo definida uma lista de indicações terapêuticas específicas para essa utilização.

O consumo de canábis tem sido associado a efeitos ao nível do sono e, frequentemente, esta é usada empiricamente a fim de melhorar a qualidade do mesmo. Ainda assim, as perturbações do sono não integram a referida lista de indicações terapêuticas.

Com base nestas observações, reconhecendo a elevada prevalência das perturbações do sono na população geral e identificando a necessidade de aprimorar o seu controlo, considera-se que compreender a relação entre a canábis e o sono é extremamente pertinente, podendo passar por aí o estabelecimento de medidas que contribuam para a melhoria da qualidade do sono e para o tratamento de perturbações específicas.

Esta monografia tem, portanto, como objetivo clarificar a natureza da relação entre a canábis e o sono, esclarecendo o papel da canábis e dos seus constituintes na sua qualidade e arquitetura e avaliando a sua possível aplicabilidade em perturbações específicas do sono. Reunir-se-á, para isso, informação atualizada sobre o tema, através de uma pesquisa exaustiva em bases de dados e da seleção de estudos relevantes.

Palavras-chave

canábis;sono;perturbações do sono;canabinóides;sistema endocanabinóide

Abstract

Cannabis consumption has been growing exponentially, being the most widely used illicit substance worldwide. In addition to recreational use, there is a growing interest in its therapeutic properties. In Portugal, the use of cannabis for medical purposes was legalized and regulated, and a list of specific therapeutic indications for that use was defined.

Cannabis use has been associated with effects on sleep and it's often used empirically to improve sleep quality. Even so, sleep disorders are not included in the list of therapeutic indications.

Based on these observations, recognizing the high prevalence of sleep disorders in general population and identifying the need to improve their control, it is considered that understanding the relationship between cannabis and sleep is extremely relevant for the establishment of actions that contribute to the improvement of sleep quality and the treatment of specific disorders.

This study, therefore, aims to clarify the nature of the relationship between cannabis and sleep, clarifying the role of cannabis and its constituents in its quality and architecture and evaluating its possible applicability in specific sleep disorders. For this purpose, updated information on the topic will be gathered, through an exhaustive search in databases and the selection of relevant studies.

Keywords

Cannabis;sleep;sleep disturbances;cannabinoids;endocannabinoid system

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
1. Introdução e Contextualização	21
2. Metodologia.....	23
3. Canábis	25
3.1. O que é?.....	25
3.2. Formas de Consumo.....	26
3.3. Efeitos a Curto e Longo Prazo	26
3.4. Utilização e Motivações para o Consumo.....	28
3.5. Regulamentação	28
4. Sistema Endocanabinóide (eCB).....	31
4.1. Composição.....	31
4.2. Modulação do Sistema eCB	31
4.3. Sinalização e Funções do Sistema eCB.....	32
5. Sono	35
5.1. Ciclo Sono-Vigília e Arquitetura do Sono	35
5.2. Mecanismos Promotores da Vigília e do Sono	38
5.3. Perturbações e Avaliação do Sono.....	39
6. Relação entre Canábis e Sono	43
6.1. Sistema eCB na Regulação do Sono	43
6.2. Canabinóides Exógenos no Sono	44
6.3. Abstinência.....	48
6.4. Efeitos dos Canabinóides nas Perturbações do Sono	49
7. Discussão	53
8. Conclusão	55
9. Bibliografia	57
10. Anexos.....	65

Lista de Figuras

Figura I - Mecanismos envolvidos na sinalização retrógrada mediada pelos endocanabinóides na sinapse.....	32
Figura II - Registo EEG durante a primeira hora de sono.	37
Figura III – Evolução dos estadios do sono ao longo de um período de sono num adulto jovem.	37
Figura IV - Sistema potenciador da vigília.....	38
Figura V - Sistema potenciador do sono.	39

Lista de Tabelas

Tabela I – Efeitos provocados pelo consumo de canábis (a curto e longo prazo) e pela sua abstinência.....	27
Tabela II - Resumo dos resultados de revisões bibliográficas acerca dos efeitos da canábis e dos seus constituintes no sono	46
Tabela III Efeitos da Abstinência de Canábis no Sono.....	49

Lista de Acrónimos

ACh	Acetilcolina
AD	Adenosina
AEA	N-araquidonoil-etanolamina; anandamida
CBD	Canabidiol
CB1R	Recetor canabinóide tipo 1
CB2R	Recetor canabinóide tipo 2
eCB	Endocanabinóide (sistema)
eCBs	Endocanabinóides (ligantes)
DA	Dopamina
EEG	Eletroencefalografia
EOG	Eletro-oculografia
EM	Esclerose Múltipla
EMG	Eletromiografia
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
Gal	Galanina
His	Histamina
LC	Locus Coeruleus
LDT	Tegmento dorsolateral
MCH	Hormona Concentradora de Melatonina
NA	Noradrenalina
NREM	Sono de movimentos oculares não rápidos
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
PPT	Tegmento Pedunculo pontino
PSPT	Perturbação de Stress Pós-Traumático
REM	Sono de movimentos oculares rápidos
SNC	Sistema Nervoso Central
SOL	Latência de início do sono
SWS	Sono de ondas lentas
THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
TMN	Núcleo tuberomamilar
TTS	Tempo total de sono
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VLPO	Núcleo pré-ótico ventrolateral
vPAG	Substância cinzenta periaquedutal

WASO	Tempo de vigília após início do sono
2-AG	2-araquidonoilglicerol
5-HT	Serotonina

1. Introdução e Contextualização

A seleção do tema desta monografia prendeu-se com a pesquisa de notícias da atualidade no âmbito da psiquiatria e com a legalização recente da canábis para fins medicinais em Portugal. Considerou-se pertinente explorar, dentro do tema da canábis, uma área do conhecimento menos esclarecida, de forma a organizar o conhecimento existente e entender as necessidades futuras nessa área, optando-se por incidir na relação entre a canábis e o sono.

A canábis é, a nível mundial, a substância ilícita mais amplamente consumida e, ao longo dos últimos anos, a prevalência global do consumo tem seguido uma tendência crescente. (1,2)

Além de ser particularmente reconhecida pelo uso recreativo, nas últimas décadas, o interesse nas preparações de canábis para fins medicinais aumentou e o número de trabalhos conduzidos nessa área sofreu um crescimento exponencial. Têm-se estabelecido, assim, evidências acerca da sua eficácia, por exemplo, no tratamento da dor crónica, da espasticidade muscular associada a esclerose múltipla (EM) e de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (3, 4).

A pesquisa está, no entanto, ainda em fases muito precoces e permanecem algumas incertezas relativamente à aplicação da canábis em diversas condições, sobre as quais se prevê, com base em informações preliminares, que esta possa ter algum benefício. Para definir até que ponto o emprego da canábis medicinal nesses contextos pode ser vantajoso, devem desenvolver-se conclusões mais sólidas, e tal só é concretizável através da evolução contínua da investigação. (5)

Ainda assim, perante as evidências acerca dos efeitos terapêuticos da canábis atualmente reconhecidos, diversos países têm modificado as legislações em vigor, implementando políticas que visam a sua utilização para fins medicinais. Em Portugal, estabeleceu-se em julho de 2018 um quadro legal para essa utilização, que pode ser consumada sob a forma de medicamentos, preparações ou substâncias à base da planta. Em janeiro de 2019, foi publicada a respetiva regulamentação, onde se encontra definida pelo INFARMED, I.P. a lista de indicações aprovadas (anexo I) para o uso de canábis medicinal. A prescrição de tais substâncias está limitada a casos em que os tratamentos convencionais não tenham surtido efeito ou tenham provocado efeitos adversos significativos. (6-9)

Apesar de, em Portugal e em muitos outros países, o sono, ou mais concretamente as perturbações a ele associadas, não integrarem a lista de indicações acima referida, o sono é um motivo frequentemente relatado para o consumo de canábis e, de facto, algumas evidências têm sugerido a existência de uma relação entre os dois. (6, 9-19)

O sono é um processo fisiológico essencial na vida do ser humano. Problemas que perturbam a sua qualidade têm consequências a curto e longo prazo, condicionando a qualidade de vida e aumentando a morbilidade e mortalidade dos indivíduos afetados. Dada a elevada prevalência das perturbações do sono na população geral e a fim de evitar as suas consequências, é primordial que tais perturbações sejam prontamente identificadas e tratadas. No entanto, muitas das atuais terapêuticas convencionais estão associadas a riscos e limitações em termos de efetividade e, por isso, atesta-se a necessidade de averiguar a existência de alternativas adequadas para o tratamento e controlo dessas condições. (6, 7, 10, 11, 20, 21, 22)

Assim sendo, perante a existência de algumas evidências que suportam a relação entre a canábis e o sono, juntamente com a necessidade de aprimorar o controlo dos problemas do sono, a presente monografia tem como principais objetivos clarificar a natureza dessa relação e compreender de que forma a canábis pode afetar este processo fisiológico e, de forma mais específica, as perturbações a ele associadas.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada através das bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *B-on*, utilizando as seguintes palavras-chave: “*cannabis*”, “*sleep*”, “*sleep disturbances*”, “*cannabinoids*”, “*endocannabinoid system*”. Essa pesquisa limitou-se a artigos redigidos em inglês e português e deu prioridade aos artigos mais recentemente publicados. A partir daí, os artigos foram selecionados de acordo com a análise dos títulos e resumos e incluíram-se artigos de revisão, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e artigos de jornais. Analisaram-se também as listas de referências bibliográficas dos artigos incluídos, a partir das quais se recrutaram estudos relevantes, pelo mesmo método de seleção. De modo complementar, realizaram-se pesquisas em livros disponíveis no formato online.

A pesquisa decorreu entre março de 2020 e outubro de 2020.

Canábis e o Sono: O que se sabe até à data?

3. Canábis

Estima-se, de acordo com o Relatório Mundial de Drogas de 2020, que cerca de 192 milhões de pessoas (3,9% da população mundial) com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos tenham consumido canábis no ano de 2018. No que diz respeito a Portugal, o uso no ano de 2017 foi reportado em 8% dos jovens adultos (15-34 anos). A canábis assume-se, assim, como a substância ilícita mais consumida a nível mundial e observa-se que, ao longo dos anos, a prevalência do consumo tem seguido uma tendência crescente. (1, 2)

Neste capítulo, realizar-se-á uma breve introdução à canábis, de modo a que se possa compreender a sua constituição, o seu consumo e efeitos associados. Abordar-se-á, também, de forma breve o enquadramento legal, expondo as limitações impostas ao uso da canábis.

