



CEAR

25 anos

Canábis para Fins Medicinais

Enquadramento Regulamentar

Ana Paula Martins, INFARMED, I.P.

Cannabis medicinal



SUMÁRIO

Introdução / História

Enquadramento Legal

Constituintes / Efeitos

Riscos principais relacionados com a
qualidade e segurança dos produtos

Medicamentos, preparações e substâncias

Cannabis medicinal



Existem registros da sua utilização durante mais de 3000 anos na Ásia e no Médio Oriente como analgésico e anestésico

Britânicos foram apresentados a este fármaco na Índia - na primeira metade do século 19, o médico irlandês William Brooke **O'Shaughnessy** viveu alguns anos na Índia. "Não consegui localizar referências sobre o uso dessa substância na Europa", escreveu o médico, num estudo sobre a *Cannabis* publicado em 1839 na revista científica *Journal of the Asiatic Society of Bengal*, com o título "**Sobre as preparações da cannabis indiana, ou Gunjah**"



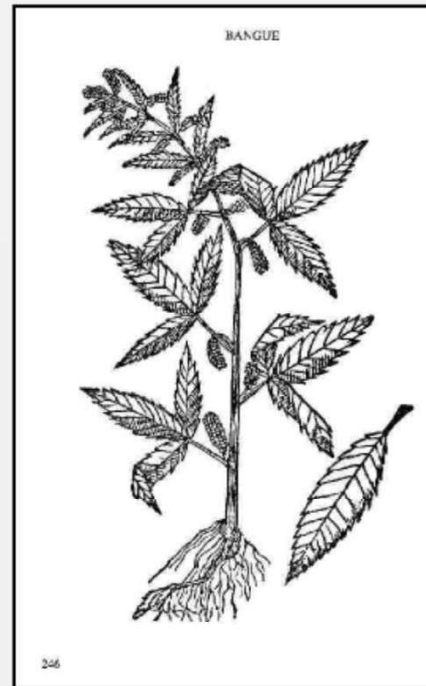
Primeira variedade descrita por Carl von Linneus (1753)

Tornou-se parte da farmacopeia dos EUA em 1850

Era o 3º medicamento mais prescrito no final de 1800

Cannabis medicinal

GARCIA DA ORTA
COLLOQUIES ON THE SIMPLES AND DRUGS OF INDIA:



BANGUE

Orta dedica especial atenção ao emprego do bangué como excitante e intoxicante, que embora condenado, não era legalmente proibido vendendo-se publicamente, inclusive nas boticas. À pergunta de Ruano: «Pois assim é, dizei-me **como se faz este bangué, e para que o tomam, e que leva?**» Orta responde: «Faz-se do pó destas folhas pisadas, e às vezes da semente; e alguns lhe lançam areca verde;... e o proveito que disto tiram é **estar fora de si**, como enlevados sem nenhum cuidado e prazimenteiros, e alguns rir um riso parvo; o grande Sultão Badur, dizia a Martim Afonso de Sousa, a quem ele muito grande bem queria e lhe descobria seus segredos, que **quando de noite queria ir a Portugal e ao Brasil**, e á Turquia, e á Arábia, e á Pérsia, **não fazia mais que comer um pouco de bangué...** e estes moços meus que, escondidamente de mim, o tomam, dizem que lhe faz **não sentir os trabalhos**, e estar prazenteiros e **ter vontade de comer**. E crede que pois isto é tanto usado e de tanto número de gente, que não é seu mistério e proveito; mas eu não o provei nem o quero provar».

Prof. Louis Lewin (1850-1929)

- Médico, farmacologista, toxicologista e autor alemão
- fundador da toxicologia industrial e investigação moderna de narcóticos e psicotrópicos
- O seu livro "Die Nebenwirkungen der Arzneimittel" – “The side effects of the drugs” (1881) trata da fronteira entre a ação farmacológica e toxicológica das drogas com os efeitos adversos ou colaterais de todos os tipos de medicamentos (tendo sido o primeiro livro do género)
- Um outro livro seu muito importante foi "**Phantastica**" (1924), que deu início a uma era de etnobotânica que continua até aos nossos dias



„Phantastica“ – Cannabis



“The devotion to hemp, the chronic cannabism, after a certain time **changes the personality**, makes a character shift towards the humanly unpleasant side.

....

For a long time it has been known, e.g. from insane asylums in India or Egypt, how often and in which forms hemp-induced **mental disorders** occur.

....

General physical deterioration can also be the result of this passion, apart from bronchitis and dysentery caused by irritants of hemp smoke. From afar, hemp smokers can be recognized by their pale faces, sunken eyes, and swaying walk.

....

The offspring of rigid hemp smokers may also be inferior if conceived in the hemp intoxication. **What is to be regarded as true in alcohol in this respect, appears here also with a quite different agent. The sperm is damaged by the hemp constituents and in this condition is transferred to the ovum.** I consider it probable that the passion for hemp can also be inherited.”

Phantastica-Narcotic and Stimulating Drugs: Their Use and Abuse

Phantastica: A Classic Survey on the Use and Abuse of Mind-Altering Plants

Provides detailed information on all major drugs of the time, including **opium, cocaine, heroin, cannabis, peyote, fly agaric, henbane, datura, alcohol, kava, betel, coffee, tea, cocoa, and tobacco**

[translated from the German re-print edition 2020]

Cannabis medicinal



Cannabis sativa L.

Köhler's Medizinal-Pflanzen,
1887

Uma única planta

<http://www.worldfloraonline.org/search?query=cannabis++indica>

Cannabis indica Lam.

Encycl.

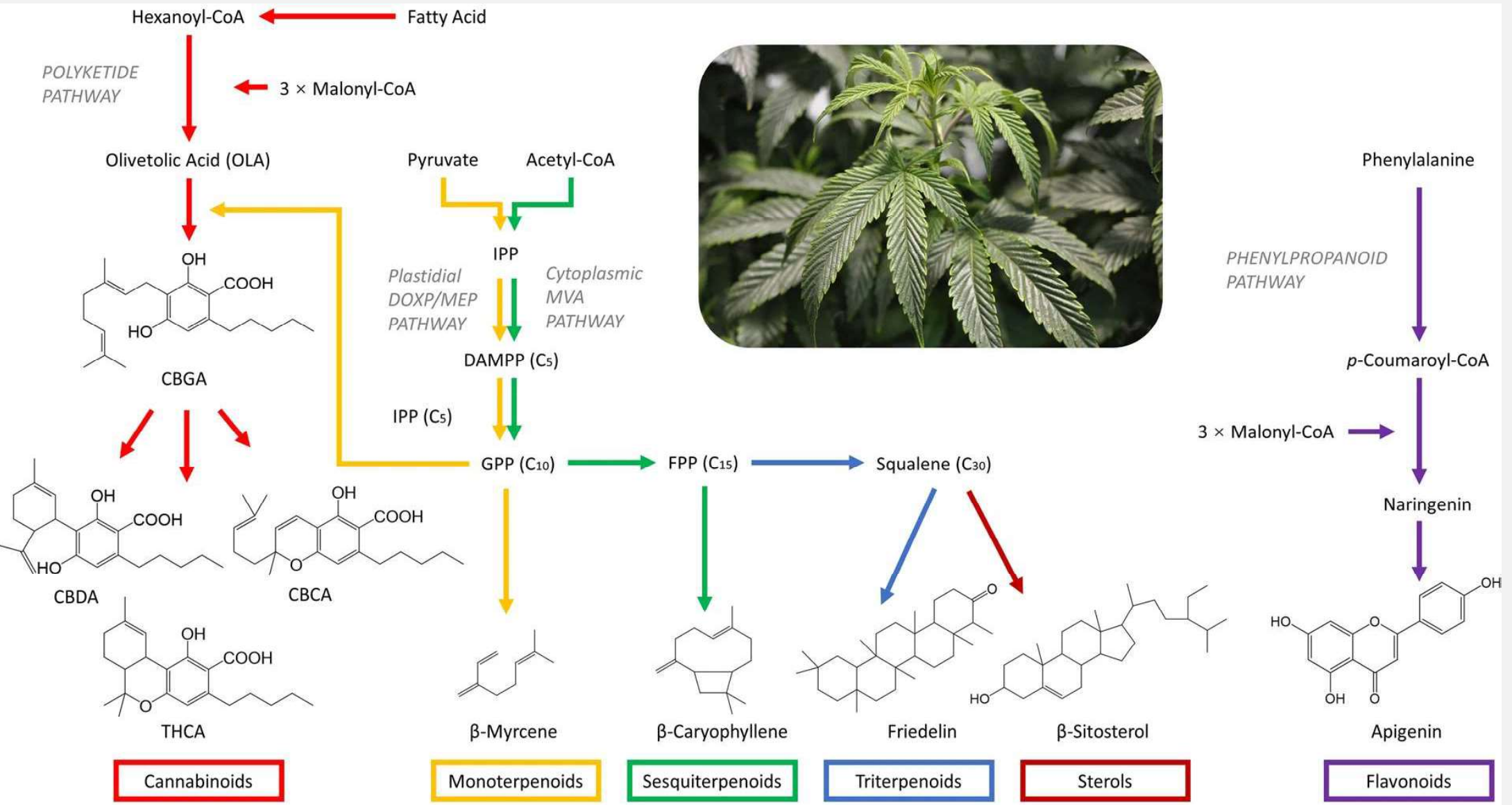
Status: Synonym of *Cannabis sativa* L.

