



BACHARELADO EM FARMÁCIA

**ANA BEATRIZ TEIXEIRA PEREIRA
LUCAS PEDREIRA TEIXEIRA
MATHEUS SOUZA DE OLIVEIRA
PRISCILA OLIVEIRA DOS SANTOS
VINÍCIUS DA SILVA RODRIGUES**

**USO DA *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Guanambi - 2023

**ANA BEATRIZ TEIXEIRA PEREIRA
LUCAS PEDREIRA TEIXEIRA
MATHEUS SOUZA DE OLIVEIRA
PRISCILA OLIVEIRA DOS SANTOS
VINÍCIUS DA SILVA RODRIGUES**

**USO DA *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Artigo científico apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário-UniFG como requisito de avaliação da UC Trabalho de Conclusão de Curso- TCC

Orientador: Prof. Gabriel Cotrim de Souza

Guanambi - 2023

RESUMO

O canabidiol é um dos principais compostos da *Cannabis sativa*. O mesmo apresenta efeitos anticonvulsivantes e não manifesta efeitos colaterais, intrusivos ou eufóricos. Desse modo, ele vem sendo usado no tratamento da epilepsia desde a antiguidade, sendo essa uma das doenças mais comuns do século afetando cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo, considerando que cerca de um terço continua apresentando crises convulsivas mesmo diante dos tratamentos convencionais. O objetivo deste estudo é descrever o uso das propriedades terapêuticas da cannabis sativa, mais especificamente do CBD no tratamento da epilepsia, descrevendo a classificação, diagnóstico, sintomas e tratamento da mesma, retratar o mecanismo de ação da cannabis, esclarecer sobre o uso do canabidiol no Brasil de acordo com as resoluções e as dificuldades encontradas, apresentar o benefício e sua eficácia na epilepsia. Para realizar esta revisão bibliográfica, foram consultadas as bases ScienceDirect e Pubmed, utilizando os descritores "*Cannabis sativa, epilepsy mechanism of action, treatment e cannabidiol*" entre os anos 2010 e 2023. Seguindo a metodologia citada anteriormente, foram encontrados no ScienceDirect 88.140 referências, sendo encontrados mais dados no descritor "*epilepsy*", já no Pubmed apenas 2.252 referências, totalizando 90.392 referências. Desse modo, foi possível observar que o uso terapêutico do CBD, um composto da planta *Cannabis sativa* demonstrou ser eficaz no tratamento da epilepsia, a fim de conseguir proporcionar ao paciente uma melhor qualidade de vida, porém, no Brasil o seu uso e comercialização ainda vem sendo alvo de preconceitos, pois a mesma é tratada como uma droga de abuso.

Palavra-chave: *Cannabis sativa. epilepsy mechanism of action. Treatment. Cannabidiol.*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. METODOLOGIA	5
2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	5
2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	6
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1 EPILEPSIA.....	9
3.2 HISTÓRIA DA <i>CANNABIS</i>	11
3.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE.....	12
3.4 MECANISMO DE AÇÃO.....	14
3.5 USO DO CANABIDIOL NO BRASIL.....	14
3.6 TRATAMENTO DA EPILEPSIA COM <i>CANNABIS SATIVA</i>	16
4. CONCLUSÃO	17
5. REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa*, conhecida como maconha, além de ser composta por mais de 500 diferentes compostos, novos componentes ainda continuam sendo descobertos (RADWAN, 2009). Os compostos exclusivos da planta de cannabis são denominados de canabinóides. O principal composto ativo dentre os canabinóides é o canabinóide Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), sendo o dronabinol um isômero puro do THC (Figura 1) (MECHOULAM, 1970).

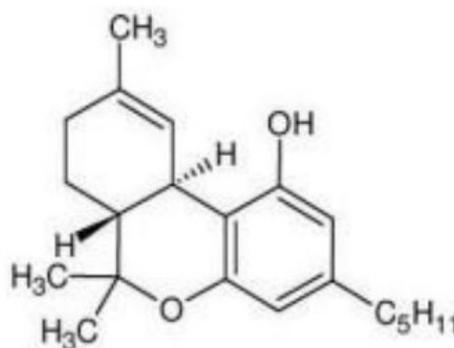


Figura 1: Estrutura química do THC.

Fonte: MATOS et al, 2017.

Outro composto, o canabidiol (CBD), é um dos principais ativos da planta *Cannabis sativa*, possui propriedades anticonvulsivantes e não apresenta efeitos colaterais eufóricos ou intrusivos. E com base nisso, o CBD vem sendo usado no tratamento da epilepsia desde a antiguidade, desse modo, as terapias à base dessa substância se tornaram cada vez mais relevantes na última década (DEVINSKY et al., 2014).

A epilepsia está entre as doenças crônicas do cérebro mais comuns e atinge cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo (HIRTZ et al., 2007; CAGNETTI et al., 2014). Boa parte dos pacientes acometidos com epilepsia pode alcançar remissão sustentada, ao passo que cerca de um terço continua a ter convulsões mesmo diante do tratamento adequado (LATTANZI et al., 2019; KWAN et al., 2000). Os medicamentos mais comuns nesse tratamento são fenitoína, carbamazepina, topiramato, clobazam e levetiacem (CRIPPA et al., 2016). Ainda que muitos novos medicamentos foram aprovados nos últimos anos, o número de casos da epilepsia resistente a medicamentos permaneceu estável (CHEN et al., 2018).