3.1. O que é?

O termo canábis é usado de forma genérica para fazer referência a várias preparações da planta *Cannabis Sativa* L.. Dentro desta espécie, são atualmente reconhecidas três subespécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. (3, 23)

A planta é conhecida pela sua complexidade química, uma vez que é constituída por centenas de substâncias distintas e que a composição é variável entre as diferentes subespécies. Entre os principais componentes, destacam-se os terpenos, os flavonoides e, principalmente, os fitocannabinóides, que têm motivado o interesse crescente por parte da comunidade científica. Embora já tenham sido identificados mais de 100 fitocannabinóides distintos, os mais estudados são o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). (3, 7, 23-25)

O THC é o principal componente psicoativo da canábis. É responsável por efeitos como euforia, alucinações, ansiedade e taquicardia, relatados após o consumo. Recentemente, têm surgido evidências a favor das suas propriedades terapêuticas e, posto isto, tem-se favorecido o desenvolvimento de preparações farmacológicas à base de THC para utilização com fins medicinais. (5, 24, 26)

O CBD, por sua vez, não apresenta propriedades psicoativas e pode até ter papel na atenuação das mesmas. Assim como o THC, apresenta características que lhe têm conferido destaque no que toca ao seu potencial terapêutico, nomeadamente enquanto

agente antioxidante, anti-inflamatório, anticonvulsivante, ansiolítico e analgésico. (10, 16, 25, 27, 28)

3.2. Formas de Consumo

As preparações de canábis podem ser consumidas por diversas vias, que influenciam a sua farmacocinética. Cada uma delas resulta, portanto, numa duração e intensidade distintas dos efeitos, assim como em tempos de início de ação e concentrações sanguíneas variáveis. (12, 23, 29, 30)

A via de administração mais utilizada é a via respiratória. Permite uma absorção rápida e eficaz, no entanto o tempo e volume de inalação, o número, intervalo e duração de cada vaporização e o tamanho das partículas interferem com a biodisponibilidade dos diversos componentes. Dentro desta via, podem distinguir-se duas formas: fumada e vaporizada. A forma fumada não está recomendada para uso terapêutico, uma vez que a combustão associada provoca libertação de substâncias prejudiciais para a saúde. Já a forma vaporizada, que evita a combustão, é utilizada tanto em contexto recreativo como para fins medicinais. (12, 23, 30, 31)

Outra via de administração comum é a via digestiva, sob a forma de cápsulas, alimentos ou de bebidas com infusão de canábis. A absorção é reduzida, mais lenta e os efeitos são mais prolongados. Apresenta, assim como a forma vaporizada, a vantagem de não estar sujeita a combustão, o que a torna interessante para uso terapêutico. (23)

As vias orofaríngea, bucal e sublingual são também reconhecidas, principalmente para fins medicinais. A absorção é mais eficaz e ocorre mais rapidamente do que na via digestiva. (23)

A via transdérmica, retal e oftálmica têm sido consideradas e estudadas, no entanto, ainda não existem evidências conclusivas acerca da sua eficácia. (23, 30)

3.3. Efeitos a Curto e Longo Prazo

O consumo de canábis está associado a uma panóplia de efeitos que podem ocorrer imediatamente após administração – efeitos agudos ou a curto prazo – ou que se podem desenvolver com a manutenção regular do consumo – efeitos a longo prazo. Além disso, a cessação após consumo regular prolongado pode desencadear o aparecimento de sintomas caraterísticos – síndrome de abstinência. (4, 5, 27, 32, 33) (Tabela I)

Tabela I – Efeitos provocados pelo consumo de canábis (a curto e longo prazo) e pela sua abstinência

Efeitos Agudos (Intoxicação por Canábis)	<u>Alterações psicomotoras, comportamentais e cognitivas</u>	Euforia
		Prejuízo da coordenação motora
		Ansiedade
		Alterações da perceção sensorial
		Défice de atenção e concentração
		Prejuízo da consolidação e recuperação da memória de curto prazo
		Défice na aprendizagem
		Lentificação do processamento de informação
		Prolongamento dos tempos de reação
		Diminuição da capacidade de planeamento
		Incapacidade de alterar comportamentos ou alternar tarefas
		Sintomas psicóticos
	Ideações suicidas	
	<u>Sinais e sintomas</u>	Hiperémia conjuntival
Aumento do apetite		
Secura da boca		
Taquicardia		
Efeitos a longo prazo	Declínio da função cognitiva	
	Disfunção psicomotora	
	Prejuízo do funcionamento psicossocial e ocupacional (laboral ou académico)	
	<u>Síndrome amotivacional</u>	Apatia
		Falta de motivação
		Fraca performance académica/laboral
	<u>Perturbação do uso de canábis</u>	Dependência
		Tolerância
		Síndrome de Abstinência
	Alterações do neurodesenvolvimento (quando consumo iniciado em idades precoces)	
	Problemas respiratórios e cardiovasculares	
Perturbações crónicas associadas a sintomas psicóticos (por exemplo: esquizofrenia)		
Perturbações de humor (por exemplo: depressão)		

	Perturbações de ansiedade
Síndrome de Abstinência	Ansiedade
	Depressão
	Irritabilidade
	Problemas do sono
	Redução do apetite

3.4. Utilização e Motivações para o Consumo

Os produtos de canábis podem ser utilizados com propósitos terapêuticos – canábis medicinal – ou com a finalidade de se obter uma intoxicação sem objetivo médico, muitas das vezes como meio de entretenimento, diversão ou integração social – canábis recreativa. (26, 31)

Os benefícios da canábis medicinal têm sido reconhecidos no contexto de várias condições clínicas, nomeadamente no tratamento da dor crónica, de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, da anorexia em doentes oncológicos e em doentes infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), da epilepsia e da espasticidade muscular associada à Esclerose Múltipla (EM). (7, 30)

As evidências acerca dos benefícios da sua utilização em determinadas circunstâncias são, no entanto, ainda extremamente limitadas e é necessário ampliar e aprofundar o conhecimento para que se estabeleçam conclusões mais concretas. Entre as ditas circunstâncias destacam-se, por estarem entre as motivações mais frequentemente apontadas para o consumo de canábis: as perturbações de ansiedade, a depressão, os problemas do sono e as perturbações de stress pós-traumático (PSPT). (5, 12, 14, 18, 32, 34, 35)

3.5. Regulamentação

A primeira legislação referente à canábis surgiu na Convenção Internacional do Ópio em 1925, onde se determinou que a sua produção, importação, venda, distribuição, exportação e utilização deveriam ser limitadas unicamente para fins científicos e medicinais. (30)

Anos mais tarde, as convenções das Nações Unidas de 1961 e de 1971, a fim de determinarem o controlo internacional de substâncias psicotrópicas, classificaram essas substâncias de acordo com o seu valor terapêutico e risco para a saúde pública. Em cada convenção, as substâncias foram agrupadas em 4 listas. Determinou-se que todas as substâncias incluídas deveriam ser unicamente utilizadas com propósitos médicos e científicos, ainda que as medidas de controlo para cada uma fossem variáveis conforme a lista onde se inserissem. (30, 36)

Na Convenção de 1961, a canábis foi incluída na Lista I – propensa a abuso e à ocorrência de efeitos prejudiciais – e simultaneamente na Lista IV – particularmente perigosa, cujos riscos ultrapassam as vantagens terapêuticas extremamente limitadas. (36)

Na Convenção de 1971, o THC foi alocado na lista I – elevado risco para a saúde pública e utilidade terapêutica limitada (se existente) – enquanto que compostos sintéticos do THC, nomeadamente o dronabinol e a nabilona, integraram a lista II – risco substancial para a saúde pública e utilidade terapêutica baixa a moderada. (3, 30, 36)

Perante a classificação atribuída à canábis e às suas preparações, as regras aplicadas revelaram-se muito restritas, dificultando e restringindo extensamente a sua comercialização e utilização.

Entretanto, com a evolução do conhecimento científico na área ao longo das últimas décadas e com a descoberta e caracterização do sistema endocanabinóide (eCB) foram-se estabelecendo novas evidências a favor da utilidade terapêutica da canábis e dos seus derivados. Reconhecendo essas evidências e a fim de facilitar o comércio da canábis para fins medicinais e científicos, o Comité de Especialistas de Dependência de Drogas da Organização Mundial de Saúde recomendou, recentemente, uma reclassificação. Sugeriu-se que a canábis fosse retirada da lista IV e mantida somente na lista I e que preparações farmacológicas de canábis fossem incluídas na lista III – disponíveis em preparações medicinais. Relativamente à classificação do THC e análogos, propôs-se que fossem eliminados da Convenção de 1971 e que passassem a integrar a lista I da Convenção de 1961, em conjunto com a canábis. (30, 36)

Tais recomendações não foram consumadas até à atualidade. Contudo, ainda que a classificação em vigor continue a dificultar o processo de aplicação terapêutica da canábis, não a impede. A regulamentação desse processo encontra-se a cargo dos sistemas legais nacionais e, perante a evidências cumulativas e o interesse e procura crescentes por parte da comunidade, vários países têm vindo a implementar a utilização

medicinal da canábis. Portugal incluiu-se neste grupo quando, em julho de 2018, estabeleceu, através da Lei nº 33/2018, um quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações ou substâncias à base de canábis para fins medicinais, regulamentado pelo Decreto Lei nº 8/2019, de 15 de janeiro. (7, 30)

Essa regulamentação prevê o conhecimento e controlo de toda a cadeia, desde a produção até à prescrição, venda e entrega dos produtos, garantindo a qualidade e a segurança e prevenindo o uso indevido. A prescrição, de forma concreta, encontra-se limitada a determinadas condições clínicas (anexo I), em contextos em que os tratamentos convencionais não tenham surtido efeito ou tenham provocado efeitos adversos significativos. (7, 30)

Já o uso da canábis recreativa é ilegal na maioria dos países. Recentemente, argumentos baseados no facto de esta ser uma droga menos prejudicial do que as restantes e de o consumo recreativo ter sido legalizado em alguns países têm contribuído para uma movimentação a favor da sua legalização. No entanto, nenhum governo nacional europeu expressou a ideia suportada de atuar em conformidade com tais movimentações e as leis internacionais continuam a considerar que o cultivo, fornecimento e posse de canábis devem ser permitidas unicamente para fins medicinais ou científicos. Por outro lado, assiste-se a uma tendência geral para a redução das punições associadas à posse de canábis, que pode estar a contribuir para o aumento do consumo. (31)

4. Sistema Endocanabinóide (eCB)

Os efeitos provocados pela canábis e pelos seus constituintes no corpo humano devem-se, em grande parte, à sua interação com o sistema eCB, descrito pela primeira vez em meados dos anos 90. (30)

4.1. Composição

O sistema eCB é constituído pelos recetores canabinóide tipo 1 (CB1R) e recetores canabinóides tipo 2 (CB2R), por ligantes endógenos – os endocanabinóides (eCBs) – e por enzimas responsáveis pela sua biossíntese ou inativação hidrolítica. (12, 13, 29)

Este sistema foi descoberto através do mapeamento dos locais de ligação do THC, caracterizando-se primariamente CB1R e, mais tarde, CB2R. A partir daí, identificaram-se agonistas endógenos para estes recetores, nomeadamente N-araquidonoil-etanolamina ou anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), os dois eCBs mais estudados até à data.

