

O USO DE CANNABINOIDES NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

MAYARA DE CARVALHO VIANA¹; RAYANE AZEVEDO LOPES²; RIETHE DE OLIVEIRA ROCHA³

¹Farmacêutica pelo Centro Universitário Augusto Motta. E-mail: mayc.viana@gmail.com

²Farmacêutica pelo Centro Universitário Augusto Motta. E-mail: rayaneazevedo.lobes@gmail.com

³Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Augusto Motta. E-mail: riethe.rocha@souunisuam.com.br

RESUMO

O presente trabalho apresenta uma revisão narrativa acerca do uso dos compostos presentes na planta *Cannabis sativa*, o canabidiol e THC, como uma alternativa no tratamento da epilepsia frente a terapêutica farmacológica tradicional já existente. Apesar disso, seus mecanismos de atuação ainda não foram totalmente elucidados, necessitando de estudos que possam definir melhor o seu perfil farmacológico, gerando então uma nova linha de possibilidades na indústria farmacêutica voltadas para o tratamento de muitos pacientes que não respondem bem às opções já existentes. A possibilidade de proporcionar o controle da doença para um maior leque de pacientes portadores de epilepsia poderá aumentar de forma significativa, além da possibilidade destes compostos atuarem no tratamento de diversas outras patologias como a esclerose múltipla, dentre muitas outras.

Palavras-chave: Canabinóides; Cannabis medicinal; *Cannabis sativa*; Epilepsia; Convulsões.

THE USE OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

ABSTRACT

This present paper provides a narrative review of the use of compounds found in the Cannabis sativa plant, cannabidiol and THC, as an alternative in the treatment of epilepsy compared to the already existing traditional pharmacological therapy. Nevertheless, their mechanisms of action have not yet been fully elucidated, requiring studies that can better define their pharmacological profile, thus creating a new avenue of possibilities in the pharmaceutical industry aimed at treating many patients who do not respond well to the current options. The possibility of providing disease control for a broader range of epilepsy patients could significantly increase, in addition to the potential for these compounds to be used in the treatment of various other conditions, such as multiple sclerosis, among many others.

Keywords: Cannabinoids; Medical cannabis; Cannabis sativa; Epilepsy; Convulsions.

INTRODUÇÃO

A epilepsia afeta pessoas de todas as idades no mundo sendo considerada uma das doenças neurológicas mais comuns, é caracterizada pela predisposição do cérebro em gerar crises convulsivas de forma persistente, devido a alterações na atividade neuronal. Essas crises geradas podem ser classificadas de acordo com a região do cérebro que foi afetada e podem apresentar sintomas diferentes de acordo com a parte que foi comprometida. A vida das pessoas com epilepsia é muitas vezes impactada por preconceitos, apresentam um risco três vezes maior

de morte precoce se comparado com a população sem a doença e a maior parte das pessoas que têm essa doença residem em países subdesenvolvidos. O tratamento dessa doença visa o controle das crises epilépticas e geralmente é feito com medicamentos anticonvulsivantes. O prognóstico geral da epilepsia é bom na maioria dos pacientes, quando tratada de forma adequada, em casos de epilepsia não tratada, mais grave se torna o prognóstico (OMS *et al.*, 2019).

Atualmente existem diversos fármacos disponíveis para o tratamento da epilepsia, porém 30% dos pacientes não respondem ao tratamento farmacológico, conhecidos como pacientes refratários à medicação. Devido a essa problemática, a busca por novas formas de tratamentos farmacológicos que sejam mais eficazes e apresentem segurança, aumentaram consideravelmente. Nesse cenário, os canabinóides estão sendo alvos de interesse na pesquisa por novas drogas anticonvulsivantes, por terem seus mecanismos de ação diferentes dos anticonvulsivantes utilizados (FERREIRA *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021).

A planta *Cannabis* pertence à família Cannabaceae sendo a espécie *Cannabis sativa* predominante no Brasil. Os canabinóides são compostos extraídos dessa planta. Os principais são o canabidiol (CBD) e o delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), ambos se mostraram eficientes em crises convulsivas e apesar do THC ser o canabinoide mais conhecido com potencial terapêutico muito explorado o CBD é considerado como primeira escolha por não produzir efeitos psicoativos e ter seu efeito anticonvulsivante melhor definido, até o momento seu mecanismo não foi totalmente esclarecido (BILLAKOTA *et al.*, 2019).