É importante ressaltar que a *Cannabis sativa* já se encontra liberada para uso medicinal em outros países, Portugal, Espanha, Uruguai, Canadá, Israel, Holanda e em algumas partes dos Estados Unidos (GONÇALVES, 2014; CARNEIRO, 2018)

Nesse sentido, esse trabalho tem como objetivo principal descrever por meio de uma revisão bibliográfica o uso das propriedades terapêuticas da *Cannabis sativa*, essencialmente sobre o CBD, no tratamento de pacientes com epilepsia. Para isso, esse estudo irá descrever a classificação, diagnóstico, sintomas e tratamento da epilepsia, descrever o mecanismo de ação da *Cannabis*, esclarecer o uso do canabidiol no Brasil, de acordo as resoluções e as dificuldades existentes, apresentar os benefícios da *Cannabis sativa* e sua eficácia na epilepsia.

2.0 METODOLOGIA

O presente estudo apresenta-se como uma pesquisa bibliográfica qualitativa com finalidade descritiva. Ao longo do estudo, foram feitos levantamentos e análises de publicações a respeito do tema; “Uso da *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia”.

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para elaboração da revisão bibliográfica, a busca das publicações foi realizada nas plataformas *ScienceDirect* e *Pubmed* nos idiomas inglês e português. Foram analisados os artigos publicados entre os anos de 2010 e 2023 que estavam disponíveis nas bases de dados, abertos na íntegra para leitura, em que seu foco era o uso da *cannabis* no tratamento da epilepsia. Além da busca nas plataformas, foram exploradas as principais resoluções, leis e publicações de suma importância para a pesquisa, ainda que fora do intervalo de tempo proposto.

Para a busca bibliográfica, foram utilizados os descritores: “*Cannabis sativa*, *epilepsy mechanism of action*, *tratament e cannabidiol*”. Para limitar a busca, foram adequados os descritores com o Operador Booleano “AND” (Tabela 1).

Tabela 1 – Combinação dos descritores

	<i>Cannabis sativa</i>	<i>epilepsy</i>	<i>Mecanism of action</i>	<i>cannabidiol</i>	<i>tratament</i>
<i>Cannabis sativa</i>		And	And		And
<i>Epilepsy</i>	And		And	And	And
<i>Mecanism of action</i>	And	And		And	
<i>cannabidiol</i>		And	And		And
<i>tratament</i>	And	And		And	

1.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram pautados como critério de inclusão: (1) publicações disponíveis nas bases de dados que apareceram no idioma inglês e português; (2) publicadas no período entre 2010 a 2023; (3) publicações disponíveis na versão gratuita; (4) comunicações dos tipos: artigos de revisão, artigo de pesquisa, editorial e comunicações rápidas; nas áreas: Medicina, Odontologia, Psicologia, Química, Farmacologia, Toxicologia e Ciências Farmacêuticas; (5) foram avaliados inicialmente publicações em que o título, objetivo e resumo possuíam informações relacionadas ao tema do estudo. Foram excluídas do estudo as publicações com textos incompletos, versão de acesso paga ou estudos que não se enquadravam na temática do mesmo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

As buscas foram realizadas utilizando duas bases de pesquisa, *ScienceDirect* e *Pubmed*, utilizando os seguintes descritores: “*Cannabis sativa, epilepsy mecanism of action, tratament e cannabidiol*”. Para limitar a busca, os descritores foram

adaptados com o Operador Booleano “AND”. Desse modo foram encontradas no ScienceDirect 88.140 referências, e no Pubmed apenas 2252 referências, totalizando 90.392 referências bibliográficas.

Na base *ScienceDirect*, foram encontradas um total de 88.140 referências, considerando que a partir de 2018 os números cresceram consideravelmente, mais especificamente ao se utilizar o descritor “*Epilepsy*”. Foi possível observar que neste descritor o número de referências encontradas foi consideravelmente alto em relação aos outros, em ambos os sites, principalmente a partir de 2015. Verificou-se também que no descritor “*Mechanism of action cannabidiol and epilepsy*” os números são significativamente inferiores aos outros descritores em ambos os sites.

Já na base *Pubmed*, foram encontradas apenas 2.252 referências, apresentando um número reduzido no descritor “*Mechanism of action cannabis sativa and epilepsy*”, porém, no descritor “*Epilepsy*” os números se mostram superiores aos outros termos.