Os CB1R encontram-se primariamente no sistema nervoso central (SNC). Apresentam-se em elevadas concentrações em estruturas como o tálamo, hipotálamo, hipocampo, córtex, sistema límbico e gânglios da base, relacionadas com o desempenho de funções cognitivas, respostas emocionais, comportamento motivado e homeostasia. (3, 12, 27, 37)

Os CB2R, apesar de já terem sido identificados em estruturas do SNC, estão mais concentrados a nível periférico, em estruturas como o timo, pulmão, testículos e baço. Julga-se que a sua função esteja mais relacionada com a modulação imunológica. (3, 37)

Além dos recetores acima descritos, outros são conhecidos pela sua interação com o sistema eCB e, além dos canabinóides, endógenos e exógenos, outros péptidos podem relacionar-se com os diversos constituintes, o que confere maior complexidade ao sistema eCB.

4.2. Modulação do Sistema eCB

O sistema eCB pode ser manipulado diretamente por agonismo ou antagonismo dos seus recetores, mediados pela ligação de compostos exógenos – fitocanabinóides ou compostos sintéticos. (25)

O THC e os seus análogos são agonistas parciais de CB1R e tendem a exercer um efeito bifásico dependente da dose, que é comum aos vários agonistas deste recetor. (20, 25)

O CBD atua como antagonista não competitivo de CB1R e agonista inverso de CB2R. Pensa-se que a sua interação com o primeiro seja responsável pela atenuação dos efeitos psicoativos provocados pelo THC. A afinidade de CBD para os recetores canabinóides é, no entanto, inferior àquela apresentada pelo THC e sabe-se que grande parte das suas ações resultam da interação com outros recetores além de CB1R e CB2R. (13, 37)

Por outro lado, o sistema eCB pode ser manipulado indiretamente pela modulação dos níveis de eCBs, conseguida pela administração direta de eCBs ou por modulação enzimática. (25)

4.3. Sinalização e Funções do Sistema eCB

A ativação de CB1R nos terminais pré-sinápticos regula a libertação de neurotransmissores, nomeadamente GABA, glutamato, serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh) e dopamina (DA), influenciando a ativação subsequente dos seus recetores pós-sinápticos, através de um mecanismo principal de sinalização retrógrada (Figura I). Outros mecanismos têm sido implicados, nomeadamente a sinalização não retrógrada e a sinalização mediada por células da glia, no entanto estes ainda não se encontram totalmente caracterizados e são necessários mais estudos para esclarecer o seu papel. (38)

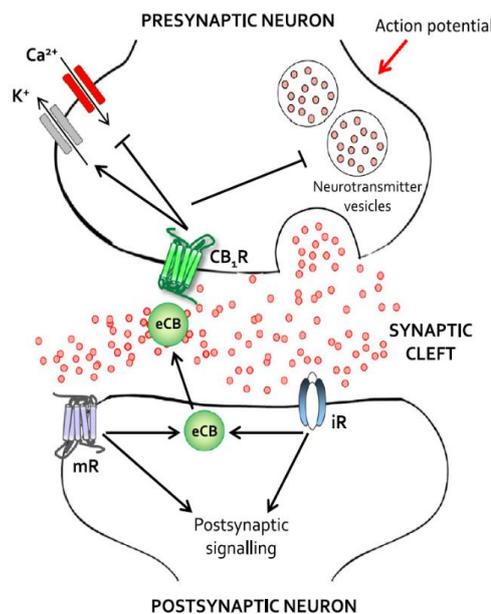


Figura I - Mecanismos envolvidos na sinalização retrógrada mediada pelos endocanabinóides na sinapse. Retirada de (38).

Considerando o papel de CB1R na modulação sináptica e a sua distribuição anatómica, acredita-se na sua participação em diversos processos neurobiológicos, nomeadamente na cognição, regulação do humor e do sono, controlo motor e do apetite e perceção da dor. Esta ideia é também suportada pelo facto de a desregulação do sistema eCB ter sido observada em condições neuropsiquiátricas nas quais se verifica disrupção dos processos neurobiológicos. (12)

Relativamente a CB2R, os mecanismos celulares envolvidos na sua sinalização são menos conhecidos e a sua contribuição para a função cerebral não está totalmente esclarecida. Sabe-se, no entanto, que a ativação de CB2R reduz a libertação de citocinas e quimiocinas e, por isso, atenua o processo de inflamação e morte celular. (33, 38-40)

Canábis e o Sono: O que se sabe até à data?

5. Sono

O ser humano despende, em média, um terço da sua vida a dormir e, embora as funções do sono não se encontrem totalmente esclarecidas, sabe-se que as perturbações a ele associadas acarretam consequências no funcionamento diário, prejudicando funções cognitivas, sociais e ocupacionais. Além disso, essas perturbações integram fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, endocrinológicas e psiquiátricas, nomeadamente hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e depressão. (41)

O sono assume-se, portanto, como uma necessidade básica essencial e primar pela sua qualidade deve ser um objetivo contínuo ao longo da vida. É, por isso, importante que se identifiquem os diversos fatores intervenientes no processo do sono, identificando de que forma o fazem e estabelecendo, a partir desse conhecimento, medidas que contribuam para a manutenção de uma boa qualidade do sono.

Após uma breve abordagem à canábis e ao sistema endocanabinóide, compreende-se a sugestão de uma possível relação entre a canábis e o sono. Além de o sono ser relatado frequentemente como uma das principais motivações para o uso de canábis, o seu consumo e abstinência têm sido associados a alterações do sono.

Este capítulo pretende fazer uma breve abordagem a conceitos básicos, à arquitetura e fisiologia do sono e aos problemas a ele associados, para que, posteriormente, se possa compreender de forma mais completa a natureza da relação entre a canábis e o sono.

5.1. Ciclo Sono-Vigília e Arquitetura do Sono

A vigília corresponde ao estado onde decorrem os níveis de alerta, que facilitam a interação entre o indivíduo e o ambiente que o rodeia. É aí que toma lugar a execução de uma grande parte dos processos cognitivos essenciais para o funcionamento diário adequado. (42)

O sono, por sua vez, é definido pela redução da atividade motora voluntária, da perceção e resposta a estímulos ambientais. Essa redução distingue-se, no entanto, daquela associada a outros estados de alteração da consciência, por ser reversível de forma relativamente rápida. (43)

Em consonância com os registos eletrofisiológicos, nomeadamente eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG), o sono é classicamente dividido em dois estadios principais: sono de movimentos oculares não rápidos (NREM) e sono de movimentos oculares rápidos (REM). (21, 41, 44)

O sono NREM corresponde à primeira fase de um período de sono e pode ser subdividido em 4 fases distintas (N1, N2, N3 e N4), ao longo das quais o sono se torna progressivamente mais profundo. Em conjunto, estas fases devem corresponder, num indivíduo adulto com um padrão de sono saudável, a 75-80% do tempo total de sono (TTS). (41, 44)

N1 (2-5% do TTS) corresponde à fase de transição entre a vigília e o sono NREM. Além do padrão característico de atividade no EEG, associa-se à lentificação dos movimentos oculares e à diminuição do tónus muscular, com permanência de contrações ocasionais. Sucede-se N2 (45-55% do TTS), caracterizada pelo registo de fusos de sono e complexos K no EEG. Por fim, N3 (3-8% do TTS) e N4 (10-15% do TTS), que são habitualmente mencionadas em conjunto como sono de ondas lentas (SWS). Nestas três últimas fases do sono NREM, ocorre a cessação dos movimentos oculares e uma maior redução do tónus muscular. As características eletroencefalográficas associadas a cada uma das fases encontram-se na Figura II. (41, 44)

Segue-se o sono REM, caracterizado por um componente tónico de atonia muscular e atividade dessincronizada no EEG (Figura II) e por um componente fásico, que se caracteriza pela ocorrência periódica de movimentos oculares rápidos e contrações musculares. De acordo com a definição de sono saudável num indivíduo adulto, o sono REM deve ocupar 20-25% do TTS. (25, 26, 41)

Os diferentes estadios repetem-se ciclicamente até ao momento do despertar e cada ciclo apresenta uma duração média de 90-110 minutos. (21, 41, 44)

A duração dos diferentes estadios sofre modificações ao longo de um período de sono. Nos dois terços iniciais, o sono REM apresenta uma duração mais curta, aumentando progressivamente e dominando o terço final. O sono NREM, por sua vez, é constituído por uma fase N2 sucessivamente mais prolongada, em detrimento do encurtamento de N3 e N4, que podem mesmo chegar a extinguir-se nas fases mais avançadas do sono (Figura III). (41)