O presente trabalho tem como objetivo abordar o uso da *Cannabis sativa* como tratamento da epilepsia. Analisar seu potencial de eficácia frente aos tratamentos farmacológicos tradicionais já existentes, bem como seus efeitos adversos. Identificar os principais benefícios da sua utilização e discutir sobre o canabidiol como substância de uso controlado.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa utilizando artigos dentre o período de 2006 a 2022, visando apresentar o uso terapêutico de canabinoides no tratamento da epilepsia bem como seus principais benefícios e efeitos adversos. Através da plataforma do google acadêmico foram utilizados os seguintes descritores: "canabinóides", "cannabis medicinal", "epilepsia", "convulsões", "canabidiol", "*cannabis sativa*" possibilitando a visualização de diversos artigos dentre eles foram selecionados 13, para a realização da revisão bibliográfica. Dentre os 13 artigos escolhidos, 11 foram revisões bibliográficas, 1

ensaio duplo-cego randomizado e 1 estudo de acesso a novas drogas. A ilustração deste artigo foi produzida utilizando o site mindthegraph.com.

DESENVOLVIMENTO

1.1 *Cannabis sativa*

A planta *Cannabis* pertence à família botânica Cannabaceae, seu crescimento é observado em vários locais do mundo, sendo mais comum em regiões tropicais e temperadas. As espécies *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* são as mais conhecidas e possuem gêneros do sexo masculino e feminino. A espécie *Cannabis sativa* é predominante no Brasil e apesar de ser uma planta com propriedades psicotrópicas, possui grande eficácia terapêutica. É considerada uma droga de abuso e uma das mais manuseadas em todo mundo, sendo utilizada de forma abusiva e irregular, conhecida popularmente como maconha. Seu primeiro relato foi observado há mais de 2000 anos atrás, na China, pelo imperador Shen Nung que utilizava a maconha para fins medicinais, indicando o uso do chá da planta no tratamento da malária, reumatismo e até mesmo para memória fraca. Sua popularidade se espalhou e na antiguidade seu uso era indicado para o alívio de qualquer tipo de dor (ZUARDI, 2006; HONÓRIO *et al.*, 2006).

No ano de 1464 observou-se um dos primeiros relatos do uso da maconha no tratamento da epilepsia, Ibnal-Badri relatou que o filho do camareiro que tinha epilepsia utilizou a resina da planta e obteve êxito no controle das crises epiléticas (ZUARDI, 2006). No início do século XX a maconha começou a ser vista com outros olhos, sendo considerada como algo ruim que só trazia malefícios devido às suas propriedades psicoativas e seu uso recreativo. Alguns anos depois a ONU determinou que as drogas faziam mal a saúde e que regras deveriam ser criadas para proibir o uso delas, implantando em 1961 na Convenção Única sobre Entorpecentes a proibição a nível global, dessa maneira o uso da maconha com finalidade terapêutica foi extremamente abolido. Apesar da proibição nos EUA, o Prof. Dr. Raphael Mechoulam isolou duas substâncias presentes na planta *Cannabis sativa*, o CBD e o THC (FIORE, 2012; MATOS *et al.*, 2017).

Na década de 1970 e 1980 o médico Elisaldo Carlini especialista em psicofarmacologia que defendia as qualidades médicas da *Cannabis* liderou no Brasil uma pesquisa publicando mais de 40 trabalhos acerca da maconha em revistas internacionais, esse feito junto com outros grupos internacionais permitiu o desenvolvimento dos medicamentos à base de *Cannabis sativa* no exterior (POLICARPO, 2019).

O uso com finalidades terapêuticas da *Cannabis* está relacionado ao elevado número de

substâncias químicas encontradas em amostras dessa planta, além de substâncias únicas que a compõem, tendo como principal classe os canabinoides que tem a capacidade de atuar em um sistema de comunicação molecular próprio presente no cérebro (SILVA *et al.*, 2021).

1.2 Os canabinoides da planta

As três classes de canabinoides existentes são, os canabinoides naturais ou fitocanabinoides (que são encontrados na planta *cannabis*), os endocanabinoides ou canabinoides endógenos (produzidos pelo próprio corpo humano) e os canabinoides sintéticos (produzidos sinteticamente a partir da estrutura dos fitocanabinoides) (CARVALHO *et al.*, 2017).

O THC e o CBD são os canabinoides naturais presentes na *Cannabis* em maior concentração e são considerados os responsáveis pelas ações farmacológicas da planta. Outros canabinoides encontrados também podem exercer efeitos terapêuticos, são eles: canabigerol, canabicromeno, canabivarina, tetrahidrocanabivarina, canabicromevarina e canabigerovarina (CARVALHO *et al.*, 2017).