Tabela 1: Resultado quantitativo no ScienceDirect entre os anos 2010 e 2023:

Sciencedirect	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Cannabis sativa and Epilepsy	8	9	13	19	16	35	36	58	58	54	84	108	73	26	597
Epilepsy	3991	4304	4589	5107	5095	5371	5738	5802	6107	6197	7.076	7.783	6.638	2.446	76244
Mechanism of action cannabis sativa and epilepsy	6	5	9	13	11	20	23	38	40	32	55	66	44	15	377
Epilepsy treatment and cannabis sativa	8	9	12	19	14	34	33	57	57	53	83	103	70	25	577
Cannabis sativa	111	104	122	151	159	192	189	287	231	228	338	394	388	174	3068
Cannabidiol and Epilepsy	8	8	13	9	19	39	54	78	110	134	237	253	226	73	1261
Cannabidiol	83	90	92	106	139	180	193	284	336	361	589	712	676	282	4123
Mechanism of action cannabidiol and epilepsy	7	8	10	7	17	23	27	48	63	65	115	136	114	40	680
Epilepsy treatment and cannabidiol	8	8	12	9	18	39	54	77	108	131	225	240	212	72	1213

Tabela 2: Resultado quantitativo no Pubmed entre os anos 2010 e 2023:

Pubmed	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Cannabis sativa and epilepsy	-	-	-	-	-	-	-	2	2	5		5	2		16
Epilepsy	35	22	138	39	47	54	89	84	111	122	132	21	292	38	1224
Mechanism of action cannabis sativa and epilepsy	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	2			7
Epilepsy treatment and cannabis sativa					1	1				6	3	6	2		19
Cannabis sativa	2	4	8	5	11	18	18	29	42	58	86	95	106	6	488
Cannabidiol and Epilepsy			2			1	2	4	9	14	8	13	9	2	64
Cannabidiol	12	12	14	12	11	8	14	14	31	36	41	51	61	11	328
Mechanism of action cannabidiol and epilepsy						1	2	3	6	7	6	8	7	2	42
Epilepsy treatment and cannabidiol			2			1	2	4	9	14	8	13	9	2	64

Foram eliminadas as publicações de versão paga, textos incompletos ou, após a leitura dos títulos e resumos, aquelas publicações que não se enquadravam na temática do estudo. Desse modo, foram utilizadas 49 referências para a discussão sobre a temática abordada.

3.1 EPILEPSIA

A epilepsia consiste em uma alteração cerebral que acaba gerando danos em pessoas de qualquer idade em todo o mundo (FIEST et al., 2017).

As crises epiléticas possuem causas que podem variar, como uso de bebida alcoólica, hipoglicemia, danos cerebrais que ocorrem através de um acidente vascular cerebral, malformações cerebrais, tumores cerebrais, infecções cerebrais incluindo meningite, encefalite, parasitoses, doenças neurodegenerativas e herança genética (SCHAUWECKER, 2012; ENGLLOT et al., 2016; HELBIG et al., 2017; FARRELL et al., 2017). Porém, em alguns pacientes, as causas das crises podem ser desconhecidas. A epilepsia pode se manifestar por variados tipos de comorbidades psiquiátricas, déficits cognitivos, ansiedade e depressão e transtornos psiquiátricos como o autismo, que interferem gravemente na qualidade de vida dos pacientes (Devinsky et al., 2018 a,b,c, Vezzani et al., 2019).

Sabe-se que cerca de 70 milhões de pessoas são afetadas pela epilepsia em todo o mundo. Considerando que 1% são atingidos nos países desenvolvidos, já nos subdesenvolvidos essa taxa é maior, o que se torna preocupante já que o tratamento é de difícil acesso (PEART et al., 2020). No Brasil, mesmo que não tenham estudos anuais, estima-se que cerca de 1,9 milhões de pessoas são acometidas com a doença (BASÍLIO et al., 2019).

As epilepsias podem ser classificadas em dois tipos (Figura 2). Crises parciais que acometem apenas uma região específica do cérebro e as crises generalizadas que acontecem em duas ou mais regiões cerebrais. As crises parciais podem ser subdivididas em crises parciais simples, durando de 20 a 60 segundos e parcial tônico-clônica, apresentando graves contrações musculares (REDDY et al., 2016).

Tipos de crise de epilepsia

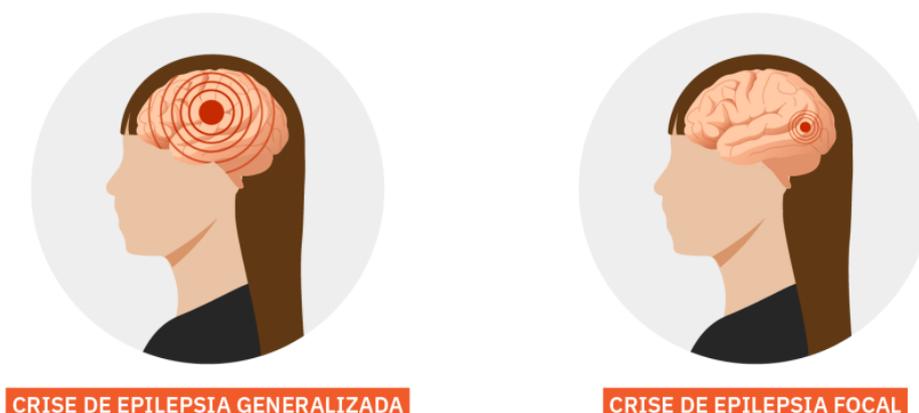


Figura 2: Tipos de crise de epilepsia

Disponível em: <https://blog.mendelics.com.br/dia-mundial-da-conscientizacao-da-epilepsia/>

Por muito tempo, a epilepsia foi considerada uma doença "intratável ou farmacorresistente", diante de vários fatores apresentados por clínicos e pesquisadores. A falta de uma metodologia de estudo clara, em alguns cenários, impossibilitava a correlação dos achados entre os estudos e as recomendações práticas (KWAN et al., 2010).

Atualmente, as principais metodologias de tratamento iniciam com a utilização de medicamentos que diminuem a excitabilidade do tecido neural, de forma que bloqueie a liberação de neurotransmissores como o glutamato, ou realizando a liberação dos receptores GABA (HAY, 2020). Os medicamentos mais comuns nesse tratamento são fenitoína, carbamazepina, topiramato, clobazam e levetiacem (CRIPPA et al., 2016).

Sabendo que na adolescência o convívio social pode ser maior, é importante ressaltar que, geralmente, a epilepsia pode causar dificuldades psicossociais que interferem de maneira negativa na qualidade de vida do paciente (TAYLOR, 2011). As consequências causadas interferem não apenas no quadro clínico, mas também ocasionam problemas socioeconômicos, cognitivos, consequências psicossociais, como dificuldades educacionais, desemprego, isolamento social e até mesmo depressão (REDDY et al., 2016).

3.2 HISTÓRIA DA CANNABIS

A Cannabis é um arbusto que teve origem na Ásia, pertence à família das Cannabaceae, cujas espécies mais populares são *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* (RAYMUNDO et al., 2007), e são diferenciadas pelo seu modo de crescimento, quantidade de princípios ativos e características morfológicas (SPINELLA, 2001). Portanto, a espécie mais comum no Brasil é a *Cannabis sativa*, já que ela se desenvolve melhor em climas temperados e tropicais (COSTA, 1975)

A *Cannabis sativa* é uma das plantas mais antigas cultivadas no mundo, natural do Sudeste e da Ásia Central (R. JIANG et al., 2011), é famosa por suas características medicinais e psicoativas.

Há milênios a cannabis já se faz presente, pois inúmeras pessoas recorriam ao consumo da planta para a realização de cordas e comidas que se originavam da fibra, também acontecia a utilização das sementes para a extração do óleo (CROCCO, 2020).

Na Índia, existe registro do uso da *Cannabis sativa* em até 1000 anos a.C, sendo utilizada como hipnótico e ansiolítico no tratamento de histeria, manias e ansiedade. Com as migrações e rotas comerciais, a planta alcançou a Europa, Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos no início do século XX, sendo usada no tratamento de doenças mentais como hipnótico (MATOS et al., 2017).

Contém relatos do uso medicinal da planta há muito tempo na China antiga dado em 2.700 a.C. com recomendações medicinais a fim de promover o alívio de dor, ansiedade, disfunção erétil, epilepsia e cálculos urinários (DOYLE et al., 2019).

No Brasil, seu uso medicinal é de conhecimento nos séculos XVIII, XIX e XX sendo usado como medicamento por grande parte da sociedade nessa época. No século XIX, começaram a ser criados os “Cigarros Índios” que eram usados no tratamento de asma e insônia. Porém, alguns pesquisadores indicavam que ainda que a Cannabis apresentasse sensações boas, seus efeitos ainda não haviam sido esclarecidos, e, em alta dose a mesma poderia ser tóxica (DIAS et al., 2021).

Entre inúmeros componentes da Cannabis, apenas o THC e o Canabidiol foram aprovadas para importação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2016. Sendo liberados para fins medicinais, já que o seu cultivo em solo brasileiro é proibido (RODRIGUES; ZUMSTEIN, 2018).

3.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide (Figura 3) é responsável por inúmeros efeitos reguladores no cérebro e no sistema imunológico, atuando diretamente em patologias como inflamação, dor, náuseas, epilepsia, câncer, glaucoma, entre outros (CARVALHO et al., 2017).

A farmacologia do CBD ainda é bastante enigmática e apresenta uma relação direta e indireta com os receptores de vários sistemas de controle celular. Porém, dentre os resultados farmacológicos do CBD, muitos decorrem de seus efeitos no sistema de reabsorção e degradação da anandamida (BRAIDA et al., 2013). Logo após a descoberta e caracterização molecular do receptor canabinóide tipo 1, foi descoberto o primeiro endocanabinóide, a anandamida. O seu nome vem da palavra sânscrita “ananda” que se relaciona ao prazer, e da natureza do seu grupo químico amida (GONTIJO et al., 2016).

A anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) são denominadas de endocanabinóides, atuando no sistema nervoso central no controle da dor, do humor e do apetite por meio da ligação aos receptores canabinóide do tipo 1 (CB1). Ao interagir com esses receptores, atuando como antagonista ou agonista reverso, o CBD pode aumentar a ação dos endocanabinóide, e assim, contribuindo com o controle das crises convulsivas (LIMA et al., 2016).

Os receptores canabinóides fazem parte da superfamília dos receptores de membrana-ligados-a-proteína G (GPCR; *G-Protein-Coupled-Receptor*) (DI MARZO; BIFULCO; PETROCELLIS, 2004; HOWLETT AC, 2002). Desse modo, é de grande importância para o conhecimento médico perceber que os agonistas endógenos e os receptores CB1 podem se manifestar em vários outros órgãos da periferia. Já os receptores canabinóides tipo 2 (CB2) estão presentes nas células do sistema imunológico (DI MARZO; BIFULCO; PETROCELLIS, 2004; DI MARZO; MATIAS, 2005).

Os agonistas endógenos mais relevantes dos receptores canabinóides, a anandamida e a 2-AG, são derivados de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, sobretudo do ácido aracdônico. Essas substâncias não estão confinadas no SNC, mas ainda assim agem como mediadores locais em vários tecidos, de modo que são produzidos por demanda após alterações agudas ou crônicas da homeostase

celular (DI MARZO; MATIAS, 2005). Os endocanabinóides agem como mensageiros cerebrais retrógrados (DE PETROCELLIS L et al., 2004; CHRISTIE MJ et al., 2001). Distintivamente da sequência usual, o estímulo se dá no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à produção e liberação dos endocanabinóides na fenda sináptica, se difundem livremente até causarem o estímulo nos receptores CB1 presentes nos terminais pré-sinápticos (DI MARZO; MATIAS, 2005).

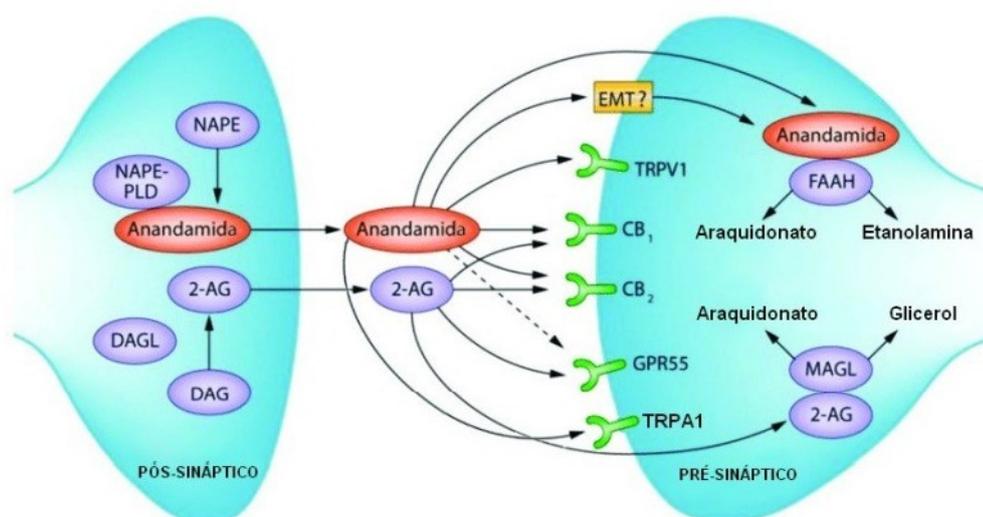


Figura 3: Sistema endocanabinóide

Fonte: (ZHOU et al., 2019)

As reações fisiológicas dos endocanabinóides e dos ligantes exógenos provém da ativação dos receptores CB1, que modulam maneiras de plasticidade sináptica, sendo mecanismos que colaboram para a dependência neuronal e memória (CARVALHO et al., 2017).

Os endocanabinóides agem como mediadores locais de maneira parácrina e autócrina, sendo captados por células neuronais por meio de transportadores e metabolizados apressadamente. Dessa forma, eles são hidrolizados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-seletiva (FAAH) e lipase sn-1-diacilglicerol seletiva (DI MARZO; MATIAS, 2005).

3.4 MECANISMO DE AÇÃO

Até então, mais de 500 compostos, como canabinóides, flavonóides, terpenos e ácidos graxos, foram detectados nas folhas e brotos da *Cannabis sativa* (BC FOSTER et al., 2019).

Os canabinóides modulam a excitabilidade neuronal e a suscetibilidade a convulsões (REDDY, GOLUB, 2016). Já o THC não é tão recomendado no tratamento, pois ele atua como agonista parcial dos endocanabinóides CB1 e CB2, desse modo, ele pode causar efeitos após a convulsão e efeito psicoativo. Ou seja, em doses menores pode agir como anticonvulsivante, já em doses maiores pode causar convulsões (BASILIO, 2019).

Primeiramente, os fitocanabinóides 2-AG e anandamina são difundidos pela fenda sináptica, e assim, são sintetizados pelos neurônios por meio das enzimas diacilglicerol lipase (DAGL) e fosfolipase C (PLC). A catabolização delas é efetuada pela enzima monoacilglicerol lipase (MAGL). Logo em seguida os transportadores de membrana dos eCBs (TeCB) auxiliam na recaptção dos eCBs. É gerada uma despolarização em função da ativação dos receptores, que reduz a excitabilidade e em razão disto há uma diminuição da liberação de neurotransmissores (CARVALHO et al., 2017).

O mecanismo de ação do canabidiol ainda é complexo e não foi totalmente compreendido. Porém, sabe-se que ele se apresenta como antagonista ou agonista de forma inversa nos receptores canabinóides, aumentando as ações mediadas pelos endocanabinóides por meio de sua habilidade de inibir a hidrólise a recaptção do endocanabinóide anandamida (PEREIRA JÚNIOR, 2013).

3.5 USO DO CANABIDIOL NO BRASIL

A *Cannabis sativa* ainda é proibida no Brasil para fins recreativos desde 1830, em que foi criada a primeira lei no Rio de Janeiro. Sendo assim, as pessoas que fizessem uso da mesma pagariam multa e ficavam em reclusão por três dias (BASÍLIO et al., 2019).

A Resolução nº 2.113, de 30 de outubro de 2014, dispõe sobre o uso compassivo (i.e. “disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso”) do CBD como tratamento

médico, restringindo para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias (convulsões inúmeras vezes ao dia) às terapias habituais. Ademais, a prescrição compassiva (quando o medicamento ainda não se encontra registrado) se limita apenas aos profissionais especializados em neurologia, psiquiatria e neurocirurgia, considerando que estejam devidamente cadastrados no Conselho Regional de Medicina (CRM) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Para que os pacientes façam uso do tratamento, estes deverão estar cadastrados no Sistema CRM/CFM (Conselho Regional de Medicina e Conselho Federal de Medicina) para que sejam monitorados nos aspectos de segurança e efeitos adversos. A Resolução também regulamenta sobre a necessidade da continuação de estudos bem dirigidos metodologicamente, já que o número de estudos sobre o assunto é escasso, e com poucos resultados conclusivos no que diz respeito à eficácia e segurança. (BRASIL, 2014)

A ANVISA aprovou em 2019 a Resolução de Diretoria Colegiada nº 325, de 3 de dezembro de 2019, atualizando a lista de substâncias proibidas da lista de substâncias entorpecentes, precursoras, psicotrópicas e outras que estejam sob controle especial da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 que dispõe sobre a autorização da venda de medicamentos à base de cannabis em todo o Brasil (LIMA et al., 2021).

Diante da incerteza sobre reações alérgicas ou possíveis complicações de diferentes naturezas, o Conselho Federal de Medicina acaba mantendo suas restrições quanto ao tratamento com o Canabidiol. Portanto, ele ainda não é registrado como medicamento, e seu uso ocorre apenas de forma compassiva (quando o medicamento não é registrado), por conta do esgotamento de outras terapias medicamentosas (BRASIL, 2014)

Entretanto, ainda com muitos casos adeptos, a liberação do uso do canabidiol medicinal não é tão simples e o acesso ao mesmo se encontra bastante complicado (GURGEL et al., 2019). Esse assunto ainda vem sendo de difícil discussão devido ao preconceito da sociedade em relação à planta, pois para muitos não há diferença entre o uso medicinal e o uso recreativo da Cannabis (KRUSE et al., 2007).

3.6 TRATAMENTO DA EPILEPSIA COM CANNABIS SATIVA

A utilização de produtos à base de *Cannabis sativa* para o tratamento de variadas condições médicas tem sido de grande relevância popular e também em pesquisas. Esse grande interesse público pela denominação de produtos da cannabis de forma terapêutica no tratamento de epilepsias demanda novas avaliações dos efeitos conhecidos no cérebro e no comportamento (DEVINSKY et al, 2016; GRIEBEL et al, 2005).

Alguns dados históricos mostram que em 1840 o Dr. William O'Shaughnessy tratou uma criança epilética que estava há quarenta dias com convulsões utilizando o cânhamo (forma genética distinta) de cannabis. Logo mais na Europa outros médicos publicaram estudo que apresentaram bons resultados no tratamento da epilepsia pediátrica usando Cannabis (DOYLE et al., 2019).

Um estudo com adultos e crianças com uma amostra de 714 pacientes, apresentando convulsões ocasionadas pela síndrome de Lennox-Gastaut demonstrou eficácia do Epidiolex (canabidiol purificado) sendo administrado com doses de 10 mg ou 20 mg por quilograma ao dia, desse modo foi observada uma redução de cerca de 50% nas crises (DEVINSKY et al., 2018).

Nos Estados Unidos há um caso bastante conhecido sobre o uso da Cannabis, que se trata de uma criança de cinco anos chamada Charlotte, que sofria da síndrome de Dravet, ela chegava a apresentar até 50 crises por dia. Após dar início ao tratamento com o extrato de cannabis suas convulsões diminuíram em pouco mais de 90%. Sabendo disso, novas famílias despertaram interesse pela substância (ARZIMANOGLU, 2020).

Desse modo, pesquisas apontam a segurança e eficácia no uso terapêutico do CBD, de modo em que se torne o canabinoide mais utilizado no tratamento da epilepsia. Apesar disso, estudos clínicos, e estudos farmacocinéticos, seguem sendo escassos, de modo que seja improvável a indicação das doses e as relações medicamentosas (MAIA, 2014).

4.0 CONCLUSÃO

Dentre os estudos analisados, o uso do canabidiol reduziu as crises epiléticas em cerca de 50 a 90%, o que despertou o interesse de outros pacientes pelo tratamento. Entretanto, o número de estudos ainda se encontra limitado, principalmente no que se trata sobre reações alérgicas ou outros efeitos colaterais que o mesmo possa apresentar.

Foi possível observar que o uso terapêutico do CBD demonstrou ser eficaz principalmente no tratamento da epilepsia, a fim de conseguir proporcionar ao paciente uma melhor qualidade de vida, agindo na diminuição da liberação de neurotransmissores. Sabe-se que no Brasil o seu uso e comercialização ainda vem sendo alvo de preconceitos, pois a mesma é tratada como uma droga de abuso por grande parte da sociedade.

Portanto, é de suma importância que ocorra cada vez mais novas pesquisas e também a presença do profissional farmacêutico nesse cenário voltado para o tratamento da epilepsia, em conjunto com uma equipe multidisciplinar.

5.0 REFERÊNCIAS:

ARZIMANOGLU, Alexis, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Revista Epileptic Disord**, v.22, n.1, p.1-14, 2020.

AUSTIN J.K.Huster GA.Dunn DW.Risinger MW, Adolescentes com epilepsia ou asma ativa ou inativa: uma comparação da qualidade de vida., **Epilepsia**. v. 37, p. 1228-1238, 1996.

BASILIO, Pamela Velera, et al. A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**, v. 3, n. 2, p. 86-96, 2019.

BC FOSTER, et al. Cannabis e canabinóides: cinética e interações Sou. J. Med, 2019.

BRAIDA, D. et al. Postischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. **Neuroscience Letters**, v. 346, n. 1-2, p. 61-64, 2003.

BRASIL, Conselho Federal de Medicina. **Resolução n. 2.113, de 2014**. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil, Brasília, DF, n. 243, seção I, p. 183, dez. 2014.

CAGNETTI C. et al. Curso de convulsões durante a gravidez em epilepsia catamenial. **Neurologia**. v. 83, p. 339–344, 2014.

CARLINI, E. A.; Rodrigues, E.; Galduróz, J. C. F.; Cannabis sativa L. e substâncias canabinóides em medicina, 1a. ed., Cebrid: São Paulo, 2005.

CARNEIRO, D. A. C. Uso medicinal da Cannabis Sativa L. 2018. 45 p. Monografia (Bacharel em Direito). Universidade Unievangélica, 2018.

CARVALHO, Cristiane Ribeiro, et al. Canabinoides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Vittal. **Revista de Ciências da Saúde**. v.29, n.1, p.54-63, 2017.

CHEN Z. et al. Resultados do tratamento em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com drogas antiepilépticas estabelecidas e novas: um estudo de coorte longitudinal de 30 anos. **JAMA Neurol**. v. 75, p. 279-286, 2018.

CHRISTIE MJ, Vaughan CW. Neurobiology: Cannabinoids act backwards. **Nature**. v. 410, p. 527-530,2001.

COSTA, A. F.; **Farmacognosia**, Fundação Caloust Gulbenkian, 3a. ed, Lisboa, 1975.

CRIPPA, José A. S, et al. Δ 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v.7, p.1-6, 2016.

CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223, 2020.

DE PETROCELLIS L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. **Br J Pharmacol**. V. 141, p. 765-774, 2004.

DEVINSKI, Orrin. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **The New England Journal of Medicine**. v. 378, p.1888-1897, 2018.

Devinsky O. et al. Canabidiol: farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. **Epilepsia**. v. 55, p. 791-802, 2014.

DEVINSKY O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **Lancet Neurol**. v. 15, p. 270-278, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Randomized, doseranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. **Neurology** v.90, p.1204-1211, 2018a

DEVINSKY, O. et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. **Epilepsy Behav**.v. 86, p. 131–137, 2018b

DEVINSKY, O. et al. Epilepsy. **Nat. Rev. Dis. Prim.** 4. Journal Pre-proof 43, 2018c

DI MARZO, V. BIFULCO, M. PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nat Rev Drug Disc**, v. 3. p. 771-784, 2004.

DI MARZO V, MATIAS I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. **Nat Neurosci**. v. 8, p. 585-589. 2005.

DIAS, Luiza Lima, et al. Breve história da maconha no Brasil e suas relações com a moralidade na formação da República. **Aedos**, Porto Alegre, v. 13, n. 28, 2021.

DOYLE, Alexander Doyle, et al. Cannabis and Epilepsy. **Journal of Dual Diagnosis**., vol. 16, n.1, p.75-82, 2019.

ENGLLOT, D.J., CHANG, E.F., VECHT, C.J. **Epilepsy and brain tumors**, Gliomas. Elsevier B.V. 1st ed, 2016.

FARRELL, J.S; WOLFF, M.D; TESKEY, G.C. Neurodegeneration and Pathology in Epilepsy : Clinical and Basic Perspectives. **Advances in neurobiology**. v. 15 p.317–334, 2017.

FIEST, K.M. et al. Prevalência e incidência de epilepsia: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos internacionais, **Neurologia**. v. 88, P. 296-303, 2017.

GRIEBEL, G. et al. Efeitos do antagonista do receptor canabinóide CB1 rimonabant em modelos de reatividade emocional em roedores. **Psiquiatria Biol**, 2005.

GONÇALVES, G. A. M.; SCHLICHTING. Efeitos benéficos e maléficis da Cannabis Sativa. **Revista Uningá**. v. 20, n. 2, p. 92-97, 2014.

GONTIJO, E. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.

GURGEL, H. L. C. et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil, **Saúde Soc**. São Paulo, v.28, n.3, p.283-295, 2019.

HAY, L. Understanding the basics of cannabidiol from cannabis to apply to therapeutics in epilepsy. **Revista SAMJ**, v.110, n.2, p. 102-105, 2020.

HELBIG, I; DEIMLING, M. Von, Marsh, E.D. Epileptic Encephalopathies as Neurodegenerative Disorders, 2017.

HILL, A. J. et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. **Pharmacology&therapeutics**, v. 133, n. 1, p. 79-97, 2012.

HIRTZ D, et al. Quão comuns são os distúrbios neurológicos “comuns”? **Neurologia**. v. 68, p. 326-337, 2007.

HOWLETT AC. The cannabinoid receptors. **Prostaglandins Other Lipid Mediat**. v.68-69. P. 619-631, 2002.

J. APARICIO, BLANCO et al. Nanocápsulas lipídicas decoradas e carregadas com canabidiol como veículos direcionados de liberação prolongada para terapia de glioma: triagem in vitro de parâmetros críticos EUR. **J. Pharm. Biofarmaco**. v. 134, p. 126-137, 2019.

J. ATSMON et al. PTL401, uma nova formulação baseada na tecnologia de dispersão pró-nano, melhora a biodisponibilidade de canabinóides orais em voluntários saudáveis. **J. Pharm. Ciência**, v. 107, ed. 7, p.1423–1429, 2018.

KRUSE, M; SOUZA, P; TOMA, W. A importância do princípio ativo Canabidiol (CDB) presente na Cannabis Sativa no tratamento de Epilepsia, 2007.

KWAN P, Brodie MJ. Identificação precoce de epilepsia refratária. **N Engl J Med**. v. 342, p. 314-319, 2000.

LATTANZI S. et al. Monoterapia antiepiléptica em epilepsia focal recém-diagnosticada: uma meta-análise de rede. **Acta Neurol Scand**. v. 139, p. 33-41, 2019.

LIMA, Amanda Alves, et al. O uso da maconha (Cannabis sativa L) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n.12, p. 1-12, 2021.

- LIMA, W. E.A.; et al. Flexibility in the Molecular Design of Acetylcholinesterase Reactivators: Probing Representative Conformations by Chemometric Techniques and Docking/QM Calculations. **Letters in Drug Design and Discovery**, v.13, n. 5, p. 360-371, 1 de junho de 2016;
- MAIA, L. Cannabis no tratamento da epilepsia. **Boletim Maconhbrás** 2014, 3, 2.
- MARZO, V. di.; FONTANA, A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 53, n. 1, p. 1- 11, 1995.
- MATOS, R. L. A., et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Rev. Virtual Quim.** v. 9. n. 2, p. 786-814, 2017.
- MECHOULAM R. Química da maconha. **Ciência**. v. 168. p. 1159-1166, 1970.
- PEART, Keri-Ann R Buchanan, et al. Cannabis, More Than the Euphoria: Its Therapeutic Use in Drug-Resistant Epilepsy. **Revista Cereus**, v.12, n.7, 2020.
- PEREIRA JUNIOR, L. C. Avaliação da administração oral do canabidiol em voluntários sadios. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.
- PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 - tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199-215, 2008.
- R. JIANG, et al. Identificação de enzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo do canabidiol por microssomas hepáticos humanos. **Ciência da Vida**, 2011.
- RADWAN MM, et al. Canabinóides biologicamente ativos de Cannabis sativa de alta potência. **Jornal de Produtos Naturais**. v.72, p. 906-911, 2009.
- RAYMUNDO, P. G.; Souza, P. R. K. Cannabis sativa L.: Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde** 2007, 5, 23.
- REDDY, Doodipala Samba; GOLUB, Victoria M. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.357, n.1, p.45-55, 2016.
- RODRIGUES, M. F.; ZUMSTEIN, L. S. Legalização e descriminalização da Cannabis. **Direito & Realidade**, v. 6, n. 5, 2018.
- SCHAUWECKER, P.E. The effects of glycemic control on seizures and seizure-induced excitotoxic cell death. 2012
- SPINELLA, M; The Psychopharmacology of Herbal Medicine: Plant Drugs That Alter

Mind, Brain and Behavior, The MIT Press. 1a. ed. Cambridge, 2001.