



CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA

103/CNECV/2018

**CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA
PARA AS CIÊNCIAS DA VIDA**

**RELATÓRIO SOBRE OS PROJETOS DE LEI
N.º 726/XIII (3.ª) BE E N.º 727/XIII (3.ª) PAN –
UTILIZAÇÃO DE CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS**

Relatores: *Carlos Maurício Barbosa, Maria do Céu Soares Machado*

(Junho de 2018)

RELATÓRIO

NOTA PRÉVIA: o Relatório é um documento de reflexão introdutória ao Parecer da responsabilidade dos seus autores. Como tal, não é votado pelo plenário do CNECV.

I. Enquadramento Geral

A **Comissão de Saúde da Assembleia da República** endereçou ao Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV) um pedido de parecer sobre o Projeto de Lei n.º 726/XIII/3.^a que regula a utilização da planta, substâncias e preparações de Canábis para fins Medicinais, apresentada pelo Grupo Parlamentar do Bloco de Esquerda, e o Projeto de Lei n.º 727/XIII/3.^a pela admissibilidade de utilização de canábis para fins medicinais, apresentado pela Representação Parlamentar do PAN, Pessoas Animais e Natureza.

Ambos os projetos de lei em apreço têm por objeto estabelecer o quadro legal para a prescrição, dispensa e cultivo para uso pessoal da planta, substâncias e preparações de *Cannabis* para fins medicinais e legalizar o consumo, aquisição, detenção e cultivo para consumo próprio de plantas, substâncias e preparações de canábis para fins medicinais.

II. A Cannabis

Vulgarmente conhecida como marijuana, a *Cannabis* é uma das plantas mais antigas, existindo evidências da sua utilização com mais de 12.000 anos na Ásia Central (Merlin, 2003, Pain, 2015).

***Cannabis sativa* L. – a planta e suas preparações**

A *Cannabis* L. (canábis) é um género monotípico pertencente à família das *Cannabaceae*, com uma única espécie reconhecida – a *Cannabis sativa* L – (Castroviejo *et al*, 2006), mas com uma grande variedade fenotípica (Small e Cronquist, 1976; UNODC, 2009; Small, 2015). Atualmente, os taxonomistas reconhecem unicamente a espécie *Cannabis sativa* L.,

sendo praticamente todas as outras (*Cannabis indica* Lam. e *Cannabis ruderalis* Janisch) consideradas sinónimos (The Plant List, 2018).

A *Cannabis sativa* L. é subespontânea na Península Ibérica, onde é conhecida por vários nomes comuns (cânhamo, cânhamo-europeu, cânhamo-ordinário, marijuana, haxixe). É uma espécie vegetal dióica, apresentando, portanto, os órgãos reprodutivos masculinos (estames) e femininos (pistilos) em plantas diferentes. As plantas femininas são, geralmente, maiores do que as masculinas e apresentam maior número de folhas, bem como um teor mais elevado em canabinóides (Matos *et al.*, 2017).

Além do caule fibroso (cânhamo, correspondendo ao termo inglês “hemp”) existem dois outros produtos principais que se podem obter da planta *Cannabis sativa*: canábis (planta), conhecida em Portugal como marijuana, e resina de canábis, conhecida em Portugal como haxixe.

De acordo com o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA, 2004), tendo em vista harmonizar a nomenclatura, o termo canábis (planta) deve ser usado preferencialmente para referenciar o material (quase sempre seco, mas às vezes fresco) obtido a partir das sumidades floridas e folhas de *Cannabis sativa* L., sem caules, raízes ou sementes. A resina de canábis, produzida nos tricomas glandulares, é recolhida de forma a obter-se um produto com um teor em THC (tetrahydrocannabinol) mais elevado do que o da canábis (planta) (UNPDC, 2009). É geralmente obtida por peneiração ou por qualquer outra forma que envolva a separação e compressão das sumidades floridas. Assim, na resina não se encontra geralmente material vegetal reconhecível, apresentando um aspeto de pó pegajoso, solto ou compacto, consoante o método de produção. A canábis líquida (ou óleo de canábis) é um extrato líquido concentrado, obtido a partir da planta ou da resina, com o objetivo de aumentar o teor em THC.

Os avanços tecnológicos relacionados com a produção agrícola permitiram a realização de cultivos em áreas fechadas (estufas ou armazéns), através de uma nova técnica de cultivo designada “sinsemilla” (do espanhol “sem semente”). Segundo esta técnica, são cultivadas apenas plantas do sexo feminino, garantindo-se que as mesmas não sejam expostas ao pólen. Não tendo sido fertilizadas, estas plantas não apresentam sementes, possibilitando a propagação de plântulas apenas de plantas femininas, as quais apresentam geralmente um teor mais elevado em metabólitos secundários, entre os quais os canabinóides (ElSohly, 2007, EMCDDA, 2004, UNODC, 2009).

Principais constituintes (canabinóides e terpenos)

Ao longo dos anos, tem sido identificada uma grande variedade de constituintes químicos na *Cannabis sativa* (ElSohly e Slade, 2005; Radwan *et al.*, 2015).

Embora o efeito do constituinte THC seja o mais associado aos efeitos psicóticos, estão atualmente identificados mais de 750 constituintes químicos (Radwan *et al.*, 2015), designadamente canabinóides, monoterpenos, sesquiterpenos, flavonóides, esteróides, açúcares, compostos nitrogenados e aminoácidos, entre outros (Elsohly e Slade, 2005; Radwan *et al.*, 2015). Do total de compostos identificados até ao momento, mais de 100 são classificados como canabinóides (Gould, J., 2015, Radwan *et al.*, 2015), sendo encontrados unicamente em plantas do género *Cannabis* (Elsohly e Slade, 2005; Radwan *et al.*, 2015).

Segundo ElSohly e Slade (2005), os canabinóides podem ser classificados nas seguintes classes, de acordo com a sua estrutura química base: canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidiol (CBD), Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), canabicitrol (CBL), canabielsoina (CBE), canabinol (CBN), canabinodiol (CBND), canabitriol (CBT) e um grupo de canabinóides diversos.

Naturalmente, os teores dos constituintes variam de planta para planta e em geral dependem dos fatores edafo-climáticos, como o tipo de solo e o clima.

Dos canabinóides ao sistema endocanabinóide: receptores, endocanabinóides e canabinóides exógenos (fitocanabinóides e canabinóides de síntese)

Canabinóide é um termo genérico, usado para identificar substâncias naturais ou artificiais que ativam os recetores canabinóides do tipo CB1 ou CB2. Engloba os fitocanabinóides, compostos encontrados na planta *Cannabis* e estruturalmente relacionados com o THC; os endocanabinóides, também designados canabinóides endógenos, que são encontrados nos sistemas nervoso e imunológico dos animais (incluindo os seres humanos) e que ativam os mesmos recetores; e os canabinóides

sintéticos, uma diversidade de substâncias que se ligam aos recetores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide.

O grupo dos canabinóides sintéticos engloba uma variedade de classes químicas distintas: os canabinóides clássicos, estruturalmente relacionados com o THC; os canabinóides não-clássicos, incluindo quinolinas e arilsulfonamidas; e os eicosanóides, relacionados estruturalmente com os endocanabinóides.

Por oposição aos canabinóides endógenos, os fitocanabinóides e os canabinóides de síntese são designados canabinóides exógenos.

Estudos realizados demonstraram que os dois tipos de recetores canabinóides – CB1 e CB2 – se estendem por estruturas neuronais e células do sistema imunitário (Jayesh *et al.*, 2016). Sabe-se que os recetores do tipo CB1 estão localizados essencialmente ao longo de todo o sistema nervoso central, nomeadamente no córtex, hipocampo, cerebelo e gânglios basais. Desta forma, a sua ativação pode estar associada a efeitos relacionados com a função cognitiva, memória, movimento e nociceção (Fonseca *et al.*, 2013). Adicionalmente, os recetores CB1 podem também influenciar propriedades analgésicas, por se encontrarem igualmente no sistema nervoso periférico (nos gânglios da raiz dorsal) e em tecidos periféricos, como o fígado, pâncreas, pele, coração, pulmão, vasos sanguíneos, trato urogenital e trato gastrointestinal (Fonseca *et al.*, 2013). Já os recetores do tipo CB2 concentram-se maioritariamente em células do sistema imunitário, destacando-se os macrófagos, mastócitos, monócitos, linfócitos e células NK (*Natural Killer*), participando na modulação do sistema imunitário, já que modificam a libertação de citocinas. (Fonseca *et al.*, 2013, Kramer, 2015, Nikam *et al.*, 2016).

Os recetores CB1 e CB2, juntamente com os seus ligandos endógenos (endocanabinóides) e o sistema enzimático envolvido no seu transporte, síntese e degradação, constituem o sistema endocanabinoide (Costa *et al.*, 2016). De realçar que é um sistema bastante complexo, envolvido em diversas respostas biológicas, tais como a imunomodulação, coordenação motora, função vascular, motilidade intestinal, perceção da dor, regulação do apetite e controlo do destino natural das células (Murnion, 2015, Nikam *et al.*, 2016). As substâncias que interagem com este sistema apresentam um elevado potencial terapêutico.

III. Enquadramento atual do uso de canábis para fins medicinais no quadro da legislação nacional

Na análise e apreciação dos projetos de lei em apreço relativos à prescrição, dispensa e cultivo para uso pessoal da planta, substâncias e preparações de canábis para fins medicinais, entende-se necessário enquadrar o assunto no quadro jurídico nacional.

Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos

Em todo o mundo e em especial nos países da União Europeia e em concreto em Portugal, a regulação da canábis segue um regime específico, não enquadrável diretamente na regulação do medicamento, pese embora a finalidade histórica da utilização da canábis para fins medicinais.

De fato, quer atendendo à definição de Medicamento prevista no Estatuto do Medicamento¹ – “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” –, quer atendendo ao conceito de Fórmula Magistral (medicamento manipulado) – “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” –, quer ainda atendendo à definição de Medicamento à base de plantas – “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” –, poder-se-ia pressupor a eventual evolução do enquadramento da canábis neste regime, não fosse a natureza psicotrópica dos seus principais constituintes.

Com efeito, embora o principal constituinte responsável pela atividade estupefaciente da *Cannabis* seja o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), tanto a planta como a resina e o óleo dela obtidos integram a lista de narcóticos do Conselho Internacional para o Controle de

¹ O Estatuto do Medicamento foi aprovado pelo Decreto-Lei n.º 76/2006, alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 3 de setembro, e alterado pela Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto.

Narcóticos (“The International Narcotics Control Board”) da Organização das Nações Unidas.

Neste contexto, a utilização da canábis em Portugal tem, desde logo, como quadro normativo aplicável o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos previsto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que enquadra os termos e condições em que é permitida a sua utilização enquanto planta, substância ou preparação. Este diploma transpõe para o direito interno os objetivos e regras adotadas pela comunidade internacional, de forma a reforçar e complementar as medidas relativas ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, potenciando os meios jurídicos de cooperação internacional em matéria penal.

Para além de estabelecer as regras aplicáveis ao tráfico, branqueamento de capitais e outras infrações relacionadas com estas substâncias, o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro também regula os condicionalismos em que é lícito o cultivo, a produção, o fabrico, o emprego, o comércio, a distribuição, a importação e a exportação de substâncias desta natureza.

De acordo com este Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro², o cultivo, a produção, o fabrico, o emprego, o comércio, a distribuição, a importação, a exportação, o trânsito, o transporte, a detenção por qualquer título e o uso de plantas, substâncias e preparações previstas nas tabelas I a IV anexas ao mesmo, ficam sujeitos aos condicionamentos e autorizações por parte do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P., ouvido o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), dentro dos limites estritos das necessidades do País, dando prevalência aos interesses de ordem médica, médico-veterinária, científica e didática.

Da tabela I-C anexa ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, consta a Canábis folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta *Cannabis sativa* L., enquanto Canábis resina, enquanto Canábis óleo e Canábis não destinadas a sementeira da planta *Cannabis sativa*. Da tabela II-B constam os seguintes isómeros do THC: Δ 6a (10a), Δ 6a (7), Δ 7, Δ 8, Δ 9, Δ 10, Δ (11).

Este diploma prevê que as substâncias e preparações incluídas nas tabelas I e II só poderão ser fornecidas ao público para fins de tratamento, mediante apresentação de

² n.º4 do art.º 2.º e n.º 1 e 4.º do art.º 4.º.

receita médica especial com as especificidades constantes do diploma regulamentar³ e desde que reúnam as condições e autorizações relativas ao controlo do mercado lícito de estupefacientes e substâncias psicotrópicas.

A utilização de canábis tem assim regras próprias de produção, comercialização e prescrição médica no quadro do regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, sendo uma planta controlada não acessível ao público em geral para cultivo, produção ou utilização e apenas pode vir a ser disponibilizada enquanto substância já preparada ou como medicamento mediante prescrição médica especial.

No regime jurídico relativo aos medicamentos pode ser enquadrada a utilização da canábis ou dos seus constituintes enquanto componente ativo de um medicamento, desde que sejam observadas todas as normas deste quadro legal, não estando, no entanto, dispensada a aplicação do regime previsto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e demais legislação relativa à prescrição e distribuição por grosso de medicamentos contendo esta substância⁴.

Estatuto do Medicamento

No regime jurídico relativo aos medicamentos, o Estatuto do Medicamento aprovado pelo Decreto-Lei n.º 76/2006, alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 3 de setembro, e alterado pela Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto, pode ser enquadrada a utilização da canábis enquanto componente de um medicamento, desde que sejam observadas todas as normas deste quadro legal.

A colocação de um medicamento no mercado depende de uma autorização de introdução no mercado (AIM), que pode ser concedida pelos Estados-membros da União Europeia ou por decisão da Comissão Europeia.

O sistema de concessão e manutenção da AIM de um medicamento pode ter lugar a nível nacional ou, de forma concertada com os outros estados-membros da União Europeia, no âmbito do Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos, observando-se os mesmos

³ Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, diploma regulamentar que estabelece as regras relativas ao controlo do mercado lícito de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, compreendidos nas tabelas I a IV anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.

⁴ artigo 102.º do Estatuto do Medicamento.

requisitos regulamentares e normas técnico-científicas aplicáveis. Seja qual for o processo de autorização, o medicamento é sempre alvo de um processo de avaliação rigoroso, cujo objetivo consiste em determinar a relação risco-benefício, assegurando que o mesmo apresenta qualidade, segurança e eficácia.

Medicamentos autorizados /Designações órfãs

No âmbito do Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos vários medicamentos com compostos da canábida têm ou tiveram AIM.

Os exemplos seguintes são relativos a medicamentos contendo canabinóides sintéticos.

O dronabinol é um análogo sintético do Δ^9 -THC, sendo um agonista dos recetores CB-1. Esteve autorizado em Portugal como estimulante do apetite para doentes com VIH ou sujeitos a quimioterapia.

A nabilona é outro derivado sintético do THC, que foi primeiramente autorizada nos EUA e mais tarde em alguns países europeus. Em Portugal obteve a sua AIM em 1999, que foi revogada em 2005.

Em Portugal, desde 2012, encontra-se autorizado o medicamento Sativex®, cuja composição inclui dois extratos de canábida, estando indicado para o tratamento sintomático da esclerose múltipla. O conjunto destes extratos é também referido nalguns artigos científicos como “Nabiximol”. O medicamento apresenta-se sob a forma de solução para pulverização bucal, sendo que cada pulverização (aproximadamente 100 microlitros) contém 2,7 mg de Δ^9 -THC e 2,5 mg de CBD. Está indicado para a melhoria dos sintomas em doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla, que não responderam de forma adequada a outra medicação antiespástica.

Todos estes medicamentos podem provocar efeitos adversos, designadamente tonturas e sonolência. Com o dronabinol e a nabilona podem ocorrer alucinações, confusão mental, paranoia, hipotensão arterial, depressão, sedação, estados de euforia e disforia. Estes efeitos dependem em geral da dose administrada, sendo reversíveis com a descontinuação da terapêutica, mas esta pode determinar um quadro de abstinência.

No âmbito do Sistema Europeu do Medicamento encontram-se alguns canabinóides a ser estudados para utilização em doenças raras (medicamentos órfãos), tendo sido

reconhecido o seu potencial benefício clínico. À data, vários canabinóides receberam esta designação (Tabela 1).

Tabela 1 - Designações órfãs para derivados de *Cannabis*

Substância Ativa	Condição	Área T	Data designação / Promotor
(6aR, 10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydro-cannabinol-9-carboxylic acid	Esclerose sistémica	Reumatologia	12/01/2017 TMC Pharma Services Ltd, United Kingdom
(6aR,10aR)-3-(1',1'-dimethylheptyl)-delta-8-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid-	Fibrose quística	Pneumologia	14/10/2016 TMC Pharma Services Ltd, United Kingdom
Cannabidivarin	Síndrome de Rett	Neurologia	16/10/2017 GW Pharma Ltd, UK
Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the <i>Cannabis sativa</i> L. plant	Glioma	Oncologia	17/02/2016 GW Pharma Ltd, UK
Cannabidiol	Prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro	Transplante	28/04/2016 Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, UK
Cannabidiol	Prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro	Transplante	29/08/2016 Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, UK
Cannabidiol	Síndrome Dravet	Neurologia	15/10/2014 GW Pharma Ltd, UK
Cannabidiol	Síndrome Lennox-Gastaut	Neurologia	20/03/2017 GW Pharma Ltd, UK
Cannabidiol	Síndrome de West	Neurologia	16/10/2017 GW Pharma Ltd, UK
Cannabidiol	Asfixia perinatal	Neurologia	28/07/2015 GW Pharma Ltd, UK

Fonte informação: EMA (Base de dados de »Designações Órfãs«)

Medicamentos vs Suplementos Alimentares contendo derivados da canábis

Como se apresentou anteriormente, de acordo com a definição de Medicamento prevista no Estatuto do Medicamento há dois aspetos a considerar no enquadramento de um produto como medicamento: i) a forma como se apresenta e ii) a sua função. Um produto é pois um medicamento quando corresponde, pelo menos, a um desses aspetos.

Assim, se um produto é passível de tratar determinadas patologias ou sintomas é considerado um medicamento, devendo, por conseguinte, ser solicitado ao INFARMED, I.P. o respetivo pedido de AIM, para que seja avaliado se o produto cumpre todos os requisitos

legais relativamente às provas/evidências de qualidade, segurança e eficácia e se apresenta uma relação benefício/risco positiva.

De referir ainda que, de acordo com o disposto no n.º 2 do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual, "em caso de dúvida e quando, de acordo com a globalidade das suas características, um determinado produto possa ser abrangido pela definição de medicamento, nos termos do disposto na alínea d) do número anterior, aplicam-se as disposições do presente decreto-lei".

De acordo com o estabelecido no Decreto-Lei n.º 136/2003, de 23 de junho, alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015, de 28 de junho, por definição, Suplementos Alimentares são "os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada (...) que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida".

Aos suplementos alimentares não podem ser atribuídas propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem os mesmos podem fazer referência a essas propriedades.

À data, os derivados da canábica não podem ser utilizados em alimentos, nomeadamente em suplementos alimentares.

Os extratos de *Cannabis sativa* preparados com o objetivo de concentrar o canabidiol são considerados novos alimentos, de acordo com o Regulamento (UE) n.º 2015/2283. Como tal, para serem comercializados, necessitarão de uma avaliação de segurança prévia à sua comercialização.

IV. Utilização de *Cannabis* para fins medicinais

Principais utilizações terapêuticas

Vários canabinóides da *Cannabis sativa* L. têm demonstrado potencialidades terapêuticas em diferentes patologias. Destacam-se as propriedades neurológicas, ansiolíticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias e antiepiléticas.

A adoção terapêutica dos canabinóides sobressai atualmente na dor associada à esclerose múltipla, mas também no aumento de peso em doentes com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), no controlo de distúrbios do sono e em possíveis aplicações na doença de Alzheimer. Adicionalmente, parecem ser compostos promissores no tratamento da dor em oncologia, existindo várias publicações relativas a este tema.

De acordo com a revisão de conjunto realizada por Zaami *et al.* (2018), existem vários estudos clínicos relativos à canábis. Em conjunto, os dados mostram uma eficácia moderada dos canabinóides na dor crónica e na espasticidade e uma menor eficácia em todas as outras situações.

Em alguns países europeus, nomeadamente a Holanda, República Checa, Alemanha, Dinamarca, Croácia, Itália e Eslovénia, é permitida a utilização de *Cannabis* sob a forma de fórmula magistral (medicamento manipulado) num quadro regulamentar específico, em que é controlado todo o processo de cultivo, manipulação e dispensa para as seguintes indicações terapêuticas:

- Espasticidade associada à esclerose múltipla;
- Náuseas, vómitos e estimulação do apetite em doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou infetados pelo VIH;
- Dor crónica intratável (p.e. associada a doenças oncológicas);
- Síndrome de Gilles de la Tourette;
- Glaucoma.

Potenciais perigos / condicionantes da utilização de *Cannabis* para fins medicinais (contaminantes, variabilidade, via e método de administração, risco de adição)

Contaminantes

Durante todo o processo de produção, desde o cultivo até à embalagem, as plantas podem estar expostas a vários tipos de contaminantes, nomeadamente químicos e microbiológicos.

O grau de contaminação pode ser minimizado se as plantas para fins medicinais forem produzidas de acordo com “Boas Práticas de Cultivo e Colheita para Matérias-Primas de Origem Vegetal” [*Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Starting Materials (GACP)*, EMEA/HMPC/246816/2005; *WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants*].

Certos metais pesados como o chumbo, o cádmio e o mercúrio podem ser encontrados na *Cannabis*, os quais, ao serem absorvidos, podem acumular-se em vários locais do organismo humano, sendo a sua eliminação lenta e difícil. Adicionalmente, a planta pode estar também contaminada com arsénio, nitratos e nitritos, com origem em solos contaminados, utilização de águas contaminadas ou uso de fertilizantes de baixa qualidade. A ingestão de teores elevados de nitratos pode ser prejudicial ao organismo humano, pois podem ser transformados em nitritos, os quais, após combinação com certas aminas orgânicas, podem originar nitrosaminas, que são substâncias carcinogénicas.

A planta *Cannabis*, ao contrário do que sucede com outras plantas, é resistente a estes compostos, o que, aliado ao seu crescimento rápido, levou à sua utilização para “fitorremediação”, técnica que consiste em cultivar plantas em solos contaminados para que estas absorvam os metais pesados e outros contaminantes, levando assim à descontaminação do solo. O tratamento posterior destes vegetais permite a eliminação controlada dos contaminantes (Ahmad *et al.*, 2016, Linger *et al.*, 2002, Kumar *et al.*, 2017).

Existem ainda compostos orgânicos contaminantes, designadamente endotoxinas e micotoxinas produzidas por bactérias e fungos, respetivamente.

Os contaminantes biológicos são bactérias, fungos filamentosos e leveduras, que podem ser encontrados quer na planta quer no produto final.

Durante o cultivo, as plantas podem ser contaminadas e permitir o desenvolvimento de vários organismos patogénicos para os vegetais, principalmente fungos. Ainda que estes não sejam patogénicos para os seres humanos podem, ainda assim, provocar reações alérgicas devido à sua inalação ou à inalação dos seus esporos. A “canabinose” é uma doença específica dos trabalhadores de fibras de cânhamo, que inalam partículas suspensas no ar. Nos Estados Unidos da América foi realizado um estudo com o objetivo de identificar os tipos de microrganismos presentes no ar de locais de cultivo interior de *Cannabis* (Martyntny *et al.*, 2013). Os resultados demonstraram a existência de esporos de

um fungo do género *Penicillium*, cujos níveis eram até 100 vezes superiores aos encontrados nos cultivos exteriores. Os autores verificaram ainda que a manipulação das plantas, durante as operações de colheita e secagem, provocava libertação de esporos, sendo que estes podiam atingir uma concentração de 500.000 por metro quadrado.

Existem ainda evidências de que é comum a contaminação da canábis por fungos produtores de micotoxinas (entre os quais *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Cladosporium*, *Chyso sporium* e *Acremonium*), compostos estes que são muito relevantes do ponto de vista toxicológico (Darini *et al.*, 2003).

Variabilidade

Os teores dos constituintes de uma planta são variáveis e, em geral, dependem dos fatores edafo-climáticos, como o tipo de solo e de clima.

Ainda assim, muitas vezes, incluindo no caso da canábis, prefere-se a utilização de preparações vegetais, com todos os problemas inerentes à sua variabilidade e necessidade de padronização, do que a utilização de fármacos puros obtidos por extracção ou por síntese química, por ser reportada uma maior eficácia das preparações vegetais, bem como a existência de um menor número de efeitos adversos (McPartland e Russo, 2003, Scott *et al.*, 2014). Para obviar o problema, algumas empresas desenvolveram variedades de canábis com uma composição padronizada de princípios ativos, tendo sido possível demonstrar a estabilidade das preparações obtidas com estas variedades. Com a utilização destas (ou de outras) variedades com teores padronizados de THC e CBD e a verificação dos teores por métodos analíticos reconhecidos e validados é possível estabelecer a quantidade de preparação que deve ser administrada para se conseguir uma dose efetiva.

Via e modo de administração

A via e o modo de administração de qualquer substância ativa são aspetos relevantes para a obtenção do efeito terapêutico desejado. No caso das preparações contendo canábis vegetal, as vias de administração utilizadas são normalmente a via oral, a via pulmonar (por inalação) e a via cutânea.

A utilização da via oral origina efeitos lentos mas mais duradouros. No entanto, a forma de obtenção da preparação (por exemplo, uma infusão), nomeadamente a temperatura da água e os tempos de aquecimento e de arrefecimento, pode influenciar a concentração de THC e CBD no produto final.

A via cutânea privilegia um efeito local e, na maioria dos casos, não conduz a efeitos ao nível do sistema nervoso central, pois não permite a absorção dos componentes ativos da canábis para a corrente sanguínea.

Através da inalação obtém-se um efeito rápido, já que ocorre uma absorção muito rápida dos constituintes ativos nos pulmões. As temperaturas elevadas usadas para a vaporização favorecem a extração dos princípios ativos, mas, sendo inferiores à temperatura de combustão, não originam os constituintes tóxicos resultantes da combustão, que se formariam caso as preparações fossem fumadas.

Risco de adição

Entende-se como substância psicoativa toda e qualquer substância que modifique a percepção, o estado de consciência, o humor ou o sentimento de quem a utiliza. Segundo a Organização Mundial da Saúde, as substâncias psicoativas podem ser classificadas como sedativas (diminuem a atividade do sistema nervoso central), estimulantes (aumentam a atividade e estimulam o funcionamento do cérebro) e perturbadoras (modificam a atividade cerebral, alterando a maneira de ver e sentir tudo o que rodeia a pessoa, já que o cérebro passa a funcionar de forma desordenada, promovendo delírios e alucinações).

Tais alterações subjetivas da consciência e do humor podem ser fonte de prazer (por exemplo, euforia) ou servir para criar uma melhoria nos sentidos e estados já experimentados naturalmente (por exemplo, aumento da concentração) ou uma mudança na perspectiva mental, podendo aumentar também a criatividade.

São estes efeitos das substâncias psicoativas que podem levar ao uso recorrente das mesmas, o que pode originar dependência física ou psicológica, promovendo um ciclo progressivamente mais difícil de ser interrompido.

Como já se referiu, a *Cannabis* é provavelmente a planta mais conhecida e controversa a nível mundial, pois embora apresente certas propriedades terapêuticas (Small, 2015) é considerada historicamente a droga ilícita, sob controlo internacional, mais consumida no mundo (UNODC, 2016; WHO, 2016). Nestas circunstâncias, o risco de desenvolvimento de adição deve ser sempre considerado (Sumanasekera e Spio, 2016).

De fato, o consumo frequente e de alto risco de canábis é um dos padrões de consumo que integra o indicador-chave de consumo de alto risco de drogas (também designado por

consumo problemático de drogas) do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (SICAD, 2017).

Seja a nível europeu, seja a nível nacional, a estimativa da dimensão deste consumo mais intensivo, bem como a sua caracterização, têm como principal orientação a aproximação das políticas e das respostas às necessidades das pessoas, designadamente no que respeita à prevenção do desenvolvimento de padrões de consumo mais intensivo, redução de riscos associados a este consumo, tratamento da dependência e minimização de danos.

O referido indicador tem, pois, como propósito contribuir para um maior conhecimento da dimensão e características de padrões de consumo de drogas que envolvem um maior risco para o consumidor quanto a consequências negativas do consumo.

V. Dos Projetos de Lei

O projeto de Lei n.º 726/XIII/3.^a

O projeto de Lei n.º 726/XIII/3.^a, que regula a utilização da Planta, substâncias e Preparações de Canábis para fins Medicinais, apresentado pelo Grupo Parlamentar do Bloco de Esquerda, tem por objeto estabelecer que o consumo, aquisição, detenção e cultivo para consumo próprio de plantas, substâncias e preparações de canábis para fins medicinais não constituam ilícito contraordenacional nem criminal, clarificando o quadro legal para a prescrição, dispensa e cultivo de canábis para fins medicinais, designadamente mediante o auto-cultivo.

São fundamentos para a apresentação da referido projeto de Lei, de acordo com a exposição de motivos, o facto de existir evidência científica que atesta a eficácia da canábis na terapêutica em diversas sintomatologias, tais como no tratamento da dor, diminuição da náusea e vómitos associados à quimioterapia e estimulação do apetite, bem como no caso de patologias como a doença de Alzheimer, a esclerose lateral amiotrófica, o glaucoma, a diabetes, os distúrbios alimentares, a distonia, a epilepsia, a epilepsia infantil, a fibromialgia, os distúrbios gastrointestinais, os gliomas, na hepatite C, no VIH, a doença de Huntington, a incontinência, na esclerose múltipla, na osteoporose, na doença de Parkinson, no *stress* pós-traumático, na artrite reumatoide, na apneia do sono e no síndrome de Tourette, bem como entre outras, inclusive na área oncológica.

É também apresentado como argumento que a utilização de canábis em determinados quadros sintomatológicos tem mostrado vantagens e que, ao contrário do que já acontece em inúmeros países, onde há a possibilidade do auto-cultivo, Portugal continua a impedir o acesso, mesmo que para fins estritamente medicinais.

Com este projeto de Lei, os seus promotores entendem que se vai passar a proporcionar o acesso a produtos com valor medicinal cientificamente comprovados e que podem melhorar a qualidade de vida de doentes e intervir de forma benéfica em diversos quadros sintomatológicos.

Em concreto, de acordo com o referido projeto de diploma:

- A prescrição da planta, substância e preparação de canábis é feita mediante receita médica especial, devendo constar da mesma qual a planta, substância ou preparação a ser dispensada, bem como a via e modo de administração, a quantidade e a posologia⁵;
- A planta, substância e preparações de *Cannabis* são dispensadas em farmácia mediante apresentação de receita médica⁶;
- Qualquer pessoa que seja detentora de receita médica pode deter e transportar canábis desde que para consumo próprio, dentro dos limites e quantidades definidos na lei que são 30 vezes a dose diária prescrita pelo médico e constante da receita médica especial no caso de transporte de flores secas de canábis e desde que não exceda a quantidade prescrita na receita⁷;
- Qualquer pessoa desde que tenha idade igual ou superior a 18 anos e não se encontre interdito ou inabilitado por anomalia psíquica e seja detentor de receita médica especial pode requerer autorização ao Ministério da Saúde (em termos a regulamentar) para o cultivo de canábis desde que para consumo próprio e dentro dos limites e quantidades definidos na lei e que são de 1 g/dia prescrito que equivale a 5 plantas em interior ou a 2 plantas em exterior, sendo que estes limites são reduzidos para 4 plantas em interior e 1 planta em exterior caso o titular da autorização de cultivo opte pelos 2 métodos de produção⁸;

⁵ art.º 3.º do Projeto de Lei.

⁶ art.º 4.º do Projeto de Lei.

⁷ n.ºs 1,2 e 3 do art.º 5.º do Projeto de Lei.

⁸ n.ºs 1,2 , 4 e 6 do art.º 5.º e 2.º do art.º 7.º do Projeto de Lei.

- O titular da autorização para auto-cultivo não pode vender ou transacionar a planta, substâncias ou preparações canábicas⁹;
- Compete ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. regular e supervisionar as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico, comércio por grosso, distribuição às farmácias, importação e exportação, trânsito, aquisição, venda, entrega e detenção de plantas, substâncias e preparações de canábicas destinadas a uso humano com fins medicinais¹⁰.

O projeto de Lei n.º 727/XIII/3.ª

O Projeto de Lei n.º 727/XIII/3.ª, pela admissibilidade de utilização de canábicas para fins medicinais, apresentado pela Representação Parlamentar do PAN Pessoas Animais e Natureza, tem por objeto estabelecer a possibilidade de plantação, aquisição e consumo da planta de canábicas para fins medicinais e os requisitos para o efeito.

São fundamentos para a apresentação do referido projeto de Lei, tal como constam da exposição de motivos do mesmo, razões que se prendem com as conclusões de vários estudos científicos que referem que a utilização dos canabinóides oferece benefícios aos pacientes com reduzida probabilidade de cura, como o síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), portadores de doenças neurológicas, como esclerose lateral amiotrófica, cancro em fase terminal, ajuda a evitar vômitos nos pacientes submetidos a sessões de quimioterapia, reduz a pressão ocular, ajudando a sintomatologia relativa a glaucoma, estimula o apetite, entre outras coisas.

Fundamenta-se também no fato de, segundo os seus promotores, a experiência de outros países ter demonstrado a importância da admissibilidade de uso de canábicas para fins medicinais, designadamente através do auto-cultivo, existindo várias evidências quanto aos benefícios que o consumo de canábicas pode ter no âmbito medicinal que aconselham que o seu consumo, bem como o auto-cultivo, possa ser permitido e regulado.

Em concreto, de acordo com este projeto de diploma:

- A prescrição do uso de canábicas para fins medicinais é feita mediante receita médica especial, devendo constar da mesma qual a identificação da planta, substância ou

⁹ n.º 7 do artigo 5.º do Projeto de Lei.

¹⁰ artigo 7.º do Projeto de Lei.

preparação a ser consumida assim como a via e modo de administração, a quantidade e a posologia¹¹;

- A planta canábica nas suas várias formas é comercializada na farmácia mediante apresentação de receita médica¹²;
- O paciente tem direito a deter, transportar e cultivar para seu único e exclusivo consumo desde que atendendo aos limites de quantidade definidos pela lei e pela receita médica¹³;
- Qualquer cidadão de nacionalidade portuguesa ou com autorização de residência, desde que tenha idade igual ou superior a 18 anos, ou no caso de menor de idade representado pelos seus progenitores ou quem exerça responsabilidade parental e que não tenha cumprido pena de prisão efetiva por tráfico de estupefacientes e seja detentor de receita médica para consumo de canábica para fins medicinais, pode solicitar junto da Direção Geral de Saúde autorização para cultivo de canábica¹⁴;
- O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. é a entidade responsável por regular e supervisionar as atividades de cultivo, produção, extração e fabrico comercial, comércio por grosso, distribuição às farmácias, importação e exportação, trânsito, aquisição, venda de canábica com fins medicinais, mas à Direcção-Geral da Saúde são atribuídas competências em matéria de fiscalização e em conjunto com os órgão de polícia criminal é atribuída a instrução dos processos de contra-ordenação.¹⁵

Dos Projetos de Lei em geral

Embora com algumas diferenças pontuais ambos os projetos de Lei, como se pode constatar, pretendem que o consumo, aquisição, detenção e cultivo para consumo próprio de plantas, substâncias e preparações de *Cannabis* para fins medicinais passe a ser permitido, designadamente no que se refere ao auto-cultivo.

¹¹ art.º 3.º do Projeto de Lei.

¹² art.º 4.º do Projeto de Lei.

¹³ O n.º 1 do art.º 5.º do Projeto de Lei prevê este direito e remete para as quantidades previstas na própria lei sendo que nessa matéria o projeto é completamente omissivo.

¹⁴ artigo 6.º do projeto de Lei.

¹⁵ artigos, 7.º 8.º e 9.º do projeto de Lei.

De um modo geral, ambos os projetos preveem a licitude (sendo mesmo configurado no projeto de Lei n.º 727/XIII/3.^a como um direito) da detenção, transporte e cultivo para fins medicinais e para consumo próprio da planta canábica, mediante prescrição médica.

Ambos os projetos preveem que a planta, substâncias e preparações para fins medicinais são dispensadas em farmácia.

Não se vislumbra, contudo, em ambos os projetos, como se articula o regime de dispensa da planta em farmácia com o regime do auto-cultivo e qual será o regime aplicável à farmácia no que se refere à comercialização da planta e suas substâncias e preparações, atendendo ao disposto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro¹⁶.

Ambos os projetos abordam de modo superficial a matéria do controlo e fiscalização previstos na lei, designadamente não salvaguardando devidamente a dimensão de alguns riscos para a saúde pública, com a adequada tipificação do regime sancionatório aplicável, realçando-se no projeto de projeto de Lei n.º 727/XIII/3.^a falta de clareza e desarticulação na atribuição de competências em matéria de fiscalização das várias entidades intervenientes.

Ambos os projetos estabelecem que a detenção, transporte e cultivo da canábica é sujeita a limites definidos na própria lei mas o projeto de Lei n.º 727/XIII/3.^a não os identifica.

Com ligeiras *nuances*, os dois projetos apenas limitam o auto-cultivo a menores de 18 anos às situações de interdição ou inabilitação por anomalia psíquica, no caso do projeto de Lei n.º 726/XIII/3.^o, e às situações de cumprimento de pena de prisão efetiva por tráfico de estupefacientes, no caso do projeto de Lei n.º 727/XIII/3.^o, não se entendendo que estejam devidamente densificadas e asseguradas, atento aos riscos inerentes, as situações em que pode haver lugar a auto-cultivo.

¹⁶ De acordo com o regime previsto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro o cultivo, a produção, o fabrico, o emprego, o comércio, a distribuição, a importação, a exportação, o trânsito, o transporte, a detenção por qualquer título e o uso de plantas, substâncias e preparações onde se inclui a canábica estão sujeitas ao regime previsto neste diploma, que se afigura não ser derogado por este projeto relativamente à distribuição, comercialização e cultivo para outros fins que não consumo do próprio.

VI. Conclusão

A *Cannabis* é uma das plantas mais antigas, existindo evidências do seu uso com mais de 12.000 anos na Ásia Central e sendo frequentemente referenciada a finalidade histórica da sua utilização para fins medicinais.

Atualmente, discute-se o objetivo de permitir o acesso a alternativas terapêuticas a doentes que sofrem de doenças debilitantes, muitas vezes crónicas e para as quais não existem tratamentos efetivos. No caso da canábida, tendo em conta que é a droga ilícita mais consumida no mundo, é imperioso ter em consideração o seu potencial impacto na saúde pública, já que é uma droga de abuso que comprovadamente conduz à adição.

A utilização de plantas na terapêutica é frequentemente considerada pelos utilizadores como sendo isenta de riscos para a saúde pública, por se tratar de produtos naturais, o que, em muitas situações, constitui um raciocínio erróneo e que comporta perigos. No caso específico da canábida, importa sublinhar que natural não pode ser, de forma alguma, confundido com inócuo. Com efeito, está cientificamente comprovado que a utilização da planta *Cannabis sativa L.* acarreta riscos, que, na população a que se destina, de doentes enfraquecidos/debilitados, seja pela doença, seja pelos tratamentos a que são submetidos, não são negligenciáveis.

Importa considerar que, por todas estas razões, países como a Holanda, que já tiveram legislação liberal, são agora mais restritivos.

Forçosamente, a utilização para fins terapêuticos de qualquer preparação obtida a partir da planta *Cannabis sativa L.* ou a utilização da própria planta implicam a realização sistemática de controlos rigorosos, em laboratórios certificados, tendo em vista minimizar os riscos inerentes aos produtos, em particular no que respeita aos teores em constituintes ativos e à ausência de contaminantes. Além disso, é imprescindível garantir a uniformidade de dosagem dos produtos, de modo a assegurar uniformidade e reprodutibilidade das doses administradas aos doentes.

Nenhum destes desideratos é passível de ser atingido num contexto de auto-cultivo da *Cannabis sativa L.* para consumo próprio.

Entende-se assim ser da maior importância a existência de um quadro jurídico seguro, com requisitos específicos para a utilização da *Cannabis sativa L.* para uso medicinal,

garantindo que os benefícios da sua utilização superam os riscos inerentes e garantindo também a proteção da saúde pública e dos cidadãos e assegurando um adequado e eficaz quadro normativo, com medidas de controlo e fiscalização. Não se verifica, contudo, que estes aspetos estejam assegurados nos projetos de lei sujeitos a parecer do CNECV.

A utilização da canábis em Portugal tem como quadro normativo aplicável o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos previsto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e demais legislação regulamentar que enquadra os termos e condições em que é lícito o cultivo, a produção, o fabrico, o emprego, o comércio, a distribuição, a importação, a exportação da canábis, enquanto substância psicotrópica, sujeitando aos condicionamentos e autorizações por parte do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., dentro dos limites estritos das necessidades do País e dando prevalência aos interesses de ordem médica, médico-veterinária, científica e didática.

Em Portugal, encontra-se autorizado um medicamento indicado para o tratamento sintomático da esclerose múltipla, em cuja composição se encontram presentes extratos de canábis.

Na União Europeia e no resto do mundo existem vários medicamentos disponíveis contendo canabinóides, existindo em Portugal mecanismos legais que possibilitam a utilização de medicamentos no país sem a respetiva AIM sempre que esteja em causa situação de imprescindibilidade terapêutica.

Em suma, o auto-cultivo de *Cannabis sativa* L. para fins terapêuticos não é eticamente aceitável, uma vez que comporta riscos graves para a saúde pública. Acresce o facto de existirem no mercado medicamentos contendo componentes ativos da canábis com indicações terapêuticas precisas.

Para além do medicamento Sativex comercializado em Portugal, que pode ser prescrito sempre que necessário, os doentes portugueses podem também aceder a qualquer outro medicamento comercializado em qualquer parte do mundo, através de mecanismos regulamentares próprios que os seus médicos assistentes podem desencadear sempre que considerem necessário. Importa ainda realçar o facto de vários medicamentos contendo

canabinóides serem atualmente alvo de estudos para utilização em doenças raras, tendo sido reconhecido pela Agência Europeia do Medicamento o seu potencial benefício clínico.

Além disso, de acordo com o quadro legislativo e regulamentar do Medicamento, em vigor na União Europeia e, por conseguinte, também em Portugal, é possível as empresas farmacêuticas submeterem quer à Agência Europeia do Medicamento, quer às agências dos diferentes Estados-membros, incluindo, portanto, o INFARMED, I.P., pedidos de AIM, visando a comercialização de novos medicamentos contendo canabinóines, desde que demonstrem devidamente a sua qualidade, segurança e eficácia.

Bibliografia

AHMAD, R., Tehsin, Z., Malik, S. T., Asad, S. A., Shahzad, M., Bilal, M., Shah, M. M., Khan, S. A. 2016. Phytoremediation Potential of Hemp (*Cannabis sativa* L.): Identification and Characterization of Heavy Metals Responsive Genes. *Clean – Soil, Air, Water* 2016, 44 (2), 195–201.

CASTROVIEJO, S., Aedo, C., Cirujano, S., Laínz, M., Montserrat, P., Morales, R., Muñoz Garmendia, F., Navarro, C., Paiva, J. & Soriano, C. (eds.). 2006. *Flora iberica* 3, 2ª Ed. Real Jardín Botánico, CSIC, Madrid. p. 257-261.

COSTA, L. *et al.* 2016. Cannabinoid-induced autophagy: protective or death role? *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. Vol. 122, p. 1-10.

DARINI, M., Soares, M. M. S. R., Cazenave, S. O. S. 2003. Isolamento e identificação de fungos filamentosos a partir de *Cannabis sativa* L. *Retel-Revista de Toxicologia in Linea*,

ELSOHLY, M. A. (Ed). *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa: Humana Press Inc., 2007.

ELSOHLY, M. A. e Slade, D. 2005. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. Dec 22; 78(5): 539-548.

EMCDDA, 2004. *An Overview of Cannabis Potency in Europe*.

FONSECA, B. M. *et al.* 2013. Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. Vol. 102, p. 13-30.

GOULD, J. 2015. The cannabis crop. *Nature*, 525, S2–S3 (23 September 2015).

HAND, A., Alexia, B., Kerrigan, P., Samuel, P., Friedelberg, J. 2016. History of medical cannabis. *J Pain Manage* 2016; 9(4):387-394

JAYESH, R. *et al.* 2016. Medical Marijuana Patient Counseling Points for Healthcare Professionals Based on Trends in the Medical Uses, Efficacy, and Adverse Effects of Cannabis-Based Pharmaceutical Drugs. *Research in Social & Administrative Pharmacy*. Vol. 12, 2, p. 638-654.

KRAMER, J. 2015. Medical Marijuana for Cancer. CA: *Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 65, 2, p. 109-122.

KUMAR, S., Singh, R., Kumar, V., Rani, A., Jain, R. 2017. Cannabis sativa: A Plant Suitable for Phytoremediation and Bioenergy Production. 269-285. *In: Bauddh K., Singh B., Korstad J. (eds), Phytoremediation Potential of Bioenergy Plants*. Springer, Singapore.

LINGER, P., Müssig, J., Fischer, H., Kobert, J. 2002. Industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) growing on heavy metal contaminated soil: fibre quality and phytoremediation potential. *Industrial Crops and Products*, Vol 16, Is 1, 2002, pp 33-42.

MARTYNY, J. W., Serrano, K. A., Schaeffer, J. W., Van Dyke, M. V. 2013. Potential Exposures Associated with Indoor Marijuana Growing Operations. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 10:11, 622-639.

MATOS, R. L. A., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C. C., Affonso, R. S. 2017. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual Quim.*, 9 (2), 786-814.

MCPARTLAND, J. M., Russo, E. B. 2003. Cannabis is more than simply 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 165, p. 431-432.

MERLIN, M. D. 2003. Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the old world. *Economic Botany*, V 57, Is 3, pp 295-323.

MURNION, B. 2015. Medicinal cannabis. *Australian Prescriber*. Vol. 38, 6, p. 212-215.

NIKAN, M. NABAVI, A. M. MANAYI, A. 2016. Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. *Life Sciences*. Vol. 146 p. 124-130.

PAIN, S. 2015. A Potted History. *Nature*, 525, S10–S11 (23 September 2015).

SCOTT, K. S., Kacinko, S. L., Presley, B. C., Logan, B. K., Gurney, S. M. R. 2014. Pharmacology toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci. Rev.* 26, p. 53–78.

SICAD, 2017. Consumo frequente/de alto risco de cannabis – Sumário.

SMALL, E., Cronquist, A. 1976. A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis. *Taxon*, v. 25, n. 4, p. 405-435.

SMALL, E. 2015. Evolution and Classification of *Cannabis sativa* (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *Botanical Review*, v. 81, p. 189-294, 2015.

SUMANASEKERA, W. K., Spio, K. 2016. Cannabis (Marijuana): Psychoactive Properties, Addiction, Therapeutic Uses, and Toxicity. *J Addict Behav Ther Rehabil* 5:2 Available from: [https://www.researchgate.net/publication/313876385 Cannabis Marijuana Psychoactive Properties Addiction Therapeutic Uses and Toxicity](https://www.researchgate.net/publication/313876385_Cannabis_Marijuana_Psychoactive_Properties_Addiction_Therapeutic_Uses_and_Toxicity) [accessed Mar 16 2018].

The Plant List, <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=cannabis>, consultado em 08/03/2018.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. 2009. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. MANUAL FOR USE BY NATIONAL DRUG ANALYSIS LABORATORIES. Nova York: United Nations Publication, Sales No. E.09.XI.15.

ZAAMI, S., Di Luca, A., Di Luca, N. M., Montanari Vergallo, G. 2018. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 22(4):1161-1167.