Cannabis ruderalis Janisch.

Uchen. Zap. Saratovsk. Gosud. Chernyshevskogo Univ.

Status: Synonym of *Cannabis sativa* L.

Diversos variedades / cultivares com diferentes composições e usos



Cannabis medicinal



Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules

Christelle M. Andre*, Jean-Francois Hausman and Gea Guerriero

Environmental Research and Innovation, Luxembourg Institute of Science and Technology, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

Cannabis sativa L. is an important herbaceous species originating from Central Asia, which has been used in folk medicine and as a source of textile fiber since the dawn of times. This fast-growing plant has recently seen a resurgence of interest because of its multi-purpose applications: it is indeed a treasure trove of phytochemicals and a rich source of both cellulosic and woody fibers. Equally highly interested in this plant are the pharmaceutical and construction sectors, since its metabolites show potent bioactivities on human health and its outer and inner stem tissues can be used to make bioplastics and concrete-like material, respectively. In this review, the rich spectrum of hemp phytochemicals is discussed by putting a special emphasis on molecules of industrial interest, including cannabinoids, terpenes and phenolic compounds, and their biosynthetic routes. Cannabinoids represent the most studied group of compounds, mainly due to their wide range of pharmaceutical effects in humans, including psychotropic activities. The therapeutic and commercial interests of some terpenes and phenolic compounds, and in particular stilbenoids and lignans, are also highlighted in view of the most recent literature data. Biotechnological avenues to enhance the production and bioactivity of hemp secondary metabolites are proposed by discussing the power of plant genetic engineering and tissue culture. In particular two systems are reviewed, i.e., cell suspension and hairy root cultures. Additionally, an entire section is devoted to hemp trichomes, in the light of their importance as phytochemical factories. Ultimately, prospects on the benefits linked to the use of the -omics technologies, such as metabolomics and transcriptomics to speed up the identification and the large-scale production of lead agents from bioengineered *Cannabis* cell culture, are presented.

OPEN ACCESS

Edited by:

Eugenio Benvenuto,
ENEA, Italian National Agency for New
Technologies, Energy and Sustainable
Economic Development, Italy

Reviewed by:

Biswapriya Biswas Misra,
University of Florida, USA
Felix Stehle,
Technical University of Dortmund,
Germany

*Correspondence:

Christelle M. Andre
christelle.andre@list.lu

Specialty section:

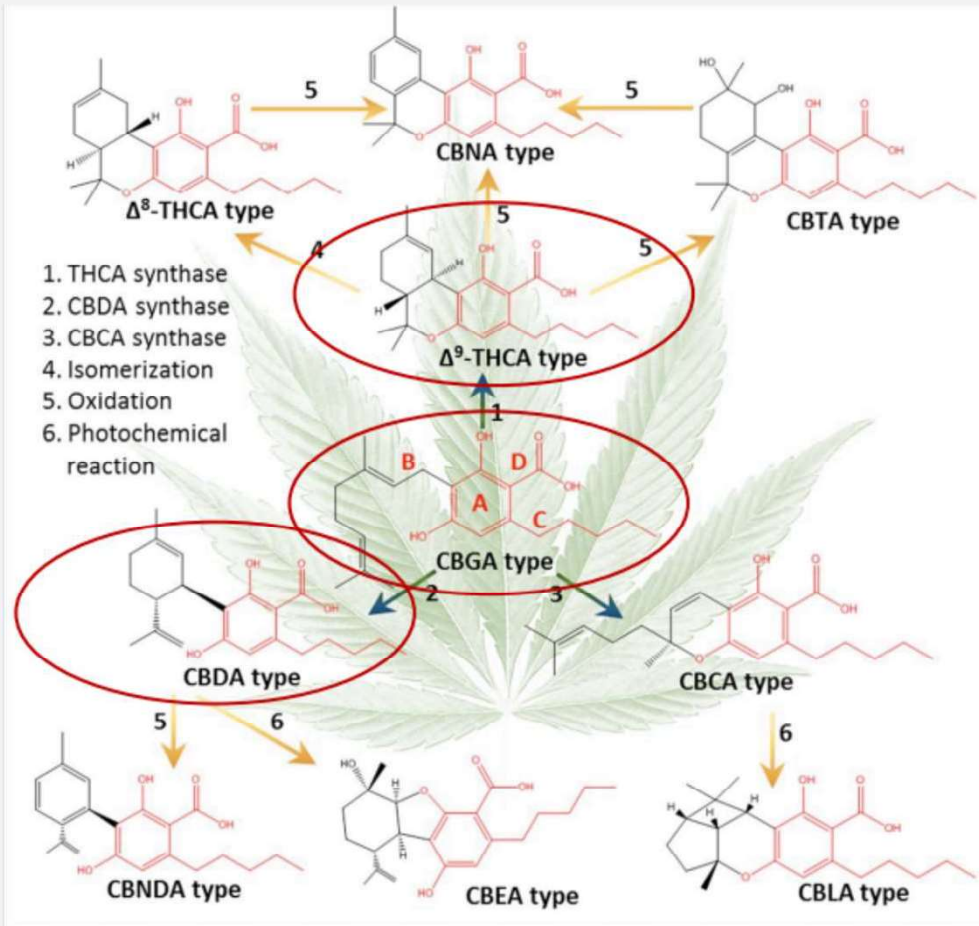
This article was submitted to



Uma única planta

Diversos cultivares
com diferentes
composições e
usos

Cannabis medicinal

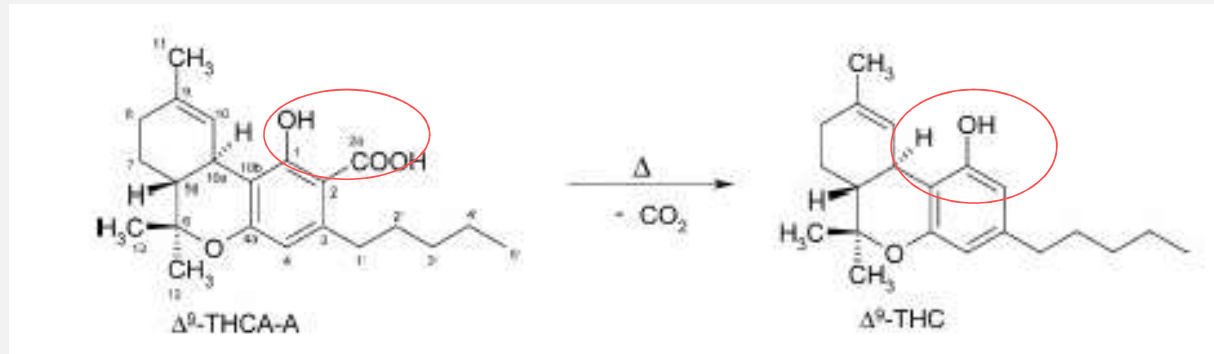


10 subclasses diferentes

- CBG: cannabigerol
- Δ_9 -THC: Δ_9 -tetrahydrocannabinol
- CBD: cannabidiol
- CBC: cannabichromene
- CBN: cannabinol
- Δ_8 -THC: Δ_8 -tetrahydrocannabinol
- CBL: cannabicyclol
- CBND: cannabinodiol
- CBE: cannabielsoin
- CBT: cannabitriol
- Miscellaneous types

Berman et al., Scientific Reports, 8:14280, 2018

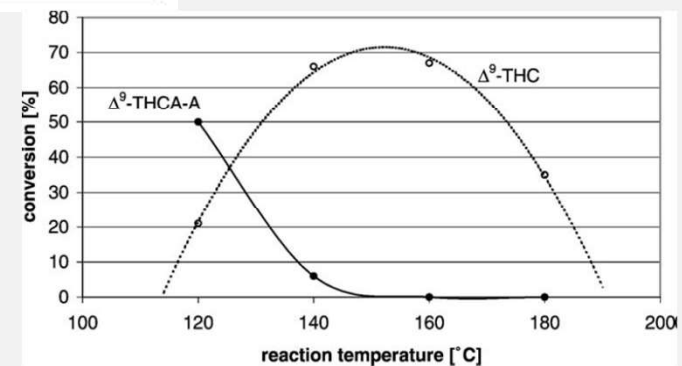
Cannabis medicinal



Os canabinóides são sintetizados como ácidos

Têm de ser decarboxilados através da acção do calor para se transformarem nas formas neutras (que se ligam aos receptores do sistema endocanabinóide)

Biosynthesis		THCA	CBDA	CBGA	CBCA	
Decarboxylation		↓	↓	↓	↓	↓
		THC	CBD	CBG	CBC	
Degradation		↓			↓	↓
		CBNA → CBN ← Delta-8-THC			CBL ← CBLA	



Cannabis medicinal

Enquadramento Legal Nacional

Convenções Nações Unidas

Convenção Única de
1961

(Estupefacientes)

- Definições
- Controlo
- Tabela I

Convenção de 1971

(Psicotrópicos)

- Tabela IV

Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas

Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro - Regulamenta o Decreto-Lei 15/93, de 22 de janeiro

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 canábida para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia.

Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro - Regulamenta a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, e introduz alterações ao Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.

Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril - define os requisitos para a instrução dos pedidos e procedimentos relativos à concessão de autorizações para o exercício das atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, comércio por grosso, transporte, circulação, importação e exportação de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida

Portaria 14/2022, de 5 de Janeiro - Primeira alteração à Portaria n.º 83/2021

Cânhamo vs Cannabis medicinal

“Marijuana” – Cannabis (cultivares tipo “fármaco”)

- Produzida para fins medicinais/recreativos
- Não são cultivadas para obtenção de caules e sementes
- Originárias do sul da Ásia e historicamente conhecida como “cânhamo indiano”.
- Caracterizada por plantas mais frondosas e baixas, com folhas mais largas, que amadurecem rapidamente



Cânhamo (cultivares industriais)

- Cultivadas para obtenção de sementes e caules para produção de alimentos, têxteis, materiais de construção, biocombustíveis
- Originalmente cultivado no mundo ocidental em escala industrial para fibras, óleos e rações para animais
- A planta é caracterizada como alta, com poucos ramos e folhas longas e finas



Cannabis medicinal

Farmacologia

O mecanismo de acção da Cannabis sativa foi identificado no final dos anos 80. Nessa altura foi identificado no cérebro de ratos o local de ligação da substância activa, um receptor específico que posteriormente se denominou **CB1**. Mais tarde, no início dos anos 90 foi identificado um segundo receptor, **CB2**. São receptores pertencentes à família dos receptores de membrana ligados à proteína G

Receptores canabinóides

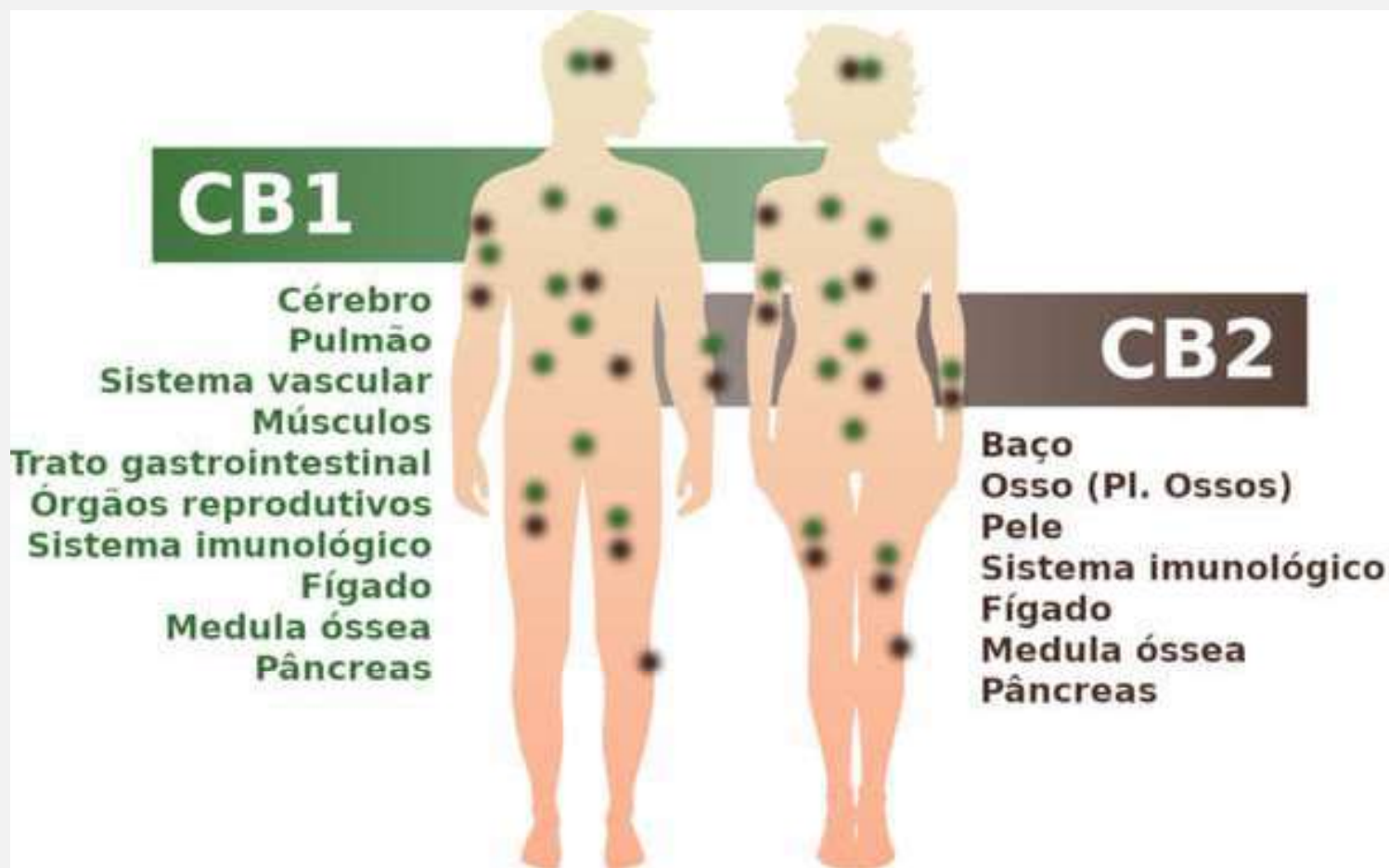
- Receptores pré-sinápticos:

CB₁: cérebro (*substantia nigra*, hipocampo, cerebelo), **CNS, fígado**

CB₂: sistema nervoso periférico, sistema imunitário, pele

→ moduladores da libertação sináptica

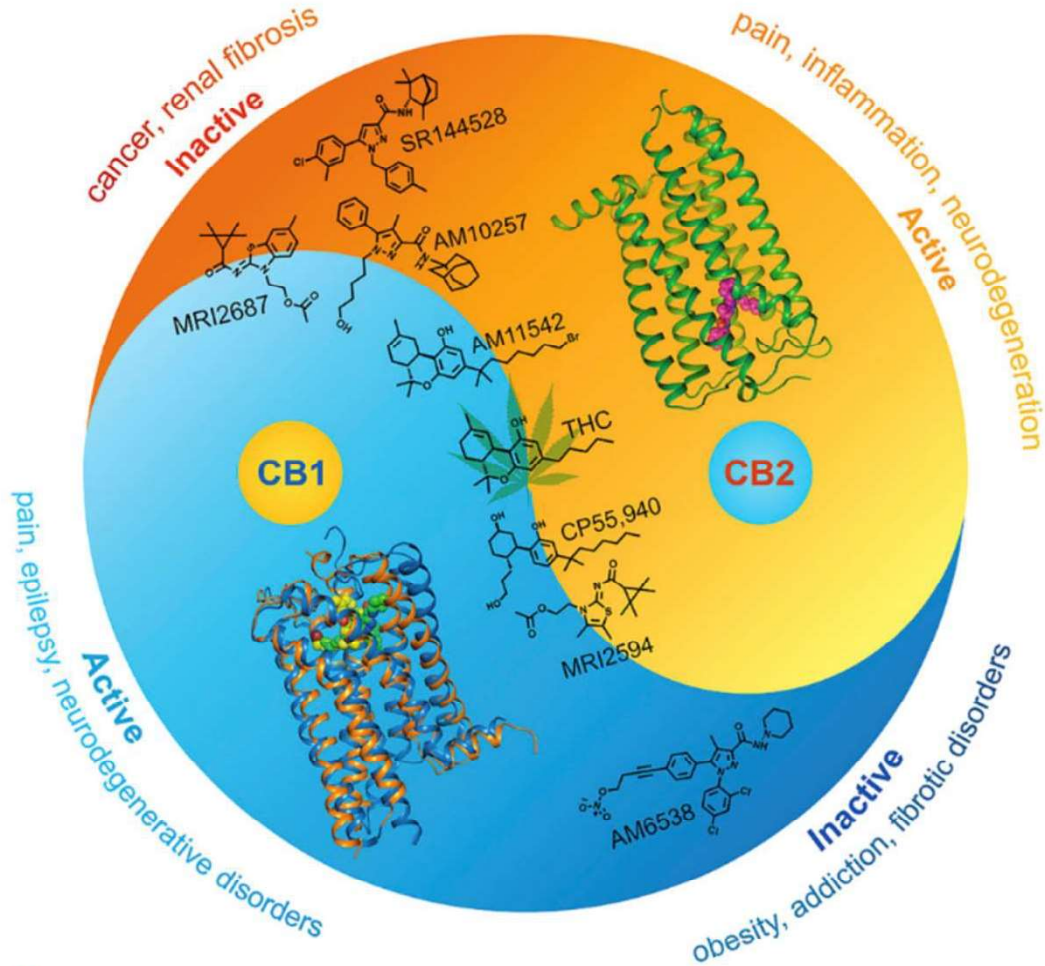
- **GPCR55** (G-protein coupled receptor 55 acoplado à proteína G): **CB₃?**
- **TRP A, V1, V2** (canal catiónico receptor de potencial transitório)



Os endocanabinóides são lípidos derivados dos ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, principalmente ácido araquidónico conjugados com etanolamida (**anandamida**) ou glicerol. São hidrolizados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-selectiva (Fatty Acid Amide Hydrolase-**FAAH**) e lípase sn-1-diacilglicerol-selectiva (Monoacyl Glicerol-MAG)

Cannabis medicinal

The above analysis indicated a critical role of the toggle switch residue Trp258^{6,48} during CB2 activation and an essential function of arm 1 of the ligand for CB2 antagonism. Interestingly, our functional data showed that MRI2687 also acts as a partial agonist on CB1 (Figure 6D), further supporting the notion that CB2 antagonist and CB1 agonist profiles probably occur in certain compounds (Ogawa et al., 2015), representing a CB2 and CB1 *vin-vana* functional relationship. The physiological implications of such opposing activation profiles between CB1 and CB2 are worth exploring further.



Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2

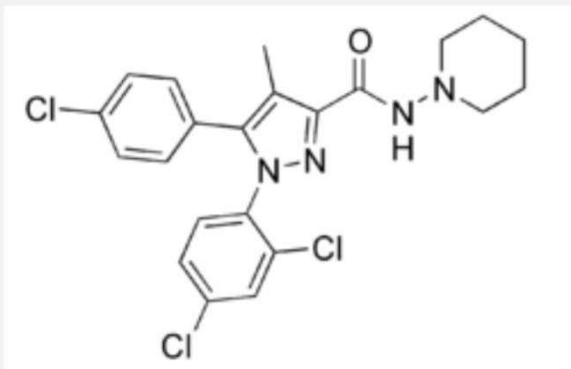
Xiaoting Li,^{1,2,3,4,11} Tian Hua,^{1,11} Kiran Vemuri,^{5,6} Jo-Hao Ho,⁷ Yiran Wu,¹ Lijie Wu,¹ Petr Popov,^{8,10,12} Othman Benchama,^{5,6} Nikolai Zvonok,^{5,6} K'ara Locke,⁷ Lu Qu,¹ Gye Won Han,⁸ Malliga R. Iyer,⁹ Resat Cinar,⁹ Nathan J. Coffey,⁹ Jingjing Wang,^{1,2,3,4} Meng Wu,^{1,2,4} Vsevolod Katritch,^{5,10} Suwen Zhao,^{1,2} George Kunos,⁹ Laura M. Bohn,⁷ Alexandros Makriyannis,^{5,8} Raymond C. Stevens,^{1,2,8} and Zhi-Jie Liu^{1,2,13,*}

Cannabis medicinal

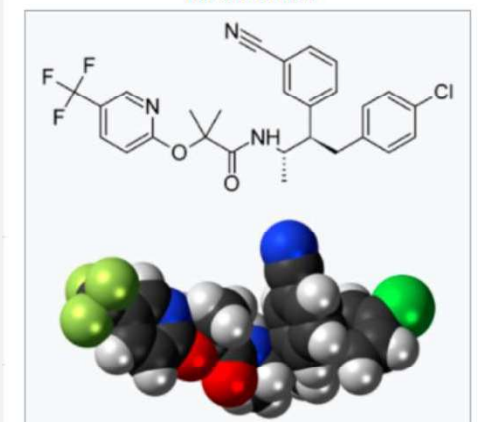
Medicamentos autorizados

Os **antagonistas** dos recetores canabinóides, nomeadamente o **rimonabant**, foram estudados como **auxiliares na supressão da compulsão alimentar e perda de peso**. O rimonabant interage com os recetores canabinóides localizados no sistema nervoso central, bloqueando a ação dos endocanabinóides, que têm ação estimulante do apetite. Além disso, o rimonabant estimula a lipólise, o que facilita a perda de massa gorda. Outro fármaco também estudado com a mesma finalidade foi o taranabant. Após algum tempo de comercialização foi **suspensa a autorização de introdução no mercado** destes medicamentos, **devido aos seus efeitos secundários (nomeadamente devido ao elevado número de casos de depressão e suicídios compulsivos)**, o que tornou a sua relação benefício/risco negativa.

Rimonabant









Taranabant



Em outubro de 2008, a Merck interrompeu os seus ensaios clínicos de fase III com o taranabant devido ao elevado nível de efeitos adversos no sistema nervoso central, principalmente depressão e ansiedade.

Cannabis medicinal

Medicamentos autorizados

Nome do Medicamento	Substância Ativa/DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Comercialização	Documentos
● Acomplia	Rimonabant	Comprimido revestido por película	20 mg	Sanofi-Aventis Groupe, S.A.		 
● Zimulti	Rimonabant	Comprimido revestido por película	20 mg	Sanofi-Aventis Groupe, S.A.		 

Substância Ativa/DCI: **Rimonabant**

Forma Farmacêutica: **Comprimido revestido por película**

Nome do Medicamento: **Acomplia**

Dosagem: **20 mg**

Titular de AIM: **Sanofi-Aventis Groupe, S.A.**

Genérico: **Não**

Estado



AIM: **Revogado (16/01/2009)**

Data: **19/06/2006**

Cannabis medicinal

J&J Halts Trials of Drug Similar to One Linked to Brain Death in France

Experimental treatment targets body's endocannabinoid system

Johnson & Johnson suspended international trials of a drug in the same class as an investigational compound made by Portuguese pharma company Bial, whose tests in France left one person brain-dead and five others hospitalized.

Approximately 120 patients have been treated. Target enrollment for the **social anxiety disorder** study was 122 patients, while the major **depressive disorder with anxious distress** trial aimed to enroll 140 patients.

In France, all trials of the Bial drug have been suspended. French prosecutors have opened an investigation into the case.

Both the Bial and J&J drugs are fatty acid amide hydrolase (**FAAH**) inhibitors that **work by targeting the body's endocannabinoid system.**

Source: Reuters; January 22, 2016.

Cannabis medicinal



4.1 Indicações terapêuticas

Epidyolex é indicado para utilização como **terapêutica adjuvante** de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou síndrome de Dravet (SD) em **associação com clobazam**, para doentes a partir dos 2 anos.

Detalhes do medicamento

Os Documentos RCM e FI estão disponíveis no final da página.

DCI	Canabidiol
Nome do Medicamento	Epidyolex
Dosagem	100 mg/ml
Forma Farmacêutica	Solução oral
Genérico	Não
Titular	GW Pharma (International) B.V.
Data de Autorização	19 de Setembro de 2019
Estado de Autorização	Autorizado
Classificação Quanto à Dispensa	MSRM restrita
Classificação Estupefaciente	Tabela I-C
Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification(s)	• N03AX24 cannabidiol
Classificação Farmacoterapêutica	
Via(s) de Administração	• Via oral
Grupo de Produto	• Medicamento Órfão
Número de Processo	EMEA/H/C/4675
Margem terapêutica estreita	Não

Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas:

Qualitativa	Quantitativa
Canabidiol	100 mg/ml

Autorizado em
19/09/2019

Cannabis medicinal

Sativex Oromucosal Spray



Sativex é indicado como **tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla (EM), que não responderam de forma adequada a outra medicação antiespástica** e que demonstraram uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante um ensaio inicial da terapêutica.

Autorizado em PT em 19/06/2012

Each ml contains:

38-44 mg and 35-42 mg of two extracts (as soft extracts) from *Cannabis sativa* L., folium cum flore (Cannabis leaf and flower) corresponding to 27 mg delta-9-tetrahydrocannabinol and 25 mg cannabidiol.

Extraction solvent: Liquid carbon dioxide.