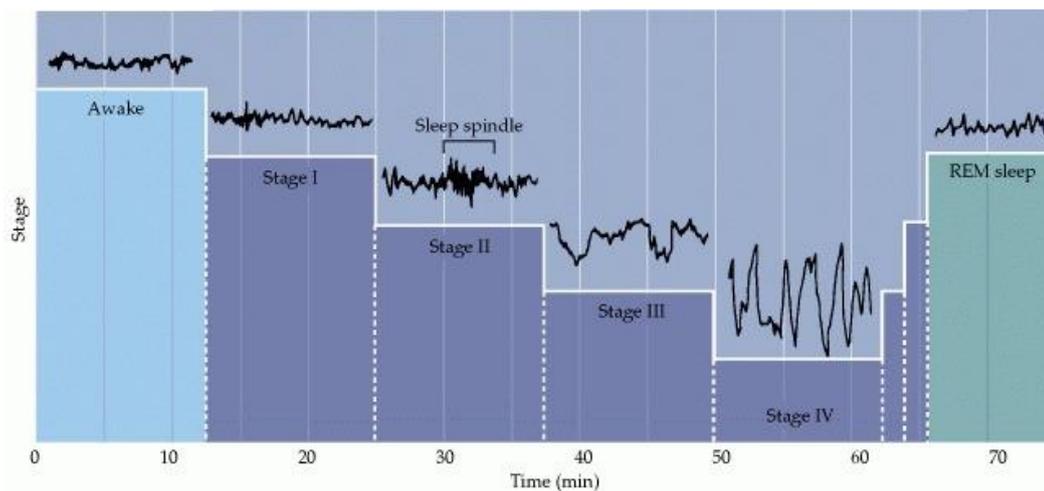


Figura III - Registo EEG durante a primeira hora de sono. No estado de vigília, verifica-se um padrão de atividade beta, caracterizado por uma frequência elevada e baixa amplitude. Com a entrada em sono NREM, na fase N1, há uma diminuição da frequência e um aumento da amplitude, que caracterizam as ondas teta. Na fase N2, além do padrão de atividade teta, verificam-se fusos de sono (surto de ondas com frequência aumentada) e complexos K (elementos gráficos constituídos por uma fase negativa predominante, seguida de pequena fase positiva). N3 e N4 surgem com uma diminuição progressiva da frequência e aumento da amplitude, denominada como atividade delta, que caracteriza o SWS. Terminado o sono NREM, há uma transição para REM, onde se verifica atividade de elevada frequência e baixa amplitude, similar à vigília. Retirada de (44).

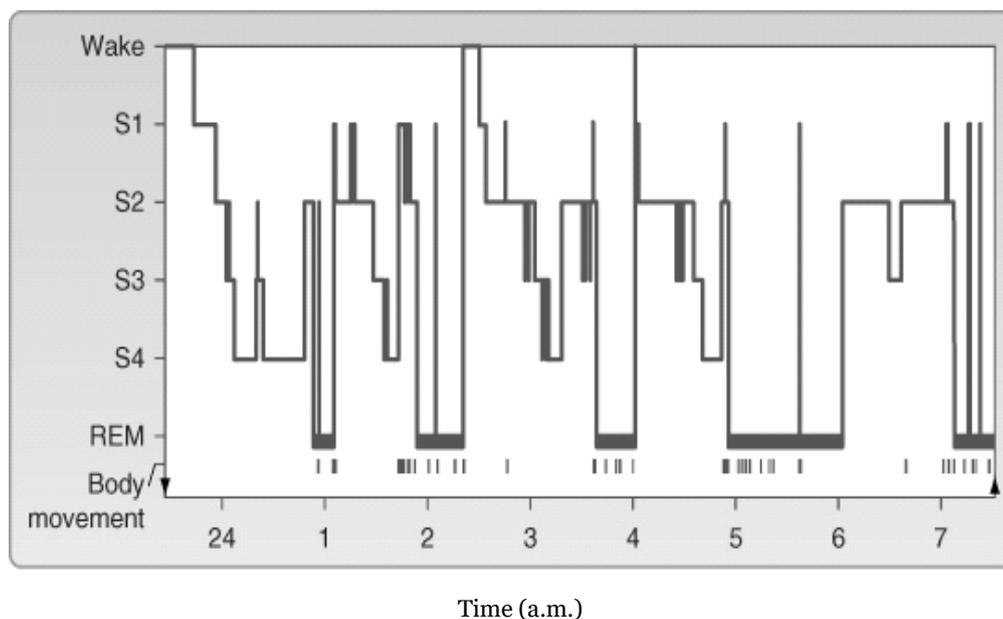


Figura II – Evolução dos estádios do sono ao longo de um período de sono num adulto jovem. Retirado de (41).

Além da distinção eletrofisiológica, o sono NREM e REM apresentam funções distintas, nomeadamente ao nível da memória. Existem, por exemplo, evidências que apontam para um papel mais proeminente do sono NREM na consolidação da memória declarativa, enquanto o sono REM parece estar mais ligado à memória não declarativa, de procedimentos. (42)

5.2. Mecanismos Promotores da Vigília e do Sono

Para que seja possível a alternância entre os estados de vigília e do sono, vários sistemas neuroanatômicos e neuroquímicos atuam de forma coordenada.

A vigília é mediada por um conjunto vias neuronais ascendentes com origem principalmente no tronco cerebral. Nessa região, destaca-se o papel de neurotransmissores intervenientes, como a acetilcolina (ACh), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT). Existe ainda contributo da histamina (His), proveniente do núcleo tuberomamilar (TMN) do hipotálamo posterior, da dopamina (DA), proveniente da substância cinzenta periaquedutal ventral (vPAG) e da orexina/hipocretina, proveniente do hipotálamo lateral. O sistema organiza-se em duas vias principais – uma via dorsal e uma ventral, que se projetam através do tálamo e hipotálamo, respetivamente – e tem como objetivo final a ativação cortical, com manutenção da vigília. (Figura IV) (43, 45)

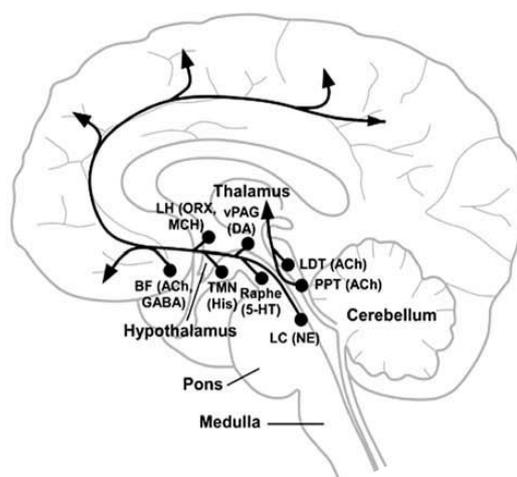


Figura IV - Sistema potenciador da vigília. Consiste em neurónios noradrenérgicos (NA) do locus coeruleus (LC), neurónios colinérgicos (ACh) dos núcleos do tegmento pedunculopontino e dorsolateral (PPT/LDT), neurónios serotoninérgicos (5-HT) do núcleo da rafe dorsal (Raphe/DRN), neurónios dopaminérgicos (DA) da substância cinzenta periaquedutal ventral (vPAG) e neurónios histaminérgicos (His) do núcleo tuberomamilar (TMN). Retirado de (43).

O início do sono depende da inibição do sistema potenciador da vigília. O núcleo pré-ótico ventrolateral do hipotálamo (VLPO) exerce uma função essencial nesse sentido, por se conectar de forma recíproca a regiões promotoras da vigília como o TMN, LC e DRN. Durante a vigília, essas regiões inibem os neurónios do VLPO, bloqueando o início do sono. Por sua vez, em resposta a estímulos homeostáticos [nomeadamente à acumulação de adenosina (AD) ao longo do período de vigília] e a estímulos circadianos [sob influência do núcleo supraquiasmático (NSQ), cuja intervenção é mediada, em parte, pelo aumento da concentração de melatonina], os neurónios do VLPO são ativados e,

utilizando neurotransmissores inibitórios GABA e galanina (Gal), inibem as regiões promotoras de vigília, conduzindo ao início e manutenção do sono (Figura V). (43, 45)

Durante o sono, ressalva-se ainda o papel de núcleos do tronco cerebral, como o PPT, LDT e o núcleo reticular pontino oral, na transição NREM para REM. Nesta transição estão envolvidos neurotransmissores como a ACh, o glutamato e a hormona concentradora de melatonina (MCH). (42)

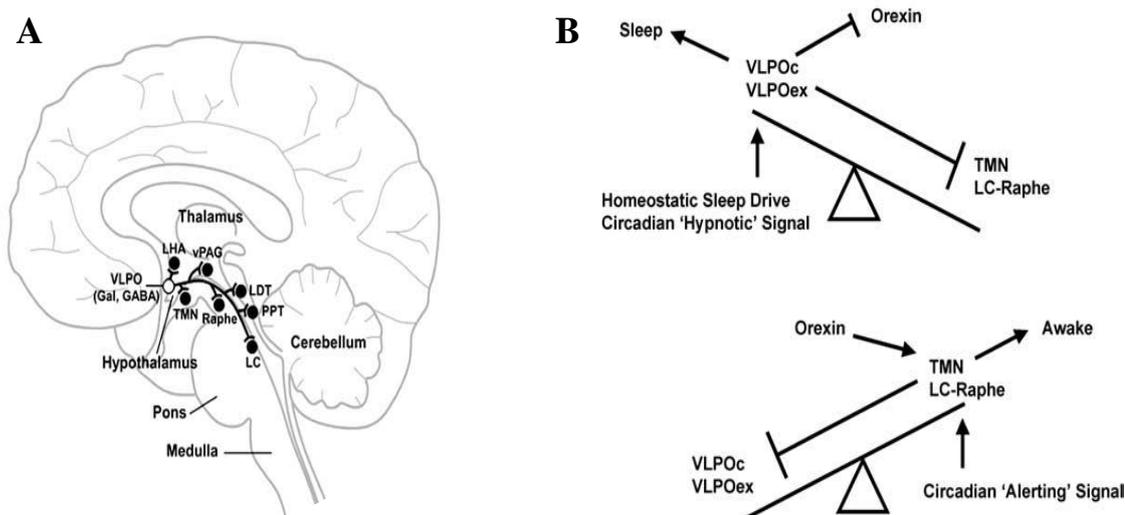


Figura VI - Sistema potenciador do sono. (A) O núcleo pré-ótico ventral do hipotálamo (VLPO) envia projeções para regiões promotoras da vigília (TMN, LC, Raphe/DRN), enviando neurotransmissores inibitórios - GABA e galanina (Gal) - que bloqueiam a sua atividade e, portanto, promovem o sono. (B) Durante a vigília, as regiões promotoras da vigília, com contributo da sinalização circadiana, inibem o VLPO. Em resposta a estímulos da homeostasia do sono e do ritmo circadiano, os neurónios do VLPO tornam-se ativos e inibem as regiões promotoras da vigília, permitindo o início do sono. Retirado de (43)

