

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Canábis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas

Medicinal Cannabis in Clinical Neurology: A Cloud of Uncertainty

Diogo Reis Carneiro^{1*}, Ana Sofia Morgadinho¹

¹Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019.

Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Review Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, July-September · October-December 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Canábis;
Canabinóides;
Marijuana Medicinal;
Neurologia.

Keywords:

Cannabinoids;
Cannabis;
Medical Marijuana;
Neurology.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Diogo Reis Carneiro
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto,
3000-075 Coimbra, Portugal
diogoreiscarneiro@gmail.com

Recebido / Received: 2019-09-17

Aceite / Accepted: 2019-10-20

Publicado / Published: 2019-11-12

Resumo

A utilização de derivados da planta canábica na Medicina é histórica, nas mais diversas patologias. O renovado interesse científico na sua utilização clínica, com aumento da investigação, aliado à progressiva aceitação destes medicamentos por parte da comunidade médica tem permitido a aprovação da canábica edicinal (CM) em algumas patologias.

Este artigo pretende rever o estado da arte relativo à utilização da CM na Neurologia clínica, dando relevo a aspectos farmacológicos, formulações utilizadas, indicações terapêuticas, complicações e enquadramento legal em Portugal.

No âmbito da Neurologia clínica, existem indicações para a CM já aprovadas pelo INFARMED em Portugal (crises epiléticas refractárias das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, espasticidade associada a esclerose múltipla e a lesões medulares, dor neuropática e sintomas da síndrome de Gilles de la Tourette) e várias em investigação (doenças neuromusculares, doenças do movimento, demências, cefaleias crónicas).

A utilização da CM tem evidência consistente nas síndromes epiléticas refractárias da infância (Dravet e Lennox-Gastaut) e na espasticidade associada à esclerose múltipla. Na dor neuropática e nos sintomas da síndrome de Gilles de la Tourette a CM médica foi aprovada em Portugal, embora com evidência menos relevante para a utilização. A continuação da investigação nesta área é, assim, premente, seja nas patologias para as quais a CM foi aprovada, seja em potenciais indicações, incluindo-se nestas algumas doenças neurodegenerativas.

Abstract

The use of cannabis-derived products in Medicine is historical, in a variety of diseases. The renewed scientific interest in its clinical usage, alongside with an increased research and a progressive acceptance of these drugs by the medical community has allowed the approval of medical cannabis (MC) for some diseases.

The purpose of this article is to review the state of the art related to the clinical use of MC in Neurology, describing its pharmacological properties, therapeutic indications or utilizations and the legal framework.

In what concerns clinical Neurology, INFARMED has already approved some therapeutic indications for MC in Portugal (refractory epileptic seizures in Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, multiple sclerosis and medullary lesions-related spastic-

ity, neuropathic pain and symptoms of Gilles de la Tourette syndrome), and several others are under investigation (neuromuscular disorders, movement disorders, dementia, chronic headache).

The use of MC has consistent evidence in the refractory epileptic syndromes of the infancy (Dravet and Lennox-Gastaut) and in multiple sclerosis-related spasticity. In neuropathic pain and in symptoms of Gilles de la Tourette Syndrome, MC has been approved in Portugal, although with less relevant evidence regarding its usage. Further research in this field is hence pressing, both in relation to diseases for which MC has already been approved, as well as to other potential therapeutic indications, including neurodegenerative diseases.

Introdução

Os benefícios dos derivados da planta *cannabis sativa* (*C. sativa*) ultrapassam amplamente o cariz recreativo a eles habitualmente associados.¹ Desde há vários séculos, a *C. sativa* é utilizada na prática médica como sedativo, antiemético ou analgésico.^{2,3} Mais recentemente foi descoberta a existência de um sistema endocanabinóide humano (SEH), constituído por receptores específicos - CBI (que predomina no sistema nervoso central, SNC) e CB2 (que predomina no sistema imunitário), ligandos endógenos (endocanabinóides) e enzimas metabólicas.⁴ A activação dos receptores CBI (receptores acoplados à proteína G) dá-se por regulação retrógrada através dos endocanabinóides, com consequente modulação da libertação de neurotransmissores.⁵ Este mecanismo inclui a transmissão glutamatérgica, dopaminérgica e GABAérgica, interferindo em processos fisiológicos como a sinalização e controlo da dor, memória de trabalho e sua consolidação, ciclos sono-vigília e regulação do apetite.⁶ Recentemente, fruto do investimento científico e crescente enquadramento legal em vários países, tem crescido a evidência necessária para a implementação de tratamentos à base de canábis medicinal (CM).⁷

Na Neurologia, o tratamento sintomático de síndromes epilépticas (SE) de difícil controlo (nomeadamente os síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut) e da espasticidade relacionada com a esclerose múltipla (EM) e lesões medulares são as indicações mais fortemente consubstanciadas em evidência científica.⁶

Este artigo pretende rever o estado da arte relativo à utilização da CM na Neurologia clínica, dando relevo a aspectos farmacológicos, formulações utilizadas, indicações terapêuticas (indicações aprovadas em Portugal e utilizações potenciais, ainda em estudo), efeitos adversos (EA) e enquadramento legal em Portugal.

Aspectos Farmacológicos e Formulações Utilizadas

A planta canábis possui diversos compostos (fitocanabinóides) com características distintas. Os mais conhecidos e com utilização clínica são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC; principal constituinte psicoactivo) e o canabidiol (CBD), que podem ou não ser utilizados em combinação. São moléculas lipofílicas, de baixa solubilidade em água, implicando a utilização de excipientes gordurosos nas formulações terapêuticas. Na forma oral têm uma biodisponibilidade baixa (cerca de 20%), melhorada quando tomado com alimentos e de forma crónica. A absorção e eliminação são bastante variáveis e a metabolização é predominantemente hepática.^{8,9} O CBD é metabolizado por enzimas do citocromo P450, o que predispõe a interações com outros fármacos, nomeadamente antiepilépticos.¹⁰

Para além dos medicamentos à base de canábis, que têm como constituintes activos diversos canabinóides e cumprem as normas europeias que regulamentam o medicamento, existem outros produtos de CM produzido em condições controladas, que incluem uma variedade de compostos derivados da *C. sativa* e diferentes vias de administração. As formulações de CM potencialmente aplicadas às indicações aprovadas pelo INFAR-MED encontram-se na Tabela 1.

Utilizações na Neurologia

As indicações aprovadas ou com utilização potencial no tratamento de doenças neurológicas com CM encontram-se resumidas na Tabela 2.

I - Epilepsia

A utilização de CM na epilepsia dirige-se a formas resistentes às terapêuticas convencionais e em particular

Tabela 1. Medicamentos com canabinóides e outros compostos com canábis medicinal (CM): marcas registadas e respetivas designações comuns

Designação comum	Nome Comercial	Componentes	Via de administração	Indicações
Nabiximols*	Sativex®	Δ^9 -THC:CBD (1:1)	Spray oral	Espasticidade na EM, dor oncológica
Nabilona	Cesamet®	Δ^9 -THC	Oral	Náuseas e vômitos associados a QT
Dronabinol	Syndros®; Marinol®	Δ^9 -THC	Oral	Náuseas e vômitos associados a QT, estimulante do apetite em doentes com SIDA
Canabidiol	Epidiolex®	CBD	Oral	Epilepsia
Outras formulações de CM	Não se aplica	Diversos canabinóides	Inalada, oral, tópica	Potencialmente todas as indicações aprovadas pelo Infarmed

Δ^9 -THC=Delta-9-tetrahydrocannabinol; CBD=canabidiol; EM=esclerose múltipla; QT=quimioterapia; SIDA=síndrome da imunodeficiência adquirida

* Único actualmente comercializado em Portugal

Tabela 2. Indicações para tratamento com canábis medicinal na neurologia

Aprovadas pelo Infarmed	Utilizações em estudo
Epilepsia (S.Dravet e S.Lennox-Gastaut)	Espasticidade doenças neuromusculares
Espasticidade na esclerose múltipla ou lesões medulares	Doenças do movimento (hipercinéticas)
Dor crónica (dor neuropática e neuralgias)	Perturbações cognitivas (demências)
Síndrome de Gilles de la Tourette	Cefaleias crónicas

aos SE severos da infância. A síndrome de Dravet (SD) e síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) reúnem a maior parte da evidência actual e são as duas indicações regulamentares para a utilização da CM na epilepsia, em Portugal.¹¹ Embora o mecanismo de acção antiepiléptica da CM, e em particular do CBD, não esteja completamente esclarecido, este efeito não parece estar relacionado com a modulação dos receptores endocanabinóides CB1 e CB2. Supõe-se estarem em causa receptores de canais de potássio (VGCC), serotoninérgicos (5-HT1A e 5-HT2A), vanilóides (TRPV1), A1 e A2 de adenosina e o receptor endocanabinóide GPR55.⁸ Apesar da eficácia e segurança demonstradas pelos estudos clínicos realizados com CBD na epilepsia resistente e desta ser uma das indicações já aprovadas pelo INFARMED, o medicamento à base de CBD (Epidiolex®), não está, ainda, disponível no mercado nacional. Apresentam-se os estudos clínicos que fundamentaram a aprovação pelas autoridades reguladoras europeia e americana.

Síndrome de Dravet

A SD é uma encefalopatia epiléptica genética rara,

resultante da mutação do gene *SCN1A*. Está associada a crises refractárias e elevada taxa de morte súbita. A eficácia do CBD foi demonstrada num ensaio clínico randomizado (ECR), em dupla ocultação, realizado em 120 crianças e adolescentes (entre os 2 e os 18 anos de idade) com SD resistente à terapêutica convencional (4 ou mais crises convulsivas por mês).¹² Associou-se CBD na dose única de 20 mg/kg/dia (solução oral purificada de CBD de 100 mg/mL, administração bidiária, titulada) ou placebo à terapêutica habitual dos doentes. Ao longo de 24 semanas verificou-se uma diminuição considerável no número das crises convulsivas nos doentes tratados com CBD em relação aos controlos (12,4 crises para 5,9 por mês *versus* 14,9 crises para 14,1 por mês).

Síndrome de Lennox-Gastaut

A SLG é uma encefalopatia epiléptica multifactorial, severa, de início na infância e associada a défice cognitivo de desenvolvimento. O tipo de crises é variado, mas as crises associadas a queda (*drop seizures*) são características, assim como um padrão electroencefalográfico de complexos ponta-onda lentos. A eficácia do CBD nas

crises resistentes da SLG foi estabelecida através de 2 ECR, contra placebo, em dupla ocultação. Em ambos foram selecionados doentes entre os 2 e os 55 anos, com pelo menos 2 crises associadas a queda por semana, e o fármaco ou placebo foram associados à terapêutica antiepiléptica habitual dos doentes.^{13,14} O primeiro ECR, com 171 doentes, comparou uma dose de 20 mg/kg/dia com placebo, durante 18 semanas. A redução média de crises com queda por mês foi estatisticamente significativa (43,9% no grupo tratado vs 21,8% no grupo placebo). Três doentes tratados com CBD ficaram sem crises. Os EA foram mais prevalentes no grupo tratado com CBD (86% vs 69%), sendo na maioria ligeiros ou moderados (diarreia, sonolência, piroxia, diminuição de apetite).¹⁴ O segundo ECR, com 225 doentes, utilizou 3 braços, com doses de 10 mg/kg/dia e de 20 mg/kg/dia de CBD contra placebo, durante 18 semanas. A redução média de crises com queda por mês foi de 41,9% no grupo tratado com dose máxima, 37,2% no grupo tratado com a dose intermédia e 17,2% no grupo placebo, o que se revelou estatisticamente significativo ao comparar o grupo placebo com os grupos tratados com CBD. Oito dos doentes tratados com CBD ficaram sem crises. Os EA mais comuns foram os referidos acima e ocorreram com mais frequência nos doentes sob dose máxima de CBD (94% vs 84% no grupo 10 mg/kg/dia vs 72% no grupo placebo).¹³

Epilepsia Fármaco-Resistente

Existe investigação do tratamento com CM na epilepsia fármaco-resistente, para além da relacionada com a SD e a SLG. Os primeiros estudos realizados utilizaram entre 12 a 15 doentes, com sugestão de eficácia e ausência de EA graves.¹⁵⁻¹⁷ Mais recentemente, dois estudos prospectivos, abertos, multicêntricos, incluíram uma variedade de SE resistentes para além do SD e SLG.^{18,19} No estudo coordenado por Szaflarski, que seguiu 607 doentes durante um máximo de 146 semanas (mediana de 48 semanas), foram utilizadas, em associação a antiepilépticos habituais dos doentes, doses variáveis de CBD, começando com 2-10 mg/kg/dia, com potencial de incremento até aos 50 mg/kg/dia, dependendo dos centros (dose média de 25 mg/kg/dia).¹⁸ O CBD associou-se à diminuição mensal até 51% das crises convulsivas e 48% do total de crises, após 12 semanas de tratamento, número consistente até ao final do seguimento. Ao longo do estudo, evidenciou-se a tendência para a redução

de dose de clobazam e valproato de sódio (VaP) mas não da dose de levetiracetam. Falta de eficácia do fármaco (15%) e EA intoleráveis (5%, mais comum com o aumento de dose) foram as razões mais comuns de suspensão do CBD (total de 24% dos doentes). No estudo coordenado por Devinsky, que incluiu 214 doentes, o esquema posológico foi semelhante, mas o seguimento de apenas 12 semanas.¹⁹ O objectivo principal foi a análise de segurança e farmacocinética, mas o estudo revelou ainda uma redução média do número de crises motoras mensais de cerca de 34,6% (eficácia analisada em 64% dos doentes). Estudos mais pequenos foram realizados, nomeadamente na esclerose tuberosa (ET), com inclusão de 18 doentes, sujeitos a esquemas posológicos semelhantes aos descritos acima, durante 12 meses.²⁰ A redução média do número de crises semanal foi de 48,8%, para além de melhoria cognitiva subjectiva em 85,7% e comportamental em 66,7%. Um preparado de CBD na esclerose tuberosa é actualmente alvo de um ECR, duplamente cego, com 3 braços – 25 mg/kg/dia vs 50 mg/kg/dia versus placebo (NCT02544763). Há sugestão de eficácia noutras SE raras como a síndrome epiléptica relacionado com infecção febril (FIREs), síndrome de Doose e síndrome de Aicardi.^{21, 22}

II - Espasticidade Associada a Esclerose Múltipla e a Lesões Medulares

A espasticidade associada a EM e a lesões medulares é, a par do tratamento sintomático da epilepsia, a indicação com evidência científica mais significativa a suportar a aprovação do tratamento com CM. Inclui formas moderadas a severas de espasticidade que sejam refractárias aos tratamentos convencionais. A actuação será por regulação de receptores CBI pré-sinápticos, limitando a excitabilidade glutamatérgica.²³ O nabiximols/Sativex®, indicado no tratamento da espasticidade associada a EM e a lesões medulares, é, actualmente, o único medicamento à base de canábis disponível no mercado português. Descrevem-se os estudos clínicos que fundamentaram a aprovação do fármaco para o tratamento deste sintoma, pelo INFARMED.

Um ECR multicêntrico coordenado por Collin, em 2010, em dupla ocultação, estudou nabiximols/Sativex® associado à terapêutica antiespástica habitual (máximo de 12 inalações diárias) contra placebo, 337 doentes com EM e espasticidade moderada a severa.²⁴ Verificou-se significativa redução da espasticidade ($\geq 30\%$,

avaliado segundo uma escala numérica - NRS 0-10) na análise por protocolo (diferenças de -1.3 vs -0.8 pontos em relação ao inicial), mas não na análise por intenção de tratar, possivelmente relacionada com a percentagem de abandono (21%). Posteriormente, dois ECR de fase 3 com desenho semelhante entre si, avaliaram Sativex® em associação ao tratamento habitual contra placebo.^{25,26} Após 4 semanas de tratamento, não oculto, com fármaco activo para todos os doentes, seguiu-se uma segunda fase, durante 12 semanas em dupla ocultação, para os respondedores com melhoria $\geq 20\%$ em escala numérica (NRS 0-10), com randomização entre fármaco e placebo. No estudo coordenado por Novotna, em 2011, 48% de 572 doentes, reuniram condições de passar à segunda fase.²⁵ No estudo SAVANT, de 2018, 55% de 191 doentes passaram à fase de randomização.²⁶ Em ambos, a melhoria da espasticidade $\geq 30\%$ foi significativamente estatística em favor do braço activo e a medicação foi bem tolerada, com os principais EA a serem ligeiros. Uma revisão baseada na evidência, da Academia Americana de Neurologia, conclui que o Sativex® é provavelmente eficaz em reduzir os sintomas de espasticidade reportados pelos doentes, mas provavelmente ineficaz em reduzir medidas objectivas de espasticidade, às 6 semanas.²⁷ Uma revisão sistemática (RS) com meta-análise avaliou 17 ECR de CM, nomeadamente utilizando Sativex®, incluindo 3161 doentes e concluiu que existe eficácia limitada (baixa a moderada) da CM nas medidas subjectivas de espasticidade, mas inexistente nas medidas objectivas.²⁸

Existe adicionalmente noção de benefício, embora menos expressivo do que na espasticidade, da utilização de CM noutros sintomas de EM, nomeadamente na dor, ansiedade, sono, tremor e disfunção vesical.²⁹⁻³³ Investigações em modelos animais de EM sugerem ainda a possibilidade de existir um efeito anti-inflamatório, através da modulação de receptores CB1 e CB2, com potencial de diminuição da actividade da doença.³⁴

III - Dor Crónica

A deliberação do INFARMED viabiliza a utilização de CM como analgésico na dor neuropática (DN) crónica associada a lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou nevralgia pós-herpética.¹¹ Supõe-se que os receptores CB1 se relacionem com a modulação da dor a nível central, desde inibição da condução a nível dos cornos posteriores da medula até

à activação amigdalina e os CB2 com a diminuição de libertação de substâncias imunomediadas em resposta a agentes nociceptivos.^{35,36} Em Portugal não existem medicamentos à base de CM aprovados para a dor.

De acordo com uma RS da Cochrane que abrangeu 16 ECR em dupla ocultação, com 1750 participantes tratados entre 2 e 26 semanas, a evidência da CM para tratamento da DN crónica é considerada de qualidade baixa.³⁷ Esta RS incluiu estudos sobre DN associada a EM (5 estudos), DN de várias etiologias (3), polineuropatia diabética (3), Plexopatias (1), lesões medulares (1), neuropatia associada ao VIH (1), Polineuropatia associada a quimioterapia (1) e dor periférica ou central de etiologia mista (1). O aumento do número de doentes com alívio $\geq 50\%$ na dor, comparado com placebo, foi 21% vs 17%. O aumento dos EA que conduziram à suspensão do fármaco para o dobro (10% vs 5%; evidência de qualidade moderada). Não foram avaliados eficácia e risco a longo prazo. Foram incluídos estudos contra placebo utilizando nabiximols (10 estudos), Δ^9 -THC/nabilona (2), canabinóides diversos inalados (2) e um canabinóide sintético que mimetizava efeitos da nabilona (1) e um estudo que comparava nabilona com dihidrocodeína. Em 2018, um consenso europeu de peritos considerou que a evidência existente é insuficiente para utilização de CM na dor crónica em geral, mas este tratamento pode ser ponderado na dor neuropática crónica.³⁸

IV - Síndrome de Gilles de la Tourette

O benefício da utilização de CM na síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) poderá dever-se tanto à diminuição da ansiedade associada ao SGT, como à modulação de receptores CB1 do estriado, com efeito directo na redução do número de tiques.³⁹ Em Portugal não existem medicamentos à base de CM aprovados para os tiques na SGT.

O interesse na utilização de CM (*C. sativa* fumada ou Δ^9 -THC oral) na SGT foi sugerido pelo impacto positivo evidenciado em casos isolados ou em pequenas séries de doentes. Nestes era relatada supressão dos tiques motores e vocais, dos sintomas premonitórios e ainda dos sintomas neuropsiquiátricos relacionados com obsessões, compulsões e perturbação de hiperactividade e défice de atenção.^{40,41} Os mesmos autores realizaram dois ensaios clínicos abertos utilizando Δ^9 -THC administrado oralmente (dronabinol), com doses até 10 mg, em monoterapia ou em associação.^{42,43} Embora haven-

do noção de melhoria sintomática referida pelos doentes e objectivada pelos avaliadores nalgumas medidas e mesmo sem EA significativos, não houve tradução em melhor qualidade de vida. O fármaco não teve impacto negativo em tarefas de memória e de atenção, mesmo após várias semanas depois da suspensão.⁴⁴ Outras formulações de CM no SGT foram alvo de estudo exclusivamente em casos clínicos ou pequenas séries.

Uma RS da Cochrane, de 2009, considerou de nível baixo a evidência acerca da eficácia e segurança de cannabinóides no tratamento de tiques, sintomas premonitórios e sintomas obsessivo-compulsivos da SGT tendo incluído apenas os dois ECR já citados acima, num total de 28 doentes.⁴⁵

V - Outras

I - Doenças Neuromusculares

A evidência para o tratamento da espasticidade na doença do neurónio motor (DNM) é escassa e recente, com uma revisão da Cochrane em 2012 a incluir apenas um ECR cuja intervenção era um programa de exercício físico de moderada intensidade.^{46,47} Em 2018 foi publicado o primeiro ECR multicêntrico de fase 2, duplamente cego, contra placebo, especificamente desenhado com o objectivo de avaliar a eficácia do nabiximols em relação à espasticidade na DNM.⁴⁸ No grupo de 60 doentes (esclerose lateral amiotrófica e esclerose lateral primária), o fármaco titulado (máximo 12 administrações/unidades diárias) ao longo de 6 semanas, revelou-se eficaz no controlo da espasticidade avaliada através da escala modificada de Ashworth, com percepção subjectiva de benefício pelos doentes (55% vs 13%). O fármaco revelou-se seguro e foi bem tolerado (os principais EA foram astenia, sonolência, vertigem e náusea; sem perdas de seguimento).

Os estudos realizados em neuropatias periféricas têm como principal objectivo actuar sobre a dor neuropática, tendo sido abordados na secção III.

2 - Doenças do Movimento

A investigação da utilização da CM nos movimentos involuntários hiperkinéticos (coreia, atetose, distonia, tremor) é consubstanciada na existência de receptores endocannabinóides que modulam a transmissão GABAérgica no estriado e globos pálidos.⁴⁹ Um ECR de desenho cruzado, duplamente cego, controlado por placebo, estudou nabilona na doença de Huntington (DH).⁵⁰ Em 44 doentes não existiu diferença estatisticamente

significativa de eficácia utilizando o *score* motor total da escala *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS). Existiram diferenças em favor da nabilona nos *outcomes* psiquiátricos (medidos pelo *Neuropsychiatric Inventory*) e na coreia (medida pela UHDRS), embora sem significância estatística. Não houve diferenças em termos de segurança, nem existiram episódios psicóticos.

Em distonias primárias foi realizado um ECR cruzado, duplamente cego, utilizando nabilona contra placebo em 15 doentes, não existindo redução significativa da distonia.⁵¹

A evidência nas discinésias induzidas por levodopa (DIL), na doença de Parkinson (DP), é contraditória. Num estudo randomizado duplamente cego, de desenho cruzado, a nabilona reduziu as DIL em mais 22,2% +/- 8,2% do que o placebo.⁵² No entanto, um ECR controlado por placebo, considerado como evidência classe I, com 19 doentes, utilizando um preparado com Δ^9 -THC e CBD, não demonstrou eficácia estatisticamente significativa na melhoria das DIL.⁵³ O *NMS-Nab Study* é um ECR desenhado para avaliar a sintomatologia não-motora da DP, esperando-se informação importante relativa a este aspecto essencial da doença.⁵⁴

3 - Demências

A CM tem sido estudada no controlo de sintomas neuropsiquiátricos em fases avançadas da doença de Alzheimer (DA) (agitação, agressividade ou ansiedade).⁵⁵ Supõe-se que esta actuação se deva à interacção entre o sistema endocannabinóide (receptores CBI) e sistemas de neurotransmissão (principalmente glutamatérgica) do SNC.⁵⁶

Dois estudos coordenados por Van den Elsen, em 2015, não demonstraram eficácia do Δ^9 -THC (4,5 mg diários durante 3 semanas⁵⁷ e até 3 mg diários num desenho cruzado com placebo⁵⁸) nas alterações comportamentais dos doentes com DA, assim como na qualidade de vida ou sintomas álgicos, mas provou a tolerabilidade e segurança do fármaco nestes doentes. Em 2019, um ECR de Δ^9 -THC na DA moderada e grave com 39 doentes, num desenho cruzado com placebo (6 semanas de placebo e 6 semanas de tratamento titulado até o máximo de 2 mg/dia para todos os doentes, separadas por uma semana de *wash-out*) revelou melhoria da ansiedade (*outcome* primário), mas à custa do aumento da sonolência e deterioração cognitiva.⁵⁹ Após sugestão de aumento de desequilíbrio e quedas em doentes com DA com a toma do Δ^9 -THC, foi realizado um ECR que demonstrou não existir aumento deste risco com a dose de 1,5 mg/dia.⁶⁰

Denominadores comuns às publicações de CM em doenças neurodegenerativas (DA, DP, DH) são o reduzido número de doentes, os abandonos excessivos e o efeito placebo relevante.⁶¹ As abordagens neuroprotectoras são ainda especulativas tanto no que as relaciona com os sistemas de neurotransmissão como na modificação dos correlatos neuropatológicos da DA (nomeadamente a beta-amiloide), visto que não há estudos clínicos desenhados com este objectivo de avaliação.⁶² Seria igualmente interessante entrar em linha de conta com o esgotamento progressivo dos receptores endocannabinóides nas doenças degenerativas, o qual previsivelmente terá como impacto um esgotamento do efeito destes fármacos com o avançar da doença.

4 - Cefaleias Crónicas

Apesar de alguma evidência existente na dor crónica, nomeadamente neuropática, o benefício da terapêutica com CM como profilático de enxaqueca e outras cefaleias crónicas está longe de estar estabelecido. Sabe-se que o SEH está envolvido em inúmeros processos que influenciam o aparecimento de enxaqueca. Incluem-se o desencadeamento da depressão cortical, a vasodilatação dural através da acção do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*CGRP*) e do óxido nítrico, a instabilidade plaquetar com libertação de 5-hidroxitriptofano e a transmissão nociceptiva trigeminovascular. Especula-se que a CM possa inibir alguns destes mecanismos.⁶³ O único estudo comparativo entre fármacos utilizou nabilona e ibuprofeno na cefaleia por abuso medicamentoso, revelando superioridade da primeira na redução da intensidade (mas não frequência) da dor, necessidade de analgesia suplementar e dependência em relação à medicação, para além de melhoria na qualidade de vida.⁶⁴

Complicações da Utilização de *Cannabis* na Prática Médica

Apesar da frequência da utilização, aceitação crescente pela comunidade médica e opinião pública e enquadramento legal, mantêm-se naturais reservas quanto à utilização da canábis com finalidades clínicas. Efetivamente, muitos relatos são pouco claros em relação às complicações associadas a estes compostos, mesmo em doses terapêuticas. Apesar de habitualmente bem tolerados, com EA ligeiros ou moderados, as variabilidades das concentrações experimentadas e a heterogeneidade entre doentes tornam este perfil incerto.

Nos ensaios clínicos realizados nas síndromes epilépticas, os EA mais comuns do CBD foram sonolência, anorexia e diarreia.¹²⁻¹⁴ Os EA mais graves foram convulsões e estado de mal epiléptico, infecções respiratórias e vómitos. Salienta-se a elevação transitória dos níveis de transaminases hepáticas em doentes previamente tratados com VaP, a sugerir uma interacção farmacodinâmica.¹² A sonolência parece também resultar de um efeito sinérgico entre o CBD e o clobazam, com necessidade de redução da dose destes últimos.^{17,65} Raramente a gravidade destes efeitos levou à suspensão do CBD.

Uma revisão da literatura dirigida à segurança e eficácia nas utilizações neurológicas habituais concluiu que os EA mais comuns da CM eram náuseas, fraqueza, alterações comportamentais e de humor, fadiga e tonturas.²⁷ As queixas cognitivas são um aspecto a vigiar nestes doentes. De evitar é a tentação de translação directa dos potenciais efeitos psicoactivos, nomeadamente do risco de eventos psicóticos, classicamente associados à *C. sativa* fumada. De referir que embora o Δ^9 -THC tenha esse potencial, o CBD foi já testado como antipsicótico, com resultados favoráveis.^{66,67} Também a possibilidade de abuso e adição é residual, pelo menos em relação ao CBD, segundo um relatório da Organização Mundial de Saúde.^{66,68}

A possibilidade de doseamentos urinários dos vários derivados da CM permite assegurar o cumprimento da terapêutica, devendo a utilização medicinal ser sinalizada no caso de exames de rotina em contexto laboral.

Legislação Portuguesa

Um dos aspetos mais debatidos acerca da introdução de medicamentos à base de extratos de canábis é o enquadramento jurídico. Em Portugal, a Lei da Canábis para Fins Medicinais (Lei n.º 33/2018, de 18 de julho), aprovada em Julho de 2018, veio estabelecer o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais.⁶⁹ A regulamentação desta lei foi efetivada pelo Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de Janeiro, o qual estabelece regras relativas ao processo de cultivo, fabrico e comércio, à introdução e colocação no mercado e à prescrição e dispensa.⁷⁰ Releva, ainda, a Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de Janeiro, que regula o regime de preços das preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais.⁷¹

Com base no regime legalmente definido, o INFARMED é a autoridade competente para determinar as

indicações terapêuticas consideradas apropriadas para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, devendo proceder a uma revisão periódica em função da evolução do conhecimento técnico-científico. Até ao momento, o INFARMED deliberou a aprovação de uma lista de sete finalidades terapêuticas para estes fármacos.¹¹ Contam-se a espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões medulares; náuseas e vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH 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 trigémino ou pós-herpética); SGT; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, nomeadamente SD e SLG e glaucoma resistente à terapêutica.

Além desta limitação quanto aos fins terapêuticos admissíveis, a prescrição da CM está condicionada aos casos em que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estiverem a produzir os efeitos esperados ou caso estes estejam a provocar EA relevantes (art. 5.º, n.º 3, da Lei da Canábida para Fins Medicinais).⁶⁹

Conclusão

O foco da utilização de CM na Neurologia clínica (assim como noutras áreas da Medicina) tem sido colocado na melhoria sintomática de diversas doenças. Neste aspecto, a evidência reunida está bem estabelecida (crises epiléticas nas SD e SLG e espasticidade na EM) ou é crescente (dor neuropática ou sintomas da SGT) e tem sido acompanhada pela regulamentação da utilização destes medicamentos. Para isto tem também contribuído a progressiva aceitação, pela comunidade médica, da utilização da CM. No entanto, há ainda um considerável caminho a percorrer no sentido de consolidar as indicações actuais, mas também na procura de novas indicações, sintomáticas ou mesmo modificadoras de doença, no sentido de explorar todo o potencial destas terapêuticas na Neurologia. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado

por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Herer J. *The Emperor Wears No Clothes*. Chicago: Ah Ha Pub;1985.
- Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav*. 2017;70:298-301. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.033
- Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*. 2019;234:8342-51. doi:10.1002/jcp.27725
- Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res*. 2016;62:107-28. doi:10.1016/j.plipres.2016.02.002
- Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The multiplicity of action of cannabinoids: Implications for treating neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:637-44. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00195.x
- Friedman D, French JA, Maccarrone M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2019;4422:1-9. doi:10.1016/S1474-4422(19)30032-8
- Treister-Goltzman Y, Freud T, Press Y, Peleg R. Trends in publications on medical cannabis from the year 2000. *Popul Health Manag*. 2018;00:1-7. doi:10.1089/pop.2018.0113
- Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70:313-8. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.016
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018;49:12-9. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58:1586-92. doi:10.1111/epi.13852
- INFARMED. Deliberação N.º 11/CD/2019. Lisboa: INFARMED; 2019. doi:1037//0033-2909.126.1.78
- Moore Y, Robinson R. Cannabidiol reduced frequency of convulsive seizures in drug resistant Dravet syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103:278-9. doi:10.1136/archdischild-2017-313700
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888-97. doi:10.1056/NEJMoa1714631
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
- Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J*. 1986;69:14.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients *Pharmacology*. 1980;21:175-85.
- Tremblay B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. *Marijuana '90 Int*

- Conf Cannabis Cannabinoids Kolympari, Crete. *Int Assoc Cannabinoid Med*. 1990; 2; 5. Available from: <http://www.epistemionikos.org/documents/d41032a66cdf9e8d7244283c358128f2576a57a7>.
18. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59:1540-8. doi:10.1111/epi.14477
 19. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:270-8. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
 20. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57:1617-24. doi:10.1111/epi.13499
 21. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*. 2017;32:35-40. doi:10.1177/0883073816669450
 22. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*. 2018;86:131-7. doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.013
 23. Baker D, Pryce G, Jackson SJ, Bolton C, Giovannoni G. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1:64-75. doi:10.1016/j.msard.2011.11.001
 24. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32:451-9. doi:10.1179/016164109X12590518685660
 25. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122-31. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x
 26. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschä A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019;129:119-28. doi:10.1080/00207454.2018.1481066
 27. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;25:1556-63. doi:10.1212/WNL.0000000000000363
 28. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183485. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3485
 29. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1517-26. doi:10.1016/S0140-6736(03)14738-1
 30. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:812-9. doi:10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b
 31. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;1105-9.
 32. Kavia RBC, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:1349-59. doi:10.1177/1352458510378020
 33. Shannon S. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *Perm J*. 2019;1-5. doi:10.7812/tpp/18-041
 34. Rahimi A, Faizi M, Talebi F, Noorbakhsh F, Kahrizi F, Naderi N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2015;290:279-87. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.01.030
 35. Modesto-Lowe V, Bojka R, Alvarado C. Cannabis for peripheral neuropathy: The good, the bad, and the unknown. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:943-9. doi:10.3949/ccjm.85a.17115
 36. Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, Wanigasekera V, Brooks J, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain*. 2013;154:124-34. doi:10.1016/j.pain.2012.09.017
 37. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2..
 38. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcovski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22:1547-64. doi:10.1002/ejp.1297
 39. Artukoglu BB, Bloch MH. The potential of cannabinoid-based treatments in Tourette syndrome. *CNS Drugs*. 2019;33:417-30. doi:10.1007/s40263-019-00627-1
 40. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8: 444-5.
 41. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabinoids: Possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:502-6. doi:10.1111/j.1600-0447.1998.tb10127.x
 42. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with 9-tetrahydrocannabinol (THC): A randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:57-61. doi:10.1055/s-2002-25028
 43. Müller-Vahl, KR, Schneider, U, Prevedel, H, Theloe, K, Kolbe, H, Daldrup, T, Emrich H. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:459-65.
 44. Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (9-THC): No influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:384-8. doi:10.1038/sj.npp.1300047
 45. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome (Cochrane review). *Cochrane database Syst Rev*. 2009;4:CD006565. doi:10.2174/1573397052954190
 46. Ni A, Le S, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Collab*. 2012;2:1-17.
 47. Drory VE, Goltsman E, Goldman Reznik J, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001;191(1-2):133-137. doi:10.1016/S0022-510X(01)00610-4
 48. Riva N, Mora G, Lunetta C, Dick JP, Crossman AR, Broctchie JM. et al. Articles Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre. 2018;57: 2108-11. doi:10.1016/S1474-4422(18)30406-X
 49. Koppel BS. Cannabis in the treatment of dystonia, dyskinesias, and tics. *Neurotherapeutics*. 2015;12:788-92. doi:10.1007/s13311-015-0376-4
 50. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2254-9. doi:10.1002/mds.22809
 51. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Broctchie JM.

- Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2002;17:145-9. doi:10.1002/mds.1280
52. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brochie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study. *Neurology.* 2001;57:2108-11.
 53. Carroll CB, Bain PO, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology.* 2004;63:1245-50. doi:10.1212/01.WNL.0000140288.48796.8E
 54. Peball M, Werkmann M, Ellmerer P, Stolz R, Valent D, Knaus HG, et al. Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study (The NMS-Nab Study). *J Neural Transm.* 2019;126:1061-72. doi: 10.1007/s00702-019-02021-z
 55. Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:1-23.
 56. Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 2015;29:615-23. doi:10.1007/s40263-015-0270-y
 57. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2015;84:2338-46. doi: 10.1212/WNL.0000000000001675.
 58. Van Den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Feuth T, Van Der Marck MA, Olde Rikkert MG. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23:1214-24. doi:10.1016/j.jagp.2015.07.011
 59. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, et al. Randomized placebo controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019 ;27:1161-73. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.002
 60. Van Den Elsen GAH, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31:184-91. doi:10.1177/0269881116665357
 61. Gertsch J. The intricate influence of the placebo effect on medical cannabis and cannabinoids. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2018;1:60-4. doi:10.1159/000489291
 62. Schubert D, Kepchia D, Liang Z, Dargusch R, Goldberg J, Maher P. Efficacy of cannabinoids in a pre-clinical drug-screening platform for alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56:7719-30.. doi:10.1007/s12035-019-1637-8
 63. Lochte BC, Beletsky A, Samuel NK, Grant I. The use of cannabis for headache disorders. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:61-71. doi:10.1089/can.2016.0033
 64. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: Results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain.* 2012;13:677-84. doi:10.1007/s10194-012-0490-1
 65. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56:1246-51. doi:10.1111/epi.13060
 66. Dinis-Oliveira RJ. A perspectiva da toxicologia clínica sobre a utilização terapêutica da cannabis e dos canabinoides. *Acta Med Port.* 2019;32:87. doi:10.20344/amp.10896
 67. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2018;175:225-31. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030325
 68. World Health Organization. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report. Meet Pre-Review Rep. 2017;:6-10.
 69. Lei n.º 33/2018 - Diário da República nº137/2018, Série 1 de 2018-07-18. 2018:1708-1720.
 70. Decreto Lei n.º 8/2019 - Diário da República, n.º10/2019, Série 1 de 2019-01-15. 2019:184-191.
 71. Portaria n.º 44-A/2019 - Diário da República n.º22/2019, Série 1 de 2019-01-31. :778-(2).