



Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos

Por solicitação da Senhora Bastonária da Ordem dos Farmacêuticos, Professora Doutora Ana Paula Martins, o grupo de trabalho, constituído por, Doutor Bruno Miguel Reis da Fonseca, Professor Doutor Hélder Dias Mota Filipe, Professor Doutor Félix Dias Carvalho e Professora Doutora Maria da Graça Campos, elaborou o seguinte parecer que versa sobre a utilização de canábis com fins terapêuticos, materializado nos Projetos de Lei n.º 726 XIII (3.ª), do grupo parlamentar do Bloco de Esquerda (BE) e n.º 727 XIII (3.ª), da representação parlamentar Pessoas-Animais-Natureza (PAN), ambos em discussão na Assembleia da República.

O presente parecer, elaborado pelo grupo de trabalho, foi ratificado, por unanimidade, pela Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos.

Nota Prévia:

Quando se discute o uso de canábis para fins medicinais, deve ter-se em conta as seguintes definições de acordo com a legislação nacional e europeia:

- Considera-se medicamento, 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;
- Considera-se 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;



- Considera-se ainda medicamento tradicional à base de plantas, qualquer medicamento à base de plantas que respeite o disposto no artigo 141º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto;
- Tendo em consideração que os medicamentos contendo canabinóides são classificados como substâncias psicotrópicas, deverão ser sujeitos a receita médica especial e não podem ser sujeitos a publicidade junto do público;
- Para que um medicamento possa ter uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), dado pela autoridade competente nacional ou pela comissão europeia, tem de obedecer aos requisitos constantes da legislação, independentemente do procedimento a aplicar (centralizado, de reconhecimento mútuo, descentralizado ou nacional) e do facto de serem pedidos de autorização completos ou abreviados. É também aplicável a todos os tipos de produtos, incluindo novas entidades químicas, medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos derivados do plasma, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc.;
- Para que possa ser atribuída uma AIM, o medicamento deve demonstrar uma relação benefício/risco positiva, para a indicação terapêutica proposta.

I. Efeitos Terapêuticos

A planta *Cannabis sativa* L. contém mais de 500 compostos sendo que a grande maioria não tem os seus efeitos biológicos, adequadamente, caracterizados. Entre outros contém terpenóides, flavonóides e cerca de 100 canabinóides que, tal como os canabinóides endógenos ou endocanabinóides, podem ligar-se e ativar os recetores canabinóides (CB1 e CB2). Embora localizados, maioritariamente, a nível cerebral, os receptores canabinóides têm uma distribuição mais ampla no organismo, resultando, da sua ativação, alterações celulares com impacto em diversos processos fisiológicos.

O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os principais canabinóides, e os mais estudados. Embora os ensaios pré-clínicos tenham



revelado atividade farmacológica, a maioria dos efeitos carece de avaliação clínica.

Estudos clínicos suportam uma relação benefício-risco positiva dos canabinóides, particularmente o THC e/ou CBD puros, na melhoria dos sintomas relacionados com a rigidez muscular (espasticidade) na esclerose múltipla, na prevenção das náuseas e vômitos associado a tratamento oncológico e no alívio da dor crónica (incluindo dor neuropática). Existem outras evidências, ainda que moderadas, de que os canabinóides estimulam o apetite em doentes com VIH e ainda, do uso do CBD como adjuvante na epilepsia (apesar de, neste caso, os resultados preliminares se tenham revelado controversos). De notar que os canabinóides não estão indicados como terapêutica de primeira linha em quaisquer dos estudos referidos (Whiting, P.F. *et al*, 2015).

Existe também evidência, ainda que fraca, de vantagens terapêuticas resultantes do uso de canabinóides no tratamento de distúrbios do sono e síndrome de Tourette. Embora alguns ensaios clínicos tenham revelado benefícios do uso de canabinóides para a anorexia nervosa, ansiedade, doença de Huntington, discinesia na doença de Parkinson e agitação na doença de Alzheimer, não foi possível retirar conclusões definitivas relativamente à sua eficácia (Whiting, P.F. *et al*, 2015).

Por outro lado, não foi demonstrada de forma robusta a utilidade do uso de canabinóides no tratamento da depressão, glaucoma, fibromialgia, doença de Crohn ou esclerose lateral amiotrófica.

Em Portugal existe um medicamento com canabinóides, Sativex®, aprovado pelo INFARMED desde 2012. Trata-se de um extrato padronizado de THC e CBD. A forma farmacêutica é uma solução para pulverização bucal, utilizada para a melhoria dos sintomas relacionados com a rigidez muscular (espasticidade) na esclerose múltipla, refratários a outros medicamentos de primeira linha. Nas situações consideradas clinicamente adequadas, este medicamento poderá ser utilizado em regime “*off-label*”, sempre que haja evidência que suporte esta indicação.

Em outros países, nomeadamente Estados Unidos da América e Canadá, para além do Sativex®, são disponibilizados o dronabinol (Marinol® e Syndros®)



e o nabilone (Cesamet®). Tratam-se de análogos sintéticos do THC e estão aprovados na forma de cápsulas (Marinol® e Cesamet®) ou solução oral (Syndros®). Estão indicados para o controlo das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e como estimulantes do apetite na anorexia por cancro e em doentes com VIH. Relativamente ao uso de medicamentos não comercializados em Portugal, existem mecanismos legais que permitem o acesso destes em território nacional, nomeadamente através de Autorização de Utilização Especial (AUE).

O uso associado a outros medicamentos pode conduzir a possíveis interações. No caso dos antitumorais existem vários medicamentos que usam as mesmas vias metabólicas (exemplos, tamoxifeno, paclitaxel).

II. A Utilização da Planta *Cannabis sativa* L. Apresenta Desafios Particulares

A Cannabis possui mais de 500 compostos, dos quais cerca de 100 canabinóides. Esses canabinóides têm efeitos distintos e, não raras vezes, apresentam efeitos *entourage* (efeitos de um composto que são apreciáveis, exclusivamente, na presença de outros compostos) que não são totalmente compreendidos e que contribuem para os efeitos da canábis.

A maioria dos ensaios clínicos foram conduzidos com preparações farmacêuticas de canabinóides puros (THC e/ou CBD), o que dificulta a extrapolação para os efeitos da planta *Cannabis sativa* L., em qualquer das suas preparações. Além disso, ao contrário dos medicamentos que possuem uma composição relativamente uniforme, a composição das preparações de canábis pode variar, substancialmente, no seu conteúdo de THC e CBD, de modo que a dosagem precisa é difícil.

Embora não classificada como medicamento, alguns países como Canadá, Israel, alguns estados Americanos e alguns países europeus, nomeadamente, a Holanda, a Itália, a República Checa e a Alemanha permitem a utilização da planta *Cannabis sativa* L., ou seus derivados, para fins medicinais.



III. **Efeitos Tóxicos e Adversos dos Canabinóides**

O consumo de canabinóides está associado a um conjunto alargado de efeitos tóxicos e de efeitos adversos, publicados na literatura científica. Entre os efeitos tóxicos, destacam-se:

- A carcinogenicidade dos componentes fumados da canábis;
- A indução de psicose e esquizofrenia;
- Os efeitos aditivos.

A literatura científica refere também o desenvolvimento de vários efeitos adversos, dos quais se referem apenas alguns na lista abaixo:

- Emoções flutuantes, pensamentos fragmentados, desorientação comportamental;
- Alucinações;
- Pensamentos suicidas;
- Redução da capacidade de concentração e de memória;
- Diminuição do quociente de inteligência após consumo durante a adolescência;
- Distorções nas perceções de profundidade do espaço e de tempo;
- Descoordenação motora;
- Problemas na fala e visão desfocada;
- Sensação de sonolência ou de vertigens;
- Sensação de depressão ou confusão;
- Desregulação da função endócrina e da regulação da temperatura corporal;
- Alterações da frequência do pulso, da frequência cardíaca ou da tensão arterial;
- Síndrome de abstinência.

Para uma melhor compreensão dos efeitos acima referidos, são abordados em seguida alguns dos efeitos tóxicos e adversos mais discutidos na literatura:

Efeitos cancerígenos da Cannabis sativa L. fumada

O tabagismo é a principal causa de cancro de pulmão, sendo que o fumo da canábis e do tabaco partilham grande parte dos agentes



cancerígenos são seus constituintes, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e alcatrão (matéria irritante e cancerígena, resultante da combustão do tabaco). De uma forma geral, o consumo de canábis tem uma menor cadência, comparativamente, ao tabaco. No entanto, o fumo da canábis está associado a inalações mais profundas, maior tempo de retenção da respiração, e ao uso de cigarros sem filtro ("charros"). Esta técnica de inalação resulta num aumento de quase cinco vezes na concentração de carboxihemoglobina, de quatro vezes na inalação de alcatrão e cerca de um terço mais na retenção de alcatrão nas vias aéreas inferiores. Além disso, estudos experimentais que empregam biópsias brônquicas demonstraram que os utentes de canábis fumada apresentam frequentemente inflamação significativa das vias aéreas e alterações histopatológicas e/ou moleculares que indicam a atividade pré-cancerígena brônquica.

Os dados epidemiológicos sobre os efeitos do consumo de canábis têm sido difíceis de obter, devido a problemas metodológicos, incluindo a falta de acompanhamento da coorte durante um tempo suficiente, pequeno tamanho da amostra, níveis de consumo, viés de seleção (critérios de inclusão e exclusão) e falta de ajuste relativamente ao uso do tabaco no modelo estatístico. No entanto, num estudo realizado na Suécia, com uma coorte de cerca de 50.000 homens, com idade inicial entre os 18 e 20 anos, rastreados durante 40 anos, verificou-se que o consumo elevado de canábis, aumentou para mais do dobro o risco de desenvolvimento de cancro de pulmão, mesmo após ajuste estatístico para o uso do tabaco, uso de álcool, condições respiratórias e *status* socioeconómico (Callaghan *et al*, 2005).

O consumo de *Cannabis sativa* L. e o desenvolvimento de psicose e esquizofrenia

O uso de canábis está associado ao aumento do risco de sintomas psicóticos e de psicoses com características semelhantes à esquizofrenia. A ligação entre o consumo de canábis e a psicose compreende três relações distintas: psicose aguda associada ao período da ação psicotrópica da canábis, psicose que dura além do período de efeito agudo (persistente até



um mês) e psicose persistente sem relação com a altura da exposição (em consequência do uso regular ou elevado de cannabis). A exposição à cannabis na adolescência está associada a um risco aumentado de transtorno psicótico posterior na idade adulta; essa associação é consistente, específica, dependente da dose e biologicamente plausível. Uma meta-análise de estudos publicados que envolveu um total de 66 816 indivíduos permitiu verificar um aumento de aproximadamente 2 vezes do risco de desenvolvimento de psicose para o consumo médio de cannabis e de 4 vezes para o consumo pesado, em comparação com os não consumidores (Marconi *et al*, 2016). A ligação entre o consumo de canabinóides e o desenvolvimento de psicose é tanto maior quanto mais precoce for idade de exposição, havendo também associação com vulnerabilidade genética.

Estudos experimentais em humanos saudáveis demonstraram que a cannabis e o seu constituinte mais ativo, o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), podem induzir, de forma transiente e dependente da dose, um conjunto de efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos relevantes para a psicose, acompanhados de sintomas psicóticos. Os efeitos incluem deficiências a nível cognitivo, memória, função executiva, pensamento abstrato, tomada de decisão e atenção. Os sintomas psicóticos incluem desconfiança, delírios paranóicos e de megalomania, desorganização conceptual, fragmentação do pensamento e de discurso, alterações perceptivas, e alucinações. Os sintomas de esquizofrenia, o mais grave dos distúrbios psicóticos, incluem também sintomas negativos (desmotivação, abstinência social e embotamento emocional) e défices cognitivos (deficiências na memória, atenção e função executiva).

Estudos pré-clínicos indicam que a ativação sustentada da sinalização mediada pelo receptor canabinóide CB1 é um dos principais fatores que contribui para o aparecimento de défices cognitivos associados ao uso crónico de cannabis, em particular na memória de trabalho e nos domínios da tomada de decisão. Estudos clínicos funcionais de ressonância magnética associaram os efeitos psicotrópicos e cognitivos do THC à ativação em regiões cerebrais implicadas nos efeitos psicóticos



(hipocampo, amígdala, putamen e cortex prefrontal). A evidência preliminar de estudos genéticos sugeriu que certos indivíduos são especialmente vulneráveis à psicose induzida por cannabis em virtude de possuírem alelos de risco em genes envolvidos na sinalização pós-sináptica da dopamina (DRD2 e AKT1), indicando que o uso crónico de cannabis induz a hipersensibilidade pós-sináptica no estriado associativo.

Efeitos aditivos da canábis e síndrome de abstinência

Embora a investigação sobre canábis e a saúde mental se foque essencialmente na psicose, a adição é um problema bem mais comum: estima-se que a probabilidade de adição para as pessoas que experimentam a canábis é nove vezes superior à de desenvolverem psicose na vida. O termo "adição" pode ser definido como uma perturbação mental adquirida, crónica e recidivante, caracterizada por uma forte compulsão para o envolvimento contínuo numa atividade, apesar das persistentes consequências negativas. Embora o efeito aditivo da canábis seja consideravelmente inferior ao verificado para a cocaína, álcool ou tabaco, a necessidade clínica de tratamento da adição da canábis é substancial e tem vindo a aumentar a nível mundial.

Presentemente, na Europa, a canábis é responsável por mais participantes nos serviços de tratamento de drogas, pela primeira vez, do que qualquer outra droga ilícita. Em Portugal, o relatório do SICAD sobre a situação do país em matéria de drogas, toxicodependências e álcool 2016, destaca que 54% dos novos utentes em tratamento apontaram a canábis como droga principal.

Síndrome de abstinência de canábis

A síndrome de abstinência de canábis - um aspeto da adição - é bem reconhecida e afeta cerca de 50% dos consumidores diários após a cessação do uso, e normalmente começa 1-2 dias após a cessação, apresenta o pico máximo em 2-6 dias e regride às 1-2 semanas. Os sintomas proeminentes incluem ansiedade, problemas de sono, pesadelos, raiva, irritabilidade, disforia e náuseas.



Os sintomas de abstinência de canábis correlacionam-se com a redução da disponibilidade de receptores CB1 durante a abstinência aguda e podem ser aliviados por $\Delta 9$ -THC, de uma forma dependente da dose. A retirada de $\Delta 9$ -THC está também associada ao aumento da libertação do fator de libertação de corticotropina (hormona de *stress*) no núcleo central da amígdala, como acontece para outros agentes psicotrópicos. De notar que a canábis é frequentemente enrolada com tabaco em "charros", e muitos consumidores também fumam cigarros. Nos consumidores diários de canábis e tabaco, os efeitos individuais de abstinência parecem ser semelhantes para ambos, pelo que a cessação combinada produz efeitos mais fortes do que a cessação para qualquer um individualmente.

Efeito da cannabis no centro da recompensa e o desaparecimento do prazer

Tal como acontece para outras drogas recreativas, os canabinóides aumentam a libertação de dopamina e péptidos opióides (em estudos pré-clínicos) e alteram o processamento endocanabinóide no circuito cerebral do prazer, também conhecido como sistema de recompensa mesocorticolímbico. Os canabinóides, através do seu efeito agonista dos recetores dos CB1, causam inibição pré-sináptica dos neurónios GABAérgicos (da área ventral tegmental), resultando numa menor libertação de GABA. Estes interneurónios inibem tonicamente os neurónios dopaminérgicos responsáveis pela ativação do sistema de recompensa, pelo que a diminuição dos níveis de GABA na fenda sináptica permite uma maior libertação de dopamina, levando à sensação de prazer. Embora a experiência referida pelos consumidores ("pedrado") seja variável, geralmente inclui euforia e maior sensibilização para a música e cores, sendo também associada ao aumento de apetite e ao riso descontrolado. No entanto, a exposição $\Delta 9$ -THC a longo prazo conduz a uma regulação negativa da função do receptor canabinóide cerebral que se inverte após a abstinência. De facto, a hiper-estimulação repetida do circuito cerebral do prazer, origina resistência a outros estímulos na medida em que o



organismo tenta moderar os efeitos de uma estimulação extrema. Deste modo, os prazeres mais comuns da vida, como o prazer ligado à comida, sexo, realizações pessoais, tornam-se insignificantes quando comparados com a euforia produzida pela droga.

IV. **Em Resumo:**

- Já existem medicamentos aprovados na Europa, cujas substâncias ativas são canabinóides, para as indicações terapêuticas para as quais tenha sido demonstrada uma relação benefício-risco positiva;
- Em Portugal, existe o Sativex®, extrato padronizado de THC e CBD, indicado na melhoria dos sintomas relacionados com a rigidez muscular (espasticidade) na esclerose múltipla, refratários a outros medicamentos de primeira linha. Nas situações consideradas clinicamente adequadas, este medicamento poderá ser utilizado em regime "off-label", sempre que haja evidência que suporte esta indicação.
- Relativamente ao uso de medicamentos não comercializados em Portugal, existem mecanismos legais que permitem o acesso destes em território nacional, nomeadamente através de Autorização de Utilização Especial (AUE).
- A *Cannabis sativa* L. possui mais de 500 compostos químicos com efeitos biológicos não totalmente conhecidos.
- O consumo de canabinóides está associado a um conjunto alargado de efeitos tóxicos, entre os quais a carcinogenicidade, dos componentes fumados da canábis, a indução de psicose e esquizofrenia e os efeitos aditivos, bem como vários efeitos adversos, alguns deles de extrema gravidade, nomeadamente alucinações, pensamentos suicidas, descoordenação motora e desregulação da função endócrina.

V. Conclusão:

Já existem medicamentos, cujas substâncias ativas são canabinóides, autorizados no mercado para as indicações terapêuticas **com evidência clínica que suporta uma relação benefício-risco positiva**, em termos de eficácia e segurança.

Não existe evidência científica robusta relativamente à relação benefício-risco da utilização da planta *Cannabis sativa* L. para fins medicinais. Por outro lado, **existem evidências robustas que demonstram a existência de problemas de segurança e potencial toxicológico.**

Face à existência de medicamentos com canabinóides que colmatam as necessidades terapêuticas atuais, **o grupo de trabalho expressa a sua preocupação relativamente à utilização da planta *Cannabis sativa* L. para fins medicinais, uma vez que não existe evidência científica que comprove a eficácia e segurança do seu uso, no modelo em que se pretende vir a legislar, nem apresenta mais-valia comparativamente aos medicamentos já aprovados.**

Lisboa, 20 de fevereiro de 2018,

O Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos,

- Bruno Miguel Reis da Fonseca, Investigador Auxiliar UCIBIO-REQUIMTE, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
- Hélder Dias Mota Filipe, Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
- Félix Dias Carvalho, Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e Vice-Diretor do Centro de Investigação UCIBIO-REQUIMTE
- Maria da Graça Campos, Professora Auxiliar com Agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coordenadora do Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM)



Referências Bibliográficas

- Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013; 24(10): 1811-1820.
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2016; 17(5):293-306.
- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 31 de Agosto
- Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F. Farmacodinâmica das drogas e do álcool. In *Sexo, drogas e cérebro*, (Eds Fardilha M, Soares A). Edições Afrontamento. 2016; 147-173.
- Fallon, M.T., et al., Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*, 2017. 11(3): p. 119-133.
- Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry*. 2016; 79(7): 549-556.
- Gates P, Jaffe A, Copeland J. Cannabis smoking and respiratory health: consideration of the literature. *Respirology*. 2014, 19(5): 655-662.
- Hall, W. and L. Degenhardt, Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 2009. 374(9698): p. 1383-1391.
- INFARMED. Sativex solução para pulverização bucal. Folheto informativo: informação para o utilizador. Aprovado em 19/6/2012.
- Jiang R, Yamaori S, Takeda S, et al. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*. 2011;89:165-170.
- Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, et al. Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J Pharm Sci*. 1979;68:1358-1366.
- Kevin P. Hill, Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems a Clinical Review. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2015. 313(24): p. 2474-2483.
- Lim, K., Y.M. See, and J. Lee, A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2017. 15(4): p. 301-312.
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016; 42(5): 1262-1269.
- Melamed R. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduct J*. 2005, 2:21.
- Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, Lewis DA, Di Forti M, Davies C, Sherif M, McGuire P, D'Souza DC. Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*. 2017; 124:89-104.
- Rosenberg, E.C., et al., Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*, 2017. 58(8): p. e96-e100.
- Sachse-Seeboth C, Pfeil J, Sehr D, et al. Interindividual variation in the pharmacokinetics of delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:273-276.
- Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Consumo frequente/de alto risco de cannabis: sumário 2017.
- Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2016; 79(7):526-538.
- Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014;46:86-95.
- Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, et al. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. *Life Sci*. 2007;80:1415-1419.
- Whiting, P.F., et al., Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2015. 313(24): p. 2456-2473.
- Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, et al. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1347-1353.