O THC é o responsável pelos efeitos psicoativos da planta, age como um agonista parcial e se liga aos receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinóide, porém seu uso terapêutico é limitado devido a existência de possíveis efeitos adversos graves. Ele é o responsável pelo "barato" encontrado no uso da droga maconha inalada, esse ato de fumar a mesma leva os canabinoides para a corrente sanguínea pelos pulmões e de lá são encaminhados diretamente para o cérebro através do sistema cardiovascular, de forma ágil e eficiente o THC se distribui promovendo seus efeitos (MATOS *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2017).

Já o CBD é um composto sem efeito psicotrópico devido a sua baixa afinidade pelos receptores CB1 se comparado ao THC, atuando como modulador alostérico negativo do receptor CB1 e agonista inverso no receptor CB2. Já foi confirmado em estudos sua capacidade de reduzir os efeitos psicoativos do THC. Têm propriedades anticonvulsivante, ansiolíticas e antieméticas (SOUZA *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2022).

Os estudos buscam cada vez mais descobrir possíveis usos na terapêutica para os canabinoides e os mesmos vêm sendo utilizados com a finalidade de tratar algumas patologias que ainda não apresentam terapêutica eficaz sobre os sintomas, porém ainda requer estudos que comprovem sua ação. Ao longo dos anos uma planta que era vista apenas como psicotrópica se tornou uma escolha de tratamento para diversas patologias através dos avanços científicos (RIBEIRO *et al.*, 2021).

1.3 Sistema Endocanabinóide

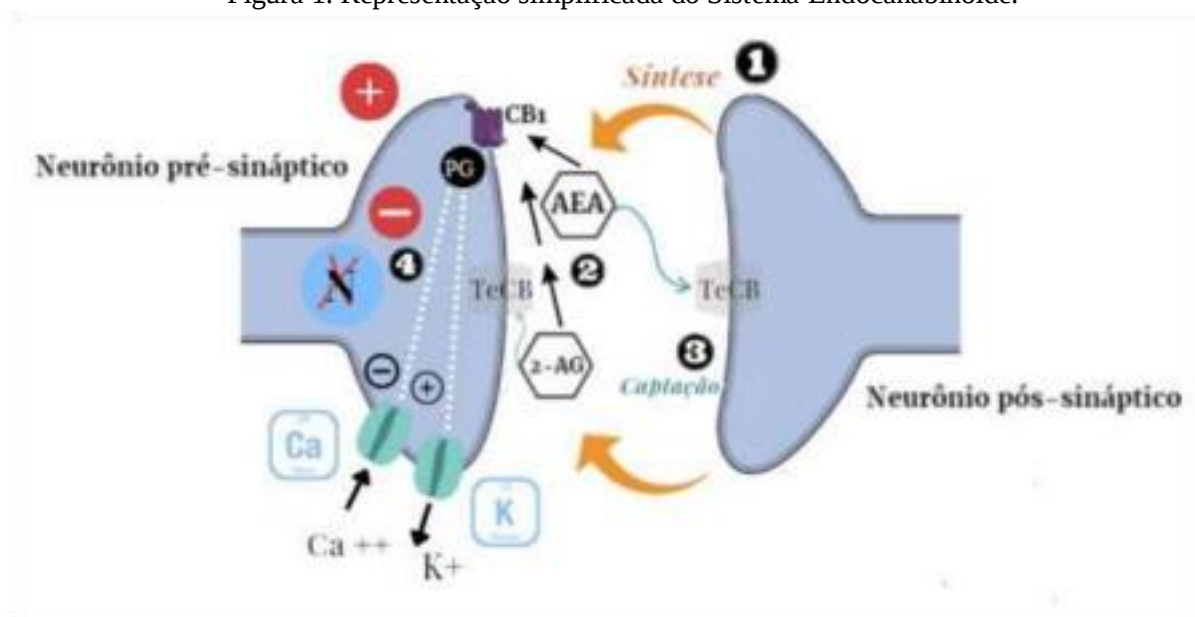
O sistema endocanabinóide exerce funções importantes no Sistema Nervoso Central, sendo basicamente constituído pelos receptores canabinóides CB1 e CB2, pelos endocanabinoides, pelas enzimas de síntese e degradação, bem como o respectivo transportador membranar (MATOS *et al.*, 2017; FONSECA *et al.*, 2013).