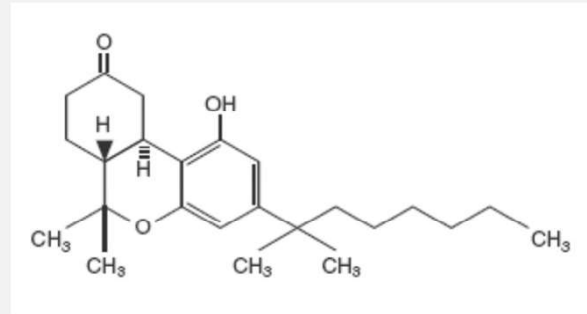
Each single 100 microlitre spray contains:

2.7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and 2.5 mg cannabidiol (CBD) from *Cannabis sativa* L.

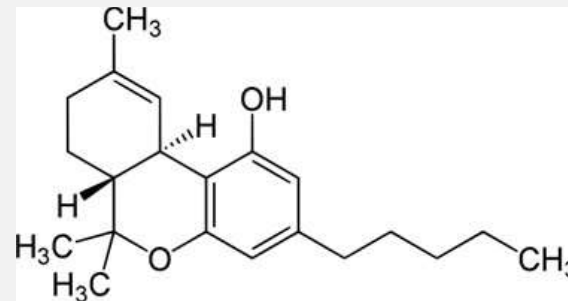
Excipient(s) with known effect: each 100 microlitre spray also contains up to 40 mg ethanol.

Cannabis medicinal

Medicamentos autorizados



Nabilona



THC

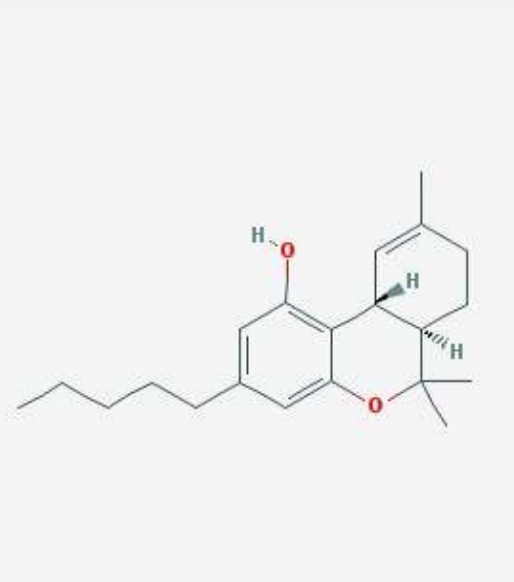
<https://www.cesamet.com/patient-about-cesamet.asp>

Cannabis medicinal

Medicamentos autorizados



Dronabinol



Dronabinol, também conhecido pelos nomes comerciais de Marinol ou Syndros, é uma forma específica de tetra-hidrocanabinol, vendida como estimulante do apetite, antiemético e para alívio dos sintomas da apneia do sono. Foi **aprovado pela FDA como seguro e eficaz apenas para casos de anorexia induzida por HIV/AIDS e náusea e vômito induzidos por quimioterapia.**

O dronabinol corresponde ao enantiômero, (-)-trans- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol

Cannabis medicinal

Nome do Medicamento	Substância Ativa/DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Comercialização	Documentos
● Marinol	Dronabinol	Cápsula mole	10 mg	Lacer, S.A.		
● Marinol	Dronabinol	Cápsula mole	2.5 mg	Lacer, S.A.		
● Marinol	Dronabinol	Cápsula mole	5 mg	Lacer, S.A.		

AIM: **Revogado (28/04/2005)**

Data: **23/12/1999**

Prazo de Escoamento: **20/09/2005**

Classificação

Classificação Quanto à Dispensa: **MSRM restrita**




Classificação Estupefaciente: **Tabela II-B**

Classificação ATC: **A04AD10 - dronabinol**

Classificação Farmacoterapêutica: **2.7 - Antieméticos e antivertiginosos**

Duração do Tratamento: **Longa Duração**

Cannabis medicinal

Nome do Medicamento	Substância Ativa/DCI	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Comercialização	Documentos
● Tilray Flor Seca THC 18	Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + Canabidiol (CBD), flor de Cannabis sativa	Substância de origem vegetal para inalação por vaporização	18 % + <= 1.0 %	Tilray Portugal Unipessoal, Lda.		 

Substância Ativa/DCI:	Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + Canabidiol (CBD), flor de Cannabis sativa	Forma Farmacêutica:	Substância de origem vegetal para inalação por vaporização
Nome do Medicamento:	Tilray Flor Seca THC 18	Dosagem:	18 % + <= 1.0 %
Titular de AIM:	Tilray Portugal Unipessoal, Lda.	Genérico:	Não
Via(s) de Administração:	Via inalatória	Grupo de Produto:	Preparações da canábis
Número de Processo:	19/H/ACM/0002/001	Margem Terapêutica Estreita:	Não

AIM:	Autorizado	Data:	27/01/2021
------	-------------------	-------	-------------------

Cannabis medicinal

Grande variabilidade de produtos contendo *Cannabis*

Os produtos de cannabis podem ser administrados por vaporização, por via oral (também como alimentos), por administração sublingual ou retal, por via transdérmica, ou em colírios e aerossóis



Cannabis medicinal

Riscos para os consumidores de produtos não avaliados

Terminologia

- Óleo de cânabis

Muitos produtos diferentes mas, no geral, correspondem a óleos obtidos a partir de sementes de cânhamo, com a particularidade de ser rico em ácidos gordos poli-insaturados da série ómega 3 e ómega 6 (usados desde sempre na alimentação e produtos cosméticos)

- Óleo de CBD / óleo *Full Spectrum* / óleo *Broad Spectrum*

Geralmente correspondem a extractos obtidos a partir de flores de *Cannabis* de variedades de cânhamo industrial, com teores mais elevados de CBD e mais baixos de THC

- Concentrados (geralmente utilizados no consumo recreativo)

Extratos de plantas de *Cannabis* – usando ou não solventes (como dióxido de carbono, butano, propano, etanol, isopropanol, acetona) – contêm quantidades variadas de CBD, THC e de terpenos - Ex: BHO (butane hash oil) – “wax”, “shatter”, “dabs”; hashish resin



Cannabis medicinal

Riscos para os consumidores de produtos não avaliados

Cannabinóides

- No mínimo THC, THCA, CBD e CBDA
- Dosagem apropriada para uso individual
- Sobredosagem / efeitos secundários

Metais Pesados

- Chumbo, mercúrio, arsénio, cádmio, cromo e outros
- A *Cannabis* é um bioacumulador que concentra metais pesados que possam existir no solo e na água

Microbiologia

- Contaminação microbiana / Fungos / Bacterias
- Especificamente - *Aspergillus spp.*, *Escherichia coli* e *Salmonella*
- Potenciais bactérias patogénicas podem ser introduzidas a partir do solo, fertilizantes ou manipulação com higiene inadequada



Cannabis medicinal

Riscos para os consumidores de produtos não avaliados



Pesticidas / Fungicidas

- Laboratórios analíticos da Califórnia observaram que 15-35% das amostras submetidas para análise foram positivas (2014)
- Algumas empresas usavam **miclobutanil** ilegalmente nas plantas, apesar de saberem que este pesticida – que produz cianeto de hidrogênio quando aquecido – era proibido para uso na cannabis.

Radioatividade

- Quando o cultivo/colheita é feito na proximidade de zonas de desastres nucleares (Chernobyl e Fukushima)

Elementos Macroscópicos / Microscópicos

- Consistência, detritos, caules, sementes, contaminantes e adulterantes
- A adição de adulterantes aos materiais vegetais foi documentada em muitos locais para melhorar a aparência e o peso

Cannabis medicinal

Riscos para os consumidores de produtos não avaliados

Compostos Orgânicos Voláteis - Solventes Residuais

- As extrações são feitas com vários tipos de solventes, como dióxido de carbono, butano, propano, etanol, isopropanol, acetona e outros
- O solvente deve ser removido do produto final antes do consumo

Contaminantes Ambientais

- São contaminantes orgânicos encontrados no meio ambiente e que podem ser transferidos para os produtos de origem vegetal

Os principais são:

- **Dioxinas**, furanos e dioxinas como bifenilos policlorados (PCBs) que podem ser encontrados em óleos e gorduras

- **Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs)**

20 de 29 (70%) das amostras testadas de óleos/tinturas de CBD eram cancerígenas (2017)



Cannabis medicinal

FDA NEWS RELEASE

FDA warns 15 companies for illegally selling various products containing cannabidiol as agency details safety concerns

Violations include marketing unapproved new human and animal drugs, selling CBD products as dietary supplements, and adding CBD to human, animal foods

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

[More Press Announcements](#)

[Press Announcements](#)

For Immediate Release: November 25, 2019

Today, the U.S. Food and Drug Administration issued warning letters to 15 companies for illegally selling products containing cannabidiol (CBD) in ways that violate the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). The FDA also published a [revised Consumer Update](#) detailing safety concerns about CBD products more broadly. Based on the lack of scientific information supporting the safety of CBD in food, the FDA is also indicating today that it cannot conclude that CBD is generally recognized as safe (GRAS) among qualified experts for its use in human or animal food.

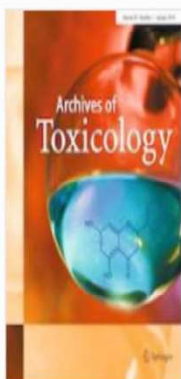
Content current as of:
11/25/2019

Follow FDA
[t Follow @US_FDA](#) [↗](#)
[f Follow FDA](#) [↗](#)
[t Follow @FDAmedia](#) [↗](#)

Cannabis medicinal

Many unanswered questions and data gaps about CBD toxicity exist, and some of the available data raise serious concerns about potential harm from CBD. The revised [Consumer Update](#) outlines specific safety concerns related to CBD products, including potential liver injury, interactions with other drugs, drowsiness, diarrhea, and changes in mood. In addition, studies in animals have shown that CBD can interfere with the development and function of testes and sperm, decrease testosterone levels and impair sexual behavior in males. Questions also remain about cumulative use of CBD and about CBD's impacts on vulnerable populations such as children and pregnant or breastfeeding women.

Lado oculto da *Cannabis medicinal*: efeitos secundários, interacções, toxicidade



[Archives of Toxicology](#).

January 2019, Volume 93, [Issue 1](#), pp 179–188 | [Cite as](#)

Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and chromosomal aberrations in human-derived cells

[Authors](#)

[Authors and affiliations](#)

Chiara Russo, Franziska Ferk, Miroslav Mišik, Nathalie Ropek, Armen Nersesyan, Doris Mejri, Klaus Holzmann,

Margherita Lavorgna, Marina Isidori, Siegfried Knasmüller 

[Open Access](#) | Genotoxicity and Carcinogenicity

First Online: 19 October 2018

 121	 14k	 6
Shares	Downloads	Citations

Cannabis medicinal

Pressões públicas e políticas



There appears to be a significant gap between the public perception of effectiveness and safety, and the position of many medical experts that further scientific research is required to determine the role of cannabis as a medical treatment.

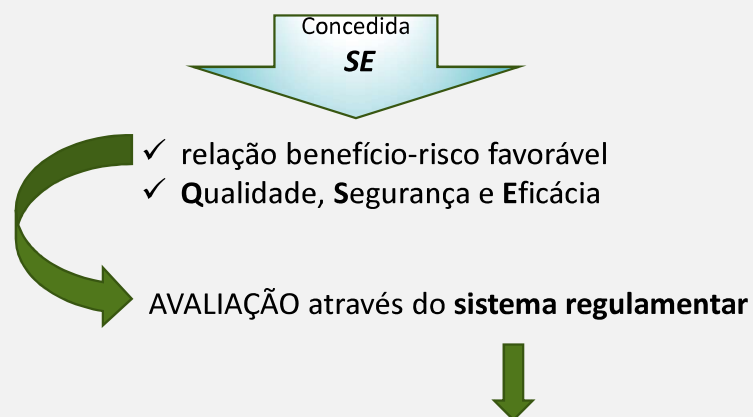
Parece haver uma lacuna significativa entre a percepção pública de eficácia e segurança e a posição de muitos especialistas médicos de que mais pesquisas científicas são necessárias para determinar o papel da cannabis como tratamento médico.

Cannabis medicinal

Procedimentos de autorização de medicamentos

Diretiva 2001/83/CE – Transposta pelo Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei 176/2006)

*Para que um medicamento possa ser colocado no mercado de um Estado-Membro tem que lhe ser concedida, pela autoridade competente desse Estado-Membro, uma **Autorização de Introdução no Mercado (AIM)***



Procedimentos claramente estabelecidos

Documentação de suporte bem definida, avaliada por peritos das Autoridades (INFARMED, I.P. ou EMA)

Critérios de avaliação transparentes



CANÁBIS MEDICINAL

LEGISLAÇÃO (LEI N.º 33/2018, DE 18 DE JULHO, DECRETO-LEI N.º 8/2019, DE 15 DE JANEIRO)

Objetivo | Tornar acessível o tratamento com medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis

Garantindo | Requisitos necessários da respetiva qualidade e segurança, contribuindo para a salvaguarda e proteção da saúde pública

Garantindo | Prevenção do uso indevido de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas.

***Cannabis* para fins medicinais**

Colocação no Mercado

MEDICAMENTOS E PREPARAÇÕES À BASE DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

Licenciamento e Inspeção

- Aprovação e publicação da portaria que define os requisitos para a instrução dos pedidos e procedimentos relativos à concessão de autorizações para o exercício das atividades relacionadas com o cultivo, fabrico, comércio por grosso, trânsito, importação e exportação de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, médico-veterinários ou de investigação científica, e respetivas medidas de segurança (artigo 6.º-A do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro).
- Acompanhar a evolução da atividade das empresas licenciadas, identificando necessidades de eventuais revisões do quadro regulamentar.

Colocação no Mercado

- Os medicamentos à base da planta da canábida são medicamentos de uso humano, pelo que a sua introdução no mercado está sujeita a uma autorização de introdução no mercado (AIM).
- Para que as preparações/substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais sejam disponibilizadas no mercado, é necessária uma autorização de colocação no mercado (ACM).

Cannabis para fins medicinais

Colocação no Mercado

MEDICAMENTOS E PREPARAÇÕES À BASE DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

Colocação no mercado

A introdução no mercado de medicamentos à base da planta da canábis para fins medicinais está sujeita a uma autorização de introdução no mercado (AIM), de acordo com as normas do Estatuto do Medicamento.

No caso das preparações/substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais é necessária a obtenção de uma autorização de colocação no mercado (ACM), de acordo com as normas do Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro.

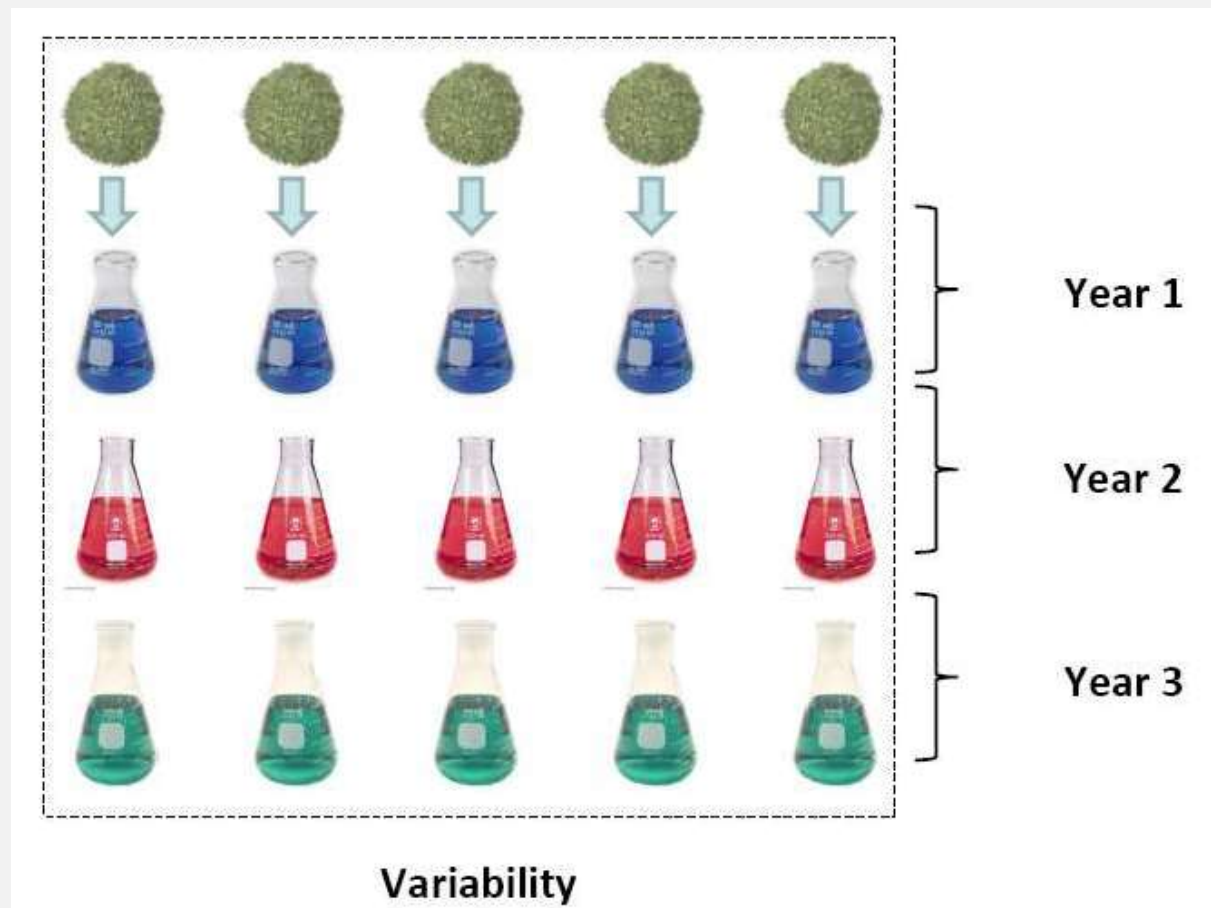
Preço

Após obtenção da ACM, os respetivos titulares devem comunicar o preço a praticar, sendo que o INFARMED pode opor-se ao preço comunicado, devendo o titular da ACM comunicar novo preço. O preço pode ser revisto a qualquer altura por iniciativa do titular da ACM - [Portaria nº 44-A/2019, de 31 de janeiro](#)

Comunicação de comercialização

O início da comercialização, bem como quaisquer interrupções de fornecimento, devem ser comunicados ao INFARMED e está sujeita ao pagamento da taxa de comercialização.

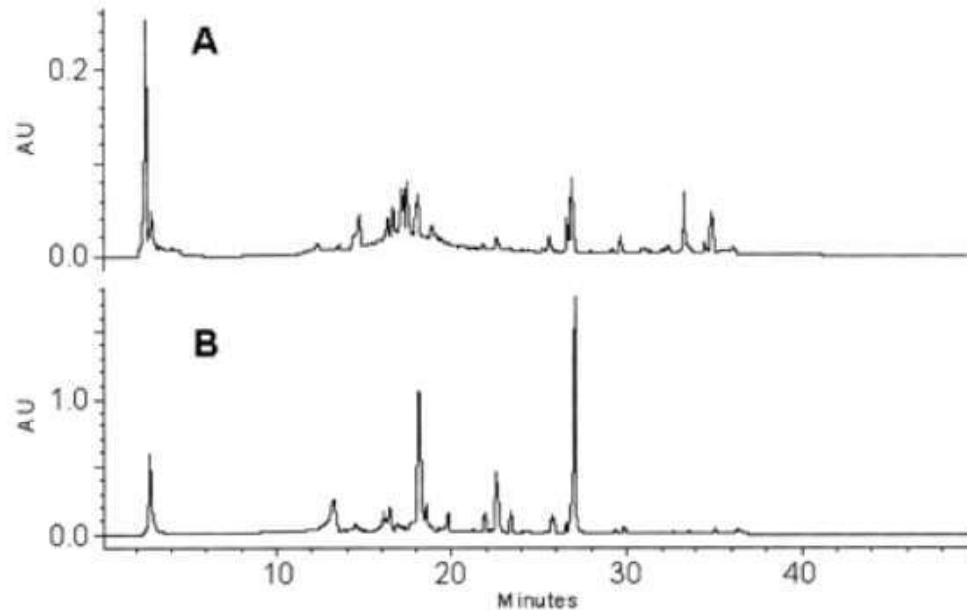
Compositional Variability of Natural Products



Compositional Variability May or May Not Be Toxicologically Relevant

Questions:

- 1) Are extracts A & B *qualitatively* similar?
- 2) Are extracts A & B *quantitatively* similar?



Answers:

- 1) Yes.
- 2) No.

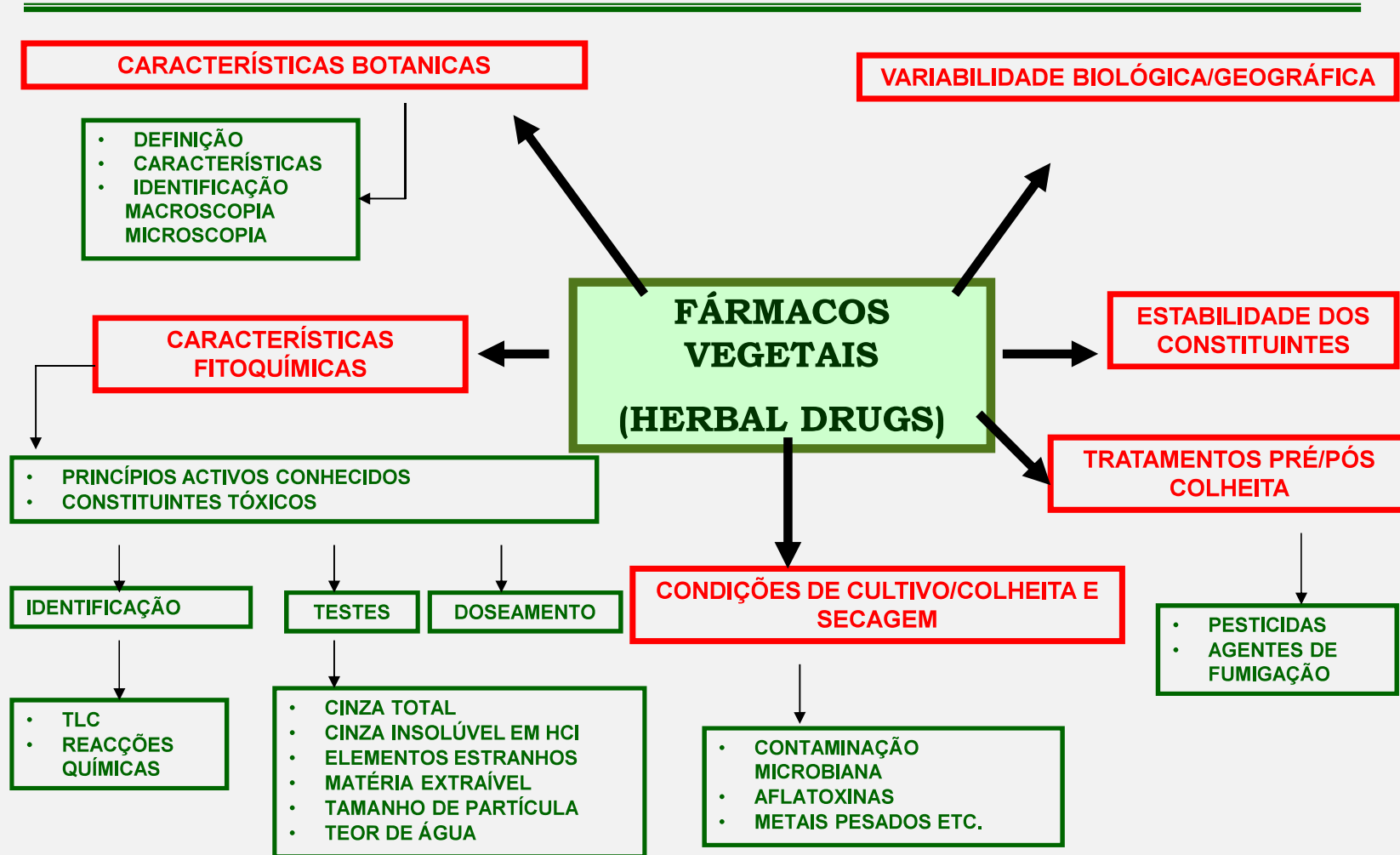
Is there a
toxicological
significance of
the differences?

Complexidade dos fármacos vegetais



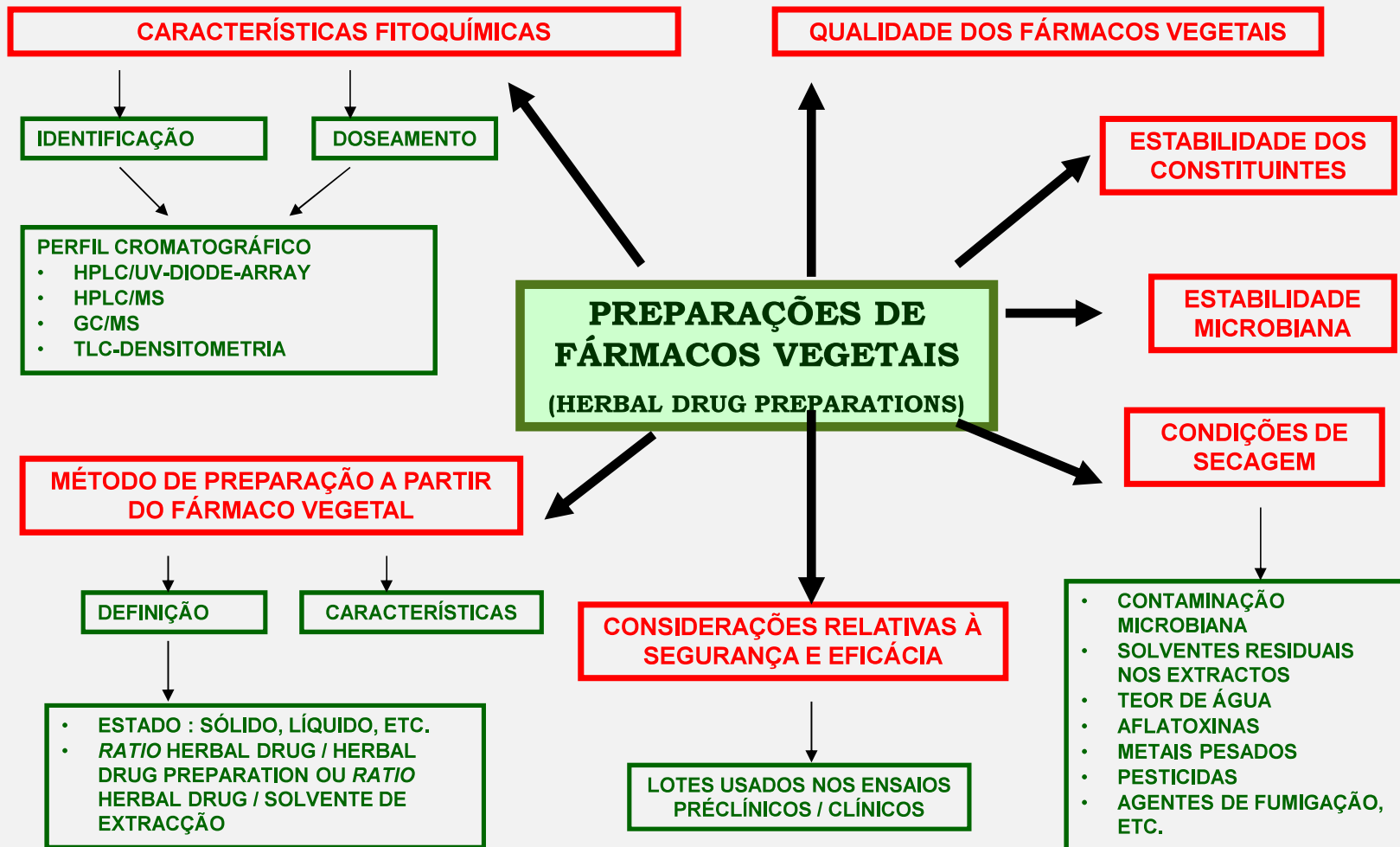
ESPECIFICAÇÕES DE FÁRMACOS VEGETAIS

(Guideline on specifications: Test procedures and Acceptance Criteria... (CPMP/QWP/2020/00 Rev 1))



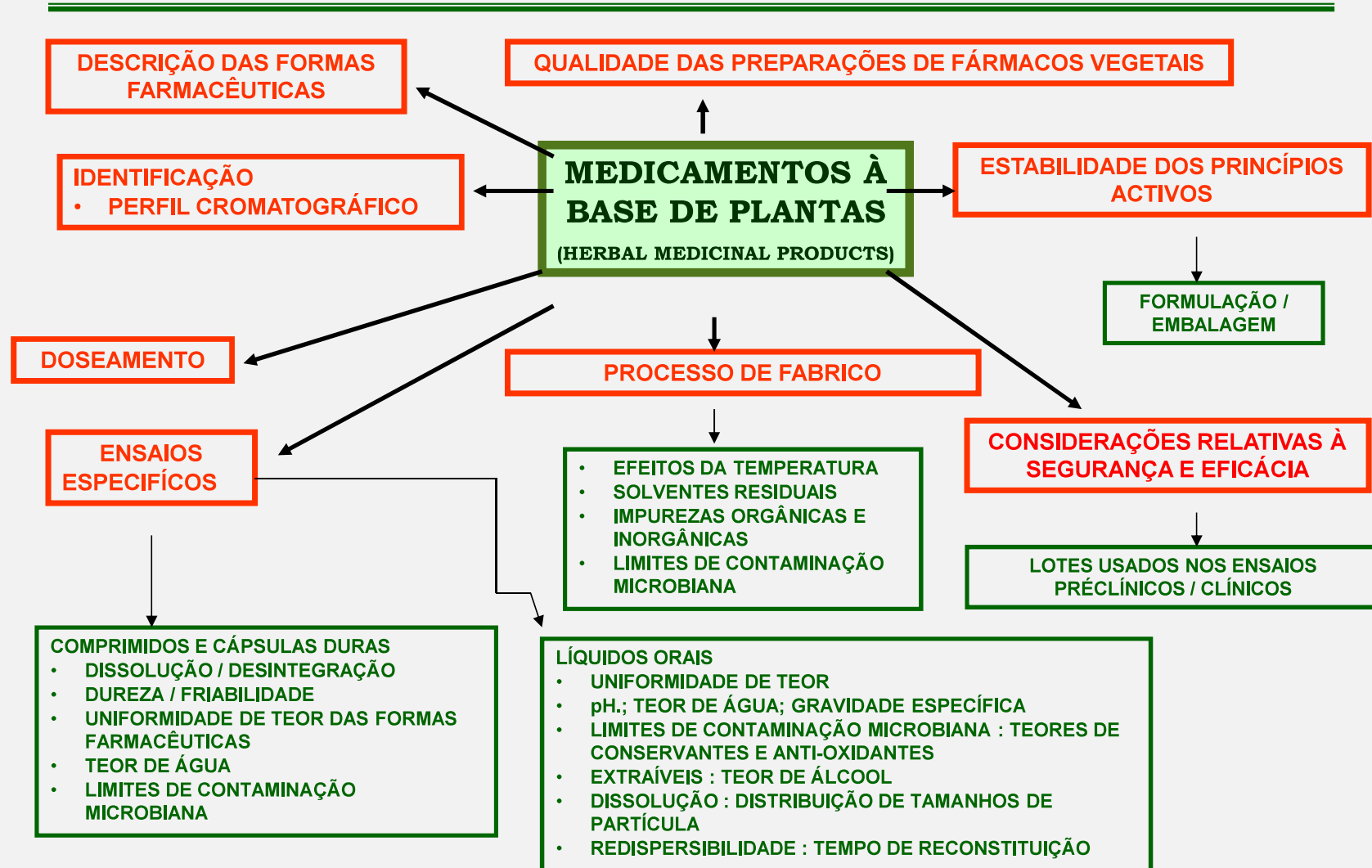
ESPECIFICAÇÕES DAS PREPARAÇÕES DE FÁRMACOS VEGETAIS

(Guideline on specifications: Test procedures and Acceptance Criteria... (CPMP/QWP/2020/00 Rev 1))



ESPECIFICAÇÕES DOS MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS

(Guideline on specifications: Test procedures and Acceptance Criteria... (CPMP/QWP/2020/00 Rev 1))



Cannabis para fins medicinais

Colocação no Mercado

PREPARAÇÕES À BASE DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

Prescrição

Atendendo às características destes produtos, a sua prescrição está limitada:

- Às preparações e substâncias que tenham autorização de colocação no mercado (ACM) concedida pelo INFARMED;
- Aos **casos em que os tratamentos convencionais não produziram os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes;**
- Às indicações terapêuticas listadas na Deliberação n.º 11/CD/2019, de 31 de janeiro.

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.

***Cannabis* para fins medicinais**

Colocação no Mercado

MEDICAMENTOS E PREPARAÇÕES À BASE DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

Dispensa

A dispensa destes produtos segue as regras aplicáveis aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

No ato da dispensa, o farmacêutico deve disponibilizar ao doente as instruções necessárias à correta utilização do produto.

O início da comercialização, bem como quaisquer interrupções de fornecimento, devem ser comunicados ao INFARMED e está sujeita ao pagamento da taxa de comercialização.

Monitorização da segurança

A monitorização da segurança da utilização de preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais é feita mediante avaliação crítica pelo INFARMED das suspeitas de reação adversa decorrentes do uso destes produtos, comunicadas pelo doente, médico ou TACM.

Cannabis medicinal

Artigo de Revisão
Review Article

Revista Portuguesa de Diabetes. 2009; 4 (3): 120-125

Sistema Endocanabinóide – Intervenção Terapêutica: Solução ou Ilusão?

S. Silva¹, N. Cabanelas², V. Rosário³, M. C. Esteves⁴

Serviço de Medicina I, (Director: Dr. Manuel João Gomes), Hospital de Santarém, EPE

1- Interna 1º ano do Internato Complementar de Pneumologia

2- Interno 1º ano do Internato Complementar de Cardiologia

3- Interna 1º ano do Internato Complementar de Medicina Interna

4- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Resultados e Conclusões:

Vários fármacos são actualmente conhecidos, incluindo agonistas e antagonistas do sistema endocanabinóide. No entanto, apesar dos seus resultados favoráveis a sua utilização deverá ser cautelosa, devido à multiplicidade de acções exercidas por este sistema altamente complexo.



<https://www.nature.com/articles/d41586-019-02523-6>

OBRIGADO