5.3. Perturbações e Avaliação do Sono

As perturbações do sono apresentam uma prevalência significativa na população. Os médicos atendem frequentemente queixas de sonolência diurna excessiva, dificuldade em adormecer ou manter o sono, presença de um sono não restaurador, movimentos ou comportamentos anormais durante a noite ou incapacidade de obter uma duração de sono suficiente. (21)

Estas queixas podem refletir a existência de problemas do sono que, como anteriormente referido, têm consequências deletérias na performance e saúde individual, condicionando a qualidade de vida e contribuindo para o aumento da morbidade e

mortalidade. A prevenção de tais consequências passa pela valorização e investigação, no sentido de se definir um diagnóstico e o plano terapêutico adequado atempadamente. (41)

Quando se investiga uma queixa do sono, através de uma história completa e detalhada, é necessário esclarecer o tempo de evolução, possíveis fatores associados e o seu impacto na vida da pessoa. Devem ser interrogados os horários de sono e das refeições, os hábitos de higiene do sono, o consumo de substâncias (como a cafeína, tabaco ou álcool) e devem ser investigados sintomas que se considerem relevantes (como o ressonar, a sonolência diurna, a existência de episódios de apneia, a movimentação excessiva durante a noite, a sensação de pernas inquietas, entre outros) e a existência de antecedentes familiares. É necessário avaliar comorbilidades que possam estar na origem das queixas, uma vez que, quando presentes, o seu tratamento pode estar na base da resolução do quadro. (46)

Embora uma história clínica detalhada seja habitualmente suficiente, uma avaliação mais detalhada, com eventual recurso a estudos laboratoriais, pode contribuir para o esclarecimento de possíveis etiologias e para a definição do diagnóstico mais provável. Através dessa avaliação podem ser determinados os seguintes parâmetros: (46)

- Latência de início do sono (SOL): tempo desde o desligar das luzes até ao início do sono
- Latência de sono REM: tempo desde o início do sono até início do sono REM
- Tempo total de sono (TTS)
- Sono NREM (%)
- Sono REM (%)
- Densidade do sono REM: avalia a densidade da fase fásica do sono REM
- SWS (%)
- Eficiência do sono: $\frac{TTS}{\text{Tempo passado na cama}} \times 100$ (%)
- Número de despertares durante a noite
- Tempo de vigília após início do sono (WASO)

As causas subjacentes são frequentemente multifatoriais, no entanto, podem agrupar-se em duas categorias principais: comportamentais/ocupacionais – como o trabalho por turnos, horários de sono irregulares, horário de trabalho prolongado, má higiene do sono – e perturbações do sono propriamente ditas que, por sua vez, podem ser primárias ou secundárias a outras condições físicas ou mentais. (41)

As perturbações do sono englobam um conjunto de entidades heterogéneas, de entre as quais se destacam a insónia, a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), as perturbações centrais de hipersonolência (como a narcolepsia), as parassónias (como a perturbação comportamental do sono REM ou os pesadelos) e as perturbações relacionados com o movimento (como a síndrome das pernas inquietas).

Partindo do diagnóstico mais provável, objetiva-se a estruturação de um plano terapêutico adequado que potencie a qualidade do sono. As opções disponíveis, para uma grande parte dos problemas, passam pelas terapias psicológicas e comportamentais e pela farmacoterapia, com recurso a antidepressivos sedativos, benzodiazepinas, agonistas GABA, antihistamínicos, melatonina, estimulantes do sistema nervoso central, entre outros de acordo com a condição específica. (11)

Embora os tratamentos convencionais atuais constituam uma ferramenta importante no controlo dos problemas do sono, muitos deles apresentam limitações importantes em termos de eficácia e segurança a longo prazo. Essas limitações tornam pertinente e necessária a pesquisa de terapêuticas alternativas que sejam capazes de colmatar as falhas existentes. (10, 11)

Canábis e o Sono: O que se sabe até à data?

6. Relação entre Canábis e Sono

Como descrito ao longo da presente monografia, várias observações têm sugerido a existência de uma relação entre a canábis e o sono. No entanto, se por um lado existem relatos de utilização empírica da canábis como facilitadora do sono, outros existem acerca dos efeitos prejudiciais associados ao consumo. (47)

A fim de esclarecer de que forma a canábis e os seus constituintes afetam a qualidade e os parâmetros do sono, este capítulo pretende escrutinar e organizar as evidências atualmente disponíveis acerca desta temática.

Tendo em consideração a disparidade entre os estudos selecionados, com o objetivo de melhor destrinçar a informação encontrada, apresentar-se-ão primeiramente dados acerca da relação entre a manipulação do sistema eCB e o sono para que, de seguida, se exponham os resultados obtidos com a administração de canábis e canabinóides exógenos e com a sua abstinência. Finalmente, serão analisados os efeitos observados quando se investigou o uso da canábis ou de análogos canabinóides em perturbações específicas do sono.

6.1. Sistema eCB na Regulação do Sono

O sistema eCB intervém numa vasta gama de processos neurobiológicos e pensa-se que, entre eles, se encontre a regulação do sono.

Estudos pré-clínicos em modelos animais têm sido úteis nessa área pois, devido a semelhanças na neuroquímica e nos neurocircuitos do sono, têm permitido a extrapolação de conclusões para o ser humano. Alguns desses estudos identificaram flutuações nos diversos constituintes do sistema eCB ao longo do dia no SNC e concluíram que alterações nos níveis de eCBs têm impacto no ritmo circadiano. Tais observações favorecem a hipótese de participação dos eCBs na regulação dos ritmos circadianos que, por sua vez, influenciam diretamente o processo sono. (42, 47, 48)

Além disso, manipulações no sistema eCB provocaram, de forma direta, alterações no sono. A administração de 2-AG injetável no hipotálamo lateral, por exemplo, aumentou o sono REM, provavelmente por potenciar a atividade de neurónios produtores de MCH localizados nessa região. Este estadió foi igualmente aumentado pela administração de AEA injetável no hipocampo e, além disso, a administração sistémica deste último eCB

mostrou efeitos promotores do sono no geral, provavelmente por ação no núcleo PPT e pelo aumento dos níveis de AD no prosencéfalo basal. (42, 47, 49)

Os resultados observados após administração de AEA foram evitados ou bloqueados por antagonistas ou agonistas inversos de CB1R. Supõe-se, por isso, que a mediação dos efeitos seja realizada por esse recetor e, conseqüentemente, admite-se o seu potencial papel na regulação do sono. Existem, na verdade, evidências de efeitos promotores do sono pela ativação de CB1R, sendo esta hipótese apoiada pelo aumento do tempo de vigília e redução do SWS e do sono REM observadas aquando do bloqueio sistémico de CB1R. (42, 47, 49)

Embora os resultados não sejam totalmente lineares e existam inconsistências na literatura, é possível concluir que alterações no sistema eCB têm efeitos no sono e na sua arquitetura e que CB1R é, provavelmente, o principal mediador desses efeitos. (47)

6.2. Canabinóides Exógenos no Sono

Parte da ação dos canabinóides exógenos no corpo humano é devida à sua interação com o sistema eCB. Quando se ligam a CB1R, é provável que, pela função anteriormente sugerida deste recetor, provoquem efeitos no sono. Adicionalmente, a interação entre os canabinóides e outros recetores ligados aos mecanismos do sono pode também promover esses efeitos. (47)

Nesta secção, reunir-se-ão resultados observados no sono após administração de canabinóides exógenos. Analisar-se-ão inicialmente alguns estudos de revisão que reuniram investigações incidentes nesta temática e que permitirão uma compreensão mais ampla. (Tabela II) Serão referenciados igualmente, de forma complementar, estudos recentes e relevantes para o esclarecimento da relação entre os canabinóides exógenos e o sono.

A revisão de Schierenbeck et al.2008 reuniu várias investigações numa análise sobre os efeitos de drogas usadas em contexto recreativo no sono, entre as quais se incluiu a canábis. Os estudos selecionados utilizaram maioritariamente THC e preparações da planta inteira de canábis e a análise foi organizada com base na distinção entre a administração aguda e crónica. Os achados mais consistentes foram introduzidos na Tabela II. Apesar de a administração aguda ter sido maioritariamente associada à maior facilidade em adormecer e a uma redução da SOL, houve ensaios clínicos que demonstraram efeitos iniciais de promoção do estado de alerta e outros, nomeadamente

aqueles que usaram doses mais elevadas de THC ou nos quais a amostra incluiu indivíduos naïve, apresentaram resultados sugestivos de aumento da SOL. Desta revisão, destaca-se a diferença entre os efeitos prevalentes na administração aguda e os que se associam à administração crónica, apoiando-se, assim, a teoria de desenvolvimento de tolerância aos efeitos agudos da canábis. Esta tolerância já tinha sido observada relativamente a outros efeitos e julga-se que possa estar relacionada com a subregulação de CB1R observada com a manutenção do consumo a longo prazo. (26, 47)

Garcia et al.2014 averiguou a ocorrência de alterações do sono em utilizadores de substâncias aditivas, inclusivamente de canábis, através da reunião de algumas investigações científicas. Os resultados foram inseridos na Tabela 2. Nesta revisão, os resultados foram separados de acordo com a dosagem de THC (altas e baixas doses) e as diferenças encontradas apoiam a existência de efeitos dose-dependentes. É ainda reforçada, novamente, a distinção entre os efeitos provocados pela administração aguda e crónica. (50)

Gates et al.2014 reuniu 39 publicações acerca dos efeitos da administração de canabinóides no sono em humanos. A organização adotada baseou-se no contexto de administração (medicinal ou não medicinal), contrastando com as revisões anteriores, onde os resultados se organizaram em função da administração aguda e crónica, do uso de componentes específicos da canábis e da dosagem utilizada. Os achados, ainda que extremamente controversos e inconclusivos, foram introduzidos na Tabela II. É de extrema importância que se reconheça e que se tente compreender a disparidade entre os resultados obtidos. (34)

Tabela II - Resumo dos resultados de revisões bibliográficas acerca dos efeitos da canábis e dos seus constituintes no sono

	Administração Aguda	Administração Crónica
Schierenbeck et al.2008	↓ SOL	↑SOL
	↑ SWS	
	↑ Estadio N4	
	↓ Sono REM	↓ SWS
	↓ Densidade de sono REM	

Garcia et al.2014	Administração Aguda		Administração crónica
	Baixas doses de THC	Altas doses de THC	
	↓ SOL	↓ Sono REM	Tolerância aos efeitos na SOL
	↑ SWS	↓ SWS	Supressão de SWS (longo prazo)
↑ TTS	↑SOL		

Gates et al.2014	Uso não medicinal		Uso medicinal
			Análogos de THC (dronabinol e nabilona), análogos de CBD e nabiximóis (extratos com proporções semelhantes de THC:CBD - Sativex) em condições associadas a dor, esclerose múltipla, anorexia, cancro e imunodeficiência
	Medidas objetivas	Medidas subjetivas	Medidas subjetivas
	SOL (↓; ↑; inalterada; não mensurada)	↓ SOL	Melhoria do sono
	SWS (↓ na maioria dos estudos; ↑; inalterada),	Sem alterações significativas no nº de despertares após início do sono	↓ das perturbações do sono
N2 (inalterado na maioria dos estudos; ↓)	Resultados mistos no TTS	↑ qualidade do sono	
Sono REM (inalterado na maioria dos estudos; ↑; ↓)		Resultados controversos na SOL (↓; inalterada)	

Uma investigação conduzida por Nicholson et al. 2014 traçou como objetivo a definição dos efeitos do THC de forma isolada e em combinação com o CBD no processo do sono. A amostra era constituída por 8 adultos jovens (4 homens e 4 mulheres). As preparações farmacológicas usadas foram: THC (15 mg), THC+CBD (5+5 mg), THC+CBD (15+15mg) e placebo, administradas através de um spray para a mucosa oral 30 minutos antes da hora de deitar em 4 noites de tratamento distintas, separadas entre si por intervalo mínimo de uma semana. O THC (15 mg) isoladamente não provocou alterações significativas no sono, tendo-se observado apenas um ligeiro aumento na latência do sono REM associado a diminuição na sua duração e uma duração prolongada do SWS em alguns indivíduos. Na manhã seguinte à administração, identificaram-se efeitos residuais, com alterações no humor, redução nas latências do sono, aumento na sonolência e défices de memória. As combinações de THC+CBD provocaram efeitos distintos em função da dosagem utilizada. Ambas as doses se associaram a uma redução na duração de N3 com um ligeiro aumento na duração de N4. Na combinação de doses mais elevadas (15 mg THC + 15 mg CBD) o tempo de vigília aumentou e, na manhã seguinte, houve relatos de aumento na sonolência e alterações do humor, sem alterações significativas nos testes de memória. Neste estudo não foram encontradas alterações na SOL, ao contrário do que foi indicado nas revisões anteriores. Estes resultados confirmam a diferença entre os papéis exercidos pelo THC (efeitos mais sedativos) e pelo CBD (efeitos mais estimulantes). Percebe-se ainda que o CBD pode atenuar alguns dos efeitos residuais do THC, nomeadamente os défices de memória e a redução das latências do sono, o que confere alguma vantagem à utilização combinada. Fortalece-se também a hipótese da existência de efeitos dose-dependentes. (51)

Shannon et al. 2019 investigou, através de uma análise retrospectiva, os efeitos da aplicação de CBD como tratamento adjuvante de ansiedade e perturbações do sono. Estudos prévios tinham sugerido que doses elevadas de CBD apresentariam efeito sedativo, sendo a sua utilização segura. As doses utilizadas encontravam-se entre os 25 mg/dia e os 175 mg/dia (mais baixas do que aquelas para as quais a literatura sugeria efeitos sedativos) e a qualidade do sono foi avaliada com base em autorrelatos. Os resultados mostraram que o CBD melhorou a qualidade do sono na maioria da amostra, embora essa melhoria não tenha sido totalmente sustentada ao longo do tempo. Este estudo apresenta limitações importantes, torna-se difícil estabelecer conclusões acerca do papel do CBD no sono de forma isolada. Ainda assim, assume-se a possibilidade de o CBD, em altas doses, apresentar efeitos sedativos. No que concerne ao uso de CBD em baixas doses, existem relatos acerca do seu efeito estimulante, contudo não se encontraram evidências conclusivas que os confirmem. (25, 52)

Um estudo conduzido em modelos animais, Mondino et al.2019, analisou, através de registos polissonográficos, o efeito de 40, 80 e 200 mg de canábis (THC 11,5% e quantidades negligenciáveis de outros canabinóides) vaporizado no sono. A dosagem de THC administrada foi considerada baixa. Nas dosagens de 40 e 80 mg não se obtiveram efeitos significativos, no entanto, quando administradas 200 mg previamente à fase de sono, houve um aumento do sono NREM na 1ª hora após administração, uma diminuição do número de despertares após início do sono e verificaram-se alterações na atividade no EEG, provavelmente relacionadas com o desempenho de funções cognitivas. (12)

6.3. Abstinência

A associação entre a abstinência de canábis e o sono encontra-se, por sua vez, melhor estabelecida.

A cessação abrupta do uso regular de canábis tem sido associada, na maioria dos utilizadores adultos e numa grande parte dos utilizadores jovens, ao aparecimento de sono disruptivo, com dificuldades na iniciação, manutenção e ocorrência de sonhos estranhos. (Tabela 2) Estes sintomas são mais frequentemente relatados 24-48 horas após cessação do consumo, podem persistir até 6-7 semanas e constituem os sintomas mais severos e prolongados da síndrome de abstinência. Por esse motivo, são frequentemente referidos como fator de risco para a falência das tentativas de descontinuação. (19, 27, 48, 53, 54, 55, 56)

De forma a melhor caraterizar as alterações subjetivas do sono associadas à abstinência de canábis, alguns estudos analisaram registos polissonográficos nessas circunstâncias. Os resultados mais consensuais foram introduzidos na Tabela 3. (19, 26, 48, 50, 53, 54, 55, 56)

Embora a maioria dos estudos tenha apresentado resultados semelhantes entre si, dois deles obtiveram resultados controversos relativamente ao sono REM. Enquanto num deles se verificou o aumento do sono REM, noutro constatou-se a sua diminuição. Julga-se que o aumento do sono REM na abstinência seja devido a um efeito de rebound, em resposta à sua supressão aquando do consumo de canábis, e acredita-se que, com a manutenção da abstinência, o sono REM diminua ao longo do tempo. Esta teoria pode justificar os resultados díspares nos estudos referidos. (54, 55)

Tabela II Efeitos da Abstinência de Canábis no Sono

	Alterações Subjetivas	Alterações Objetivas
Abstinência de Canábis	Aumento do tempo para adormecer	↑ SOL
		↓ TTS
	Ocorrência de sonhos estranhos	↓ Latência de Sono REM
		↑ Sono REM
	Dificuldade na manutenção do sono	↑ WASO
		↓ Eficiência do Sono

6.4. Efeitos dos Canabinóides nas Perturbações do Sono

Partindo do conhecimento dos efeitos anteriormente mencionados, têm-se desenvolvido investigações em populações específicas, sobretudo com recurso a preparações farmacológicas de canábis, para que se aceda à possível utilidade terapêutica da canábis na insónia, na SAOS, em condições de sonolência diurna excessiva, nas perturbações comportamentais do sono REM, nos problemas do sono motivados pela dor crónica e por outras comorbilidades e nos pesadelos [muitas das vezes associados a perturbações de stress pós-traumático (PSPT)]. (6, 48)

A insónia caracteriza-se pela perturbação da qualidade ou quantidade de sono associada à dificuldade em adormecer, manter o sono ao longo da noite e/ou à ocorrência de um despertar precoce com incapacidade de retomar o sono. Numa revisão sistemática da literatura, encontraram-se resultados mistos relativamente ao emprego da canábis no seu tratamento. Isto porque os efeitos dependem de inúmeros fatores, que variam entre os diferentes estudos. Alguns achados sugerem efeitos ansiolíticos do CBD, que podem potenciar a qualidade do sono e outros sugerem que, quando usado de forma combinada com o THC, pode associar-se a uma menor duração de N3. O THC, por sua vez, por evidenciar reduções na SOL em determinados estudos, considera-se potencialmente útil na iniciação do sono. A sua administração a longo prazo pode, contudo, levar ao desenvolvimento de tolerância e prejudicar a qualidade do sono. Foi também reportado que, entre utilizadores de canábis medicinal, indivíduos com insónia relataram preferência pelo uso de canábis com doses mais elevadas de CBD e mais baixas de THC. (48)

A SAOS é uma perturbação na qual ocorrem eventos de obstrução respiratória durante o sono, manifestando-se com sintomas de sonolência diurna, fadiga, entre outros. Alguns estudos demonstraram o papel do THC e de alguns eCBs na redução dos eventos de apneia. O uso de dronabinol (THC sintético) foi testado em animais e associado a uma redução do número de apneias. Estudos realizados em humanos replicaram esses resultados e evidenciaram melhoria na sonolência diurna, aferindo a eficácia do dronabinol para doses entre 2,5-10 mg/dia. A tolerabilidade e segurança foram aceitáveis. Contudo, a evidência ainda é escassa e a aprovação do uso de dronabinol como terapêutica alternativa na SAOS seria demasiado precoce. Ensaio clínico controlado, mais prolongado e com amostras mais amplas serão necessários para estabelecer conclusões adequadas. As evidências de possível eficácia e segurança do dronabinol no tratamento da SAOS não são extrapoláveis para outras preparações de canábis. (24, 48)

A perturbação comportamental do sono REM é uma parassónia na qual ocorrem vocalizações ou comportamentos durante este estadio, condicionados pela perda de atonia muscular que o caracteriza. A eficácia do CBD (75 mg/dia e 300 mg/dia) foi testada nessa condição, em doentes com doença de Parkinson associada, e conduziu a uma melhoria dos sintomas. A escassez de investigações impossibilita, contudo, o estabelecimento de recomendações nesse sentido. (48)

Na PSPT, o uso de canabinóides tem sido relatado para tratamento de pesadelos e insónia. Alguns estudos comprovaram o benefício da nabilona (THC sintético), reduzindo a presença e intensidade dos pesadelos e sendo, por norma, bem tolerada. A qualidade do sono foi beneficiada na sua generalidade e assistiu-se à descontinuação de medicações antipsicóticas, antidepressivas, hipnóticas sedativas, entre outras, que se associaram a riscos superiores para a saúde. Ensaio clínico controlado mais amplo são necessários, no entanto, os achados são sugestivos de benefício no uso de nabilona nas perturbações do sono associadas a PSPT. (34, 48, 57)

Nas condições associadas a sonolência diurna excessiva, o THC piorou a sintomatologia, contudo, pode haver um papel benéfico de CBD que, como anteriormente referido, em determinadas doses parece estar associado a um efeito estimulante. (48)

Finalmente, no que concerne ao uso de canábis medicinal em doentes com perturbações do sono associadas a dor crónica, a esclerose múltipla, a fibromialgia e a infeção por VIH vários estudos apontaram para a melhoria da qualidade e dos problemas do sono, conseguidas mais especificamente através da utilização a curto prazo. É necessário averiguar se tais benefícios são sustentados com o uso crónico e se são primariamente

conseguidos por alterações diretas no sono ou se ocorrem secundariamente à melhoria de sintomas das comorbilidades subjacentes que acarretam perturbações no sono. A melhoria do sono na dor crónica foi investigada mais frequentemente no contexto do uso de Sativex (1:1 THC/CBD), embora também se tenha verificado com dronabinol, nabilona e outras preparações de canábis. (34, 48, 56, 58)

Canábis e o Sono: O que se sabe até à data?

7. Discussão

Da análise das evidências atualmente disponíveis acerca da relação entre a canábis e o sono, resultam aspetos-chave que devem ser colocados na base da sua compreensão.

Do capítulo anterior, salientam-se as diferenças entre os efeitos provocados pela administração aguda e crónica de canábis, entre aqueles que se devem à ação do THC e os que resultam da ação do CBD e entre os que surgem com a utilização de baixas e de elevadas doses de determinado canabinóide. Além disso, é importante reconhecer que, devido à composição distinta, os efeitos resultantes do uso de preparações da planta inteira diferem daqueles que ocorrem aquando da administração de preparações farmacológicas ou de canabinóides sintéticos específicos.

A canábis é uma substância quimicamente complexa. Como se pode observar, os seus efeitos variam em função de inúmeros fatores. O elevado número de constituintes, a variabilidade nas proporções de canabinóides, a utilização de doses, vias e horários de administração diversos, a complexidade da farmacocinética e as diferenças interindividuais na estrutura e função do sistema eCB contribuem para a dificuldade na normalização da sua administração. Uma das consequências associadas a esta dificuldade é, por exemplo, a ausência de definição de um valor *cut-off* para distinção entre doses baixas e elevadas de determinado canabinóide, embora se refiram em vários estudos os seus efeitos diferenciais. Compreende-se, assim, que, na ausência de normalização, se torna extremamente difícil a comparação e extrapolação dos resultados obtidos e a previsão dos efeitos provocados pela administração.

O desenvolvimento desta monografia revelou-se exaustivo por esse motivo. Os estudos disponíveis acerca dos efeitos da canábis no sono conduzidos até à data revestem-se de imensas limitações e carregam um risco significativo de viés. Para além da dificuldade já mencionada na normalização da administração da canábis, vários estudos falham no controlo de variáveis que interferem com os seus efeitos, utilizam medidas não validadas para a avaliação do sono, baseiam as conclusões em autorrelatos, recorrem a amostras reduzidas, não utilizam grupos de controlo ou são conduzidos apenas por curtos períodos de tempo. É, portanto, expectável que os resultados apresentados sejam frequentemente controversos e que não seja possível que, através deles, se retirem conclusões específicas.

Ainda assim, apesar de a qualidade de uma parte significativa dos estudos limitar o desenvolvimento de evidências específicas e conclusivas, é possível confirmar que a

canábis e os seus constituintes têm, de facto, impacto na qualidade e na arquitetura do sono.

Verificou-se uma tendência para o aumento da SOL e do SWS com a administração aguda de preparações de canábis ou de baixas doses de THC, facilitando a iniciação do sono. O consumo em doses elevadas e a manutenção do consumo crónico, por sua vez, apresentou efeitos opostos nos parâmetros anteriormente referidos, prejudicando a qualidade do sono. Deve, por isso, haver precaução na consideração da canábis como facilitadora do sono e como potencial terapêutica alternativa a longo prazo nas suas perturbações. Existe também alguma consistência nos achados relativos ao sono REM com a administração aguda, relatando-se frequentemente a sua diminuição. Não são, contudo, investigados os efeitos dessa alteração em termos funcionais.

Alguns dos estudos que recorreram à utilização de preparações farmacológicas de canábis revelaram benefícios terapêuticos em perturbações específicas do sono. Ainda assim, em todos eles foi afirmada a necessidade de alargamento das pesquisas, tanto em duração como na dimensão das amostras utilizadas, e de aperfeiçoamento do desenho das investigações, previamente à instituição de recomendações nessas áreas. Aliás, de forma geral, para que se alcance o esclarecimento efetivo e abrangente sobre o impacto da canábis no sono, é necessário investir no desenvolvimento de uma maior quantidade de ensaios clínicos randomizados, de larga escala, prolongados no tempo, com a máxima uniformização da administração da canábis e dos canabinóides, controlando as variáveis que afetam os seus efeitos e utilizando medidas de avaliação do sono certificadas e pertinentes.

Ressalva-se que a cessação do uso de canábis após consumo de longo prazo está associada ao desenvolvimento de síndrome de abstinência com perturbações severas e prolongadas da qualidade do sono. Esta observação merece destaque, uma vez que a ocorrência de tais efeitos é motivo frequente para a recaída no consumo, potenciando os riscos a ele associados.

Apesar de haver espaço para a utilidade medicinal da canábis e de a sua segurança e tolerabilidade terem sido confirmadas numa grande parte dos ensaios, esta substância não é isenta de riscos. Previamente à sua aplicação em qualquer circunstância é, portanto, necessário que estes sejam devidamente pesados e considerados. Se, após essa ponderação, os benefícios esperados superarem os potenciais riscos, poderá haver lugar para a utilização da canábis, devendo prevalecer uma monitorização constante relativamente ao aparecimento de efeitos adversos.

8. Conclusão

Ao longo desta monografia, tornou-se evidente a relação entre a canábis e o sono, à custa, maioritariamente, da interação entre os canabinóides e o sistema eCB. Esta relação demonstrou-se, no entanto, controversa e complexa.

Os efeitos provocados pela canábis dependem de inúmeros fatores, muitas das vezes difíceis de controlar. Os estudos conduzidos até à data apresentam, na sua generalidade, um risco significativo de viés, dificultando o estabelecimento e a extrapolação de conclusões sólidas e definitivas.

Ainda assim, sugere-se que possa ocorrer uma melhoria subtil em alguns dos parâmetros, na qualidade do sono e nas perturbações específicas do sono com a utilização da canábis e de alguns dos seus constituintes. Tais benefícios estarão, contudo, provavelmente limitados às administrações por curtos períodos de tempo, uma vez que a administração crónica tem sido associada ao desenvolvimento de tolerância, com declínio da qualidade do sono. Salienta-se também a ocorrência comprovada de efeitos adversos severos e prolongados no sono aquando da abstinência após consumo sustentado de canábis.

Por fim, cabe enaltecer a necessidade de investimento no desenvolvimento de uma maior quantidade de estudos incidentes nesta temática, com implementação de medidas que permitam reduzir o risco de viés que tem sido constatado. Poderá, para isso, ser necessária a uniformização da administração da canábis e dos canabinóides, o controlo de fatores que interfiram com os seus efeitos (como a dosagem, a via e horário de administração utilizadas, a proporção dos canabinóides da preparação utilizada, a administração aguda ou crónica, etc.), a utilização de amostras de maiores dimensões, o estudo alargado no tempo e a aplicação de medidas validadas na avaliação do sono.

Canábis e o Sono: O que se sabe até à data?

9. Bibliografia

1. UNODC. World Drug Report 2020: Drug use and health consequences [Internet]. Vienna: UNODC; 2020 Jun. p. 52. Report No.: E.20.XI.6 Available from: <http://www.unodc.org/wdr2020>
2. EMCDDA. Portugal Country Drug Report 2019 [Internet]. 2019. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2019/portugal_sl
3. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been Headache J Head Face Pain [Internet]. 2015 Jun;55(6):885–916. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/head.12570> DOI: 10.1111/head.12570
4. Ribeiro J. A cannabis e suas aplicações terapêuticas [Internet]. Universidade Fernando Pessoa; 2014. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf
5. Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review. BMC Psychiatry [Internet]. 2020;20(1):1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966847/> DOI: 10.1186/s12888-019-2409-8
6. Sznitman SR, Vulfsons S, Meiri D, Weinstein G. Medical cannabis and insomnia in older adults with chronic pain: A cross-sectional study. BMJ Support Palliat Care [Internet]. 2020;1–6. Available from: <https://spcare.bmj.com/content/10/4/415.long> DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-001938
7. Fonseca, B.M., Soares A, Teixeira, N., Correia-da-silva G. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. Revista Portuguesa Farmacoterapia - Porto. 2019;21–31. Available from: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/211/187> DOI: 10.25756/rpf.v11i1.210
8. Decreto-Lei 8/2019 de 15 de janeiro [Internet]. Diário da República nº 10/2019: Série I de 2019-01-15 2019. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/117821810/details/maximized>
9. INFARMED IP.. Deliberação no 11/CD/2019 [Internet]. Portugal: INFARMED IP.; 2019 p. 3. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terap>

[êuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107846)

10. Sznitman SR, Shochat T, Greene T. Is time elapsed between cannabis use and sleep start time associated with sleep continuity? An experience sampling method. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2020;208(January):107846. Available from: <https://www.ijmr.org.in/downloadpdf.asp?issn=0971-5916;year=2010;volume=131;issue=2;spage=126;epage=140;aualast=Chokroverty;type=2> DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107846
11. Doremus JM, Stith SS, Vigil JM. Using recreational cannabis to treat insomnia: Evidence from over-the-counter sleep aid sales in Colorado. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019;47(October):102207. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229919308027?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102207
12. Mondino A, Cavelli M, González J, Santana N, Castro-Zaballa S, Mechoso B, et al. Acute effect of vaporized Cannabis on sleep and electrocortical activity. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2019;179(February):113–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305718304714?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.pbb.2019.02.012
13. Rong C, Lee Y, Carmona NE, Cha DS, Raguett RM, Rosenblat JD, et al. Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;121:213–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661817303559?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.005
14. Metrik J, Bassett SS, Aston ER, Jackson KM, Borsari B. Medicinal versus recreational cannabis use among returning veterans. *Transl Issues Psychol Sci* [Internet]. 2018;4(1):6–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037171/> DOI: 10.1037/tps0000133
15. Bowles NP, Herzig MX, Shea SA. Recent legalization of cannabis use: Effects on sleep, health, and workplace safety. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2017;9:249–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656354/> DOI: 10.2147/NSS.S152231
16. Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: A comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract* [Internet]. 2016;11(1):1–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845302/> DOI: 10.1186/s13722-016-0056-7

17. Belendiuk KA, Babson KA, Vandrey R, Bonn-Miller MO. Cannabis species and cannabinoid concentration preference among sleep-disturbed medicinal cannabis users. *Addict Behav* [Internet]. 2015;50:178–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460315002269?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.addbeh.2015.06.032
18. Lintzeris N, Mills L, Suraev A, Bravo M, Arkell T, Arnold J, et al. Medical cannabis use in the Australian community following introduction of legal access: The 2018-2019 Online Cross-Sectional Cannabis as Medicine Survey (CAMS-18). 2020;1–12. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340196634_Medical_cannabis_use_in_the_Australian_community_following_introduction_of_legal_access_The_2018-2019_Online_Cross-Sectional_Cannabis_as_Medicine_Survey_CAMS-18 DOI: 10.21203/rs.2.24266/v1
19. Winiger EA, Hitchcock LN, Bryan AD, Cinnamon Bidwell L. Cannabis use and sleep: Expectations, outcomes, and the role of age. *Addict Behav* [Internet]. 2021;112(August 2020). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460320307723> DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106642
20. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: Lessons from therapeutic clinical trials of sativexp, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* [Internet]. 2007;4(8):1729–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cbdv.200790150> DOI: 10.1002/cbdv.200790150
21. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res* [Internet]. 2010 Feb;131(2):126–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308738> PMID: 20308738
22. Vigil J, Stith S, Diviant J, Brockelman F, Keeling K, Hall B. Effectiveness of Raw, Natural Medical Cannabis Flower for Treating Insomnia under Naturalistic Conditions. *Medicines* [Internet]. 2018;5(3):75. Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6320/5/3/75> DOI: 10.3390/medicines5030075
23. Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão A, Caramelo D, Luís Â, et al. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines* [Internet]. 2019;6(1):31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473697/> DOI: 10.3390/medicines6010031
24. Ramar K, Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Aurora RN, et al. Medical cannabis and the treatment of obstructive sleep apnea: An American Academy of

- sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2018;14(4):679–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29609727/> DOI: 10.5664/jcsm.7070
25. Kwasnik A, Abreu A, Chediak A. Cannabinoids and Sleep: Helpful or Harmful? *Curr Pulmonol Reports* [Internet]. 2020;9(3):96–101. Available from: https://www.researchgate.net/publication/342899992_Cannabinoids_and_Sleep_Helpful_or_Harmful DOI: 10.1007/s13665-020-00254-y
26. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: Cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2008;12(5):381–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313952/> DOI: 10.1016/j.smrv.2007.12.004
27. Sexton M, Cuttler C, Mischley LK. A Survey of Cannabis Acute Effects and Withdrawal Symptoms: Differential Responses Across User Types and Age. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2019;25(3):326–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437627/> DOI: 10.1089/acm.2018.0319
28. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No acute effects of Cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018;9(APR):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895650/> DOI: 10.3389/fphar.2018.00315
29. Berman P, Sulimani L, Gelfand A, Amsalem K, Lewitus GM, Meiri D. Cannabinoidomics – An analytical approach to understand the effect of medical Cannabis treatment on the endocannabinoid metabolome. *Talanta* [Internet]. 2020;219:121336. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121336> DOI: 10.1016/j.talanta.2020.121336
30. Almeida G. Canábis para fins terapêuticos e respetivo enquadramento regulamentar Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação [masterThesis]. Covilhã, Portugal: Universidade da Beira Interior; 2020. Available from: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10599>
31. EMCDDA. Cannabis legislation in Europe: an overview [Internet]. Luxembourg: Office of the European Union; 2018. p. 32. Available from: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TDO217210ENN.pdf>
32. Andrade C. Cannabis and neuropsychiatry, 1: Benefits and risks. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016;77(5):e551–4. Available from:

- <https://www.psychiatrist.com/jcp/psychopharmacology/cannabis-neuropsychiatry-part-1-benefits-risks/> DOI: 10.4088/JCP.16f10841
33. Suryadevara U, Bruijnzeel DM, Nuthi M, Jagnarine DA, Tandon R, Bruijnzeel AW. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2017;15(6):800–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652027/> DOI: 10.2174/1570159x14666161101095325
34. Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: A systematic review of human studies. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2014;18(6):477–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2014.02.005> DOI: 10.1016/j.smr.2014.02.005
35. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, et al. Cannabis for therapeutic purposes: Patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2013;24(6):511–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2013.08.010> DOI: 10.1016/j.drugpo.2013.08.010
36. EMCDDA. WHO recommends rescheduling of cannabis [Internet]. 2019 Mar 3 [cited 2021 Apr] Available from: https://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en
37. Ware MA FG. Review Article: Sleep, Pain and Cannabis. *J Sleep Disord Ther* [Internet]. 2015;04(02). Available from: <https://www.longdom.org/open-access/review-article-sleep-pain-and-cannabis-2167-0277.1000191.pdf> DOI: 10.4172/2167-0277.1000191
38. Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020 Jul;36:217–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X20300365> DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.013
39. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats. *FEBS Lett* [Internet]. 2006;580(18):4337–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844117/> DOI: 10.1016/j.febslet.2006.04.102
40. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron* [Internet]. 2012 Oct;76(1):70–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf> DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.020

41. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. Chapter 2, Sleep Physiology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
42. Prospéro-García O, Amancio-Belmont O, Becerril Meléndez AL, Ruiz-Contreras AE, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids and sleep. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;71:671–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416302640?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.005
43. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* [Internet]. 2006;21(6):482–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107938/> DOI: 10.1177/0748730406294627
44. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Stages of Sleep. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>
45. Holst SC, Landolt H-P. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2018 Jun;13(2):137–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X18300134> DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.03.002
46. Abad VC, Guilleminault C. Diagnosis and treatment of sleep disorders: A brief review for clinicians. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2003;5(4):371–88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181779/> DOI: 10.31887/dcns.2003.5.4/vabad
47. Kesner AJ, Lovinger DM. Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2020 Jul 22;13(July):1–16. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2020.00125/full> DOI: 10.3389/fnmol.2020.00125
48. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2017 Apr 27;19(4):23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-017-0775-9> DOI: 10.1007/s11920-017-0775-9
49. Pava MJ, Makriyannis A, Lovinger DM. Endocannabinoid signaling regulates sleep stability. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(3):1–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152473> DOI: 10.1371/journal.pone.0152473

50. Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review. *Am J Addict* [Internet]. 2015 Oct;24(7):590–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajad.12291> DOI: 10.1111/ajad.12291
51. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Nocturnal Sleep and Early-Morning Behavior in Young Adults. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2004 Jun;24(3):305–13. Available from: <https://journals.lww.com/00004714-200406000-00011> DOI: 10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f
52. Shannon S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J* [Internet]. 2019;23:18–041. Available from: <http://www.thepermanentejournal.org/issues/43-the-permanente-journal/original-research-and-contributions/6960-cannabidiol-in-anxiety-and-sleep-a-large-case-series.html> DOI: 10.7812/TPP/18-041
53. Gordon HW. Differential Effects of Addictive Drugs on Sleep and Sleep Stages. *J Addict Res* [Internet]. 2019 Jul 15;3(2):1–18. Available from: <http://www.opastonline.com/wp-content/uploads/2019/07/differential-effects-of-addictive-drugs-on-sleep-and-sleep-stages-jar-19.pdf> DOI: 10.33140/JAR.03.02.01
54. Vandrey R, Smith MT, McCann UD, Budney AJ, Curran EM. Sleep disturbance and the effects of extended-release zolpidem during cannabis withdrawal. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2011 Aug;117(1):38–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871611000536> DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.01.003
55. Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, Neubauer DN, Funderburk FR, Cadet JL, et al. Sleep Disturbance in Heavy Marijuana Users. *Sleep* [Internet]. 2008 Jun;31(6):901–8. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/31.6.901> DOI: 10.1093/sleep/31.6.901
56. Cranford JA, Arnedt JT, Conroy DA, Bohnert KM, Bourque C, Blow FC, et al. Prevalence and correlates of sleep-related problems in adults receiving medical cannabis for chronic pain. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017 Nov;180(01):227–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871617304489> DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.08.017
57. 1. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a Synthetic Cannabinoid in a Correctional Population for Posttraumatic Stress Disorder–Related Insomnia and Nightmares, Chronic Pain, Harm Reduction, and Other Indications. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2014 Oct;34(5):559–64. Available from:

<https://journals.lww.com/00004714-201410000-00005>

DOI:

10.1097/JCP.000000000000180

- 58.1. Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020 Jul;36:217–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X20300365> DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.013

10. Anexos

Anexo I - Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis



**REPÚBLICA
PORTUGUESA**
SAÚDE



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



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

ANEXO

Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis:

- a) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- b) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- c) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- d) 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);
- e) Síndrome de Gilles de la Tourette;
- f) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
- g) Glaucoma resistente à terapêutica.