Partindo da descoberta e das pesquisas a respeito do THC, em 1988 pesquisadores descobriram que sua ação no SNC estava relacionada à ação de um receptor específico, denominado posteriormente de canabinóide 1 (CB1), que atua como mediador dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides. A descoberta do CB1 levou ao questionamento da existência de um endocanabinoide, que justificasse a presença desses receptores, descobrindo então a anandamida (AEA). Seguido então da descoberta de um segundo receptor, o canabinóide 2 (CB2), encontrado nos órgãos e tecidos periféricos e de outros endocanabinóides nos anos seguintes, como o 2-araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter (FONSECA *et al.*, 2013; SANTOS *et al.* 2019; OGA *et al.* 2008).

A principal função do Sistema Endocanabinóide é promover a homeostase regulando os sistemas de neurotransmissão. De maneira básica, quando o impulso nervoso chega ao neurônio pré-sináptico liberando um neurotransmissor, que se liga aos receptores presentes na membrana pós-sináptica, o neurônio pós-sináptico entende que a informação já foi recebida, desta forma, enzimas presentes na membrana pós-sináptica sintetizam endocanabinóides (AEA e 2-AG) que são liberadas na fenda sináptica, onde posteriormente se ligam ao CB1, que é um receptor acoplado à proteína G no terminal pré-sináptico, inibindo a liberação de novos neurotransmissores, como o ácido gamaaminobutírico (GABA) e o glutamato, através da cascata de ativação dessa proteína G, gerando a despolarização e consequentemente a redução da liberação de neurotransmissores, evitando desta maneira, gastos energéticos desnecessários como demonstrado na figura 1 (MATOS *et al.*, 2017; OGA *et al.*, 2008).

Desta forma, o Sistema Endocanabinóide é um sistema retrógrado, que atua de maneira contrária ao trajeto de comunicação elétrica, regulando as funções do corpo (FONSECA *et al.*, 2013, CARVALHO *et al.*, 2017).

Figura 1. Representação simplificada do Sistema Endocanabinóide.



Legenda: 1- Endocanabinóides sendo difundidos pela fenda após sua síntese pelo neurônio pós-sináptico. 2- Ação dos endocanabinóides nos receptores canabinóides no neurônio pré-sináptico. 3- Captação dos endocanabinóides pelo transportador de membrana TeCB. 4- Estímulo gerado pelos endocanabinóides, promovendo o fechamento dos canais de Cálcio e abertura dos canais de Potássio, gerando a despolarização e como consequência a redução de liberação dos neurotransmissores.

Fonte: Autoria própria.

A falha desse sistema é inclusive uma das hipóteses da causa da epilepsia, onde o neurônio pós-sináptico não consegue se comunicar com o neurônio pré-sináptico, ocasionando um envio desenfreado de neurotransmissores em excesso, gerando as crises epiléticas, assunto que daremos enfoque no decorrer do trabalho (SANTOS *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2017).

1.4 Epilepsia

A epilepsia é uma doença muito comum no mundo e faz parte da lista de prioridades da Organização Mundial de Saúde, afeta cerca de 50 milhões de pessoas de todas as idades no mundo. No Brasil estima-se que a doença afete em média de 5 a 8 pessoas para cada 1000 habitantes e apesar de impactar pessoas de todas as idades, seu pico de prevalência é observado em crianças e idosos. Apresenta uma alta taxa de prevalência em países com menor renda, estimativas apontam que 75% desses 50 milhões de pessoas que têm a doença residem em locais com poucos recursos, isso se dá devido a maior exposição aos fatores de risco como infecções endêmicas, maiores indecências de traumas e a falta de acesso ao tratamento médico (OMS *et al.*, 2019).

A epilepsia é uma doença crônica caracterizada por uma predisposição persistente do cérebro em gerar distúrbios no sistema nervoso central causando crises convulsivas, essas

crises são definidas como uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas decorrentes de uma atividade neuronal anormal, esses sinais ou sintomas manifestam-se em eventos anormais súbitos e transitórios como alteração de consciência, eventos motores, sensitivos, sensoriais, autonômicos ou psíquicos de maneira involuntária dependendo da região do hemisfério cerebral onde a crise se originou. Fisiologicamente a atividade neuronal normal ocorre de uma forma não sincronizada, tendo um equilíbrio entre os mecanismos de excitação e inibição pelos neurotransmissores glutamato e GABA respectivamente e através do fluxo de íons que atravessam a membrana por canais iônicos alterando o seu potencial de membrana, permitindo que a informação seja transmitida, qualquer alteração em estruturas que regulam esse sistema pode ocasionar uma propagação da atividade elétrica de maneira rápida, sincrônica e descontrolada resultando em uma convulsão. Apresentar uma convulsão de maneira isolada não significa que a pessoa possua epilepsia, que se refere a ocorrência persistente de crises convulsivas (LIMA *et al.*, 2020;).

Essa doença prejudica a qualidade de vida, trazendo consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais devido a ocorrência constante de crises epiléticas, o controle das crises é de extrema importância pois quando não tratada corretamente a repetição delas poderá acontecer cada vez mais com intervalos bem mais curtos. Essa doença aumenta de forma significativa o risco de mortalidade prematura se comparado a população em geral, a epilepsia não tem cura, mas tem tratamento, até 70% das pessoas com epilepsia podem viver bem e sem crises, tendo um diagnóstico adequado. Em alguns casos ocorrem crises com 30 minutos ou mais de duração ou crises ocorrendo em sequência sem recuperação entre elas, esse evento é denominado estado de mal epilético. Alguns pacientes portadores de epilepsia, cerca de um terço, apresentam resistência ao tratamento medicamentoso existente, realizado com medicamentos anticonvulsivantes, essa resistência é conhecida como epilepsia refratária ou fármaco resistente, sendo importante a pesquisa por novas formas de tratamento que atendam essas pessoas (OMS *et al.*, 2019).

1.5 Classificação das epilepsias

A classificação das epilepsias é utilizada na clínica servindo como método de avaliação de um indivíduo que apresente crises epiléticas, com a finalidade de identificar o tipo de crise, o tipo de epilepsia e até mesmo a identificação de uma síndrome epilética específica e com isso estabelecer o diagnóstico mais adequado. A nova classificação das epilepsias é dividida em níveis e quando possível o diagnóstico deve ser estabelecido nos três níveis (OMS *et al.*, 2019).

A classificação se inicia na determinação do tipo de crise, sendo divididas em crises de início focal, generalizado ou desconhecido. As crises focais afetam um hemisfério cerebral, as crises generalizadas têm seu início em ambos os hemisférios cerebrais de maneira simultânea e as crises de início desconhecido são denominadas dessa forma quando não é possível determinar se é uma crise focal ou generalizada. As crises focais recebem uma subclassificação de acordo com a percepção se está intacta ou prejudicada, podendo ser divididas também em motoras e não motoras. Uma crise de início focal pode se espalhar bilateralmente e quando isso acontece ela é conhecida como crise focal para tônico-clônica bilateral. As crises generalizadas se dividem em motoras ou não motoras. O próximo nível é a determinação do tipo de epilepsia que se divide em focal, generalizada, focal e generalizada e desconhecida. As epilepsias focais incluem as crises que acontecem em um hemisfério, essas crises podem apresentar preservação da consciência ou a não preservação, crises motoras e não motoras e crises com evolução tônico-clínicas bilaterais. Já as epilepsias generalizadas podem apresentar crises com ausências, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas. O novo grupo de epilepsia focal e generalizada foi incluído devido aos pacientes que possuem ambos os tipos de crise, tanto focais como generalizadas. O último nível é a avaliação para a síndrome epilética, que é caracterizada por um conjunto de características que ocorrem em associação e abrangem os tipos de crises, os resultados no eletroencefalograma e alterações em exames de imagem. Um subgrupo dessas síndromes é o das EGI (Epilepsias generalizadas idiopáticas) englobam quatro síndromes epiléticas: epilepsia de ausência da infância, epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia somente com crises tônico-clônicas generalizadas e epilepsia de ausências juvenil. Outro subgrupo é o das epilepsias focais autolimitadas que incluem a epilepsia benigna com pontas centrotemporais, epilepsias autolimitadas da infância (OMS *et al.*, 2019).

Um dos pontos importantes na classificação é a determinação da etiologia, sendo dividida em grupos etiológicos: estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imunológica e desconhecida. Sendo possível a classificação da epilepsia em mais de um grupo etiológico. O grupo estrutural é definido por apresentar uma lesão nítida estrutural que demonstra um alto risco de estar associado com a epilepsia e podem ser adquiridas como o AVC (acidente vascular cerebral), traumas dentre outros. A etiologia genética é determinada quando a epilepsia é causada diretamente por uma mutação genética e na maioria dos casos os genes afetados ainda são desconhecidos. O grupo das epilepsias de origem infecciosa é o mais comum em todo mundo e é decorrente de um processo infeccioso como tuberculose, malária, infecções congênitas dentre outros. A etiologia metabólica envolve distúrbios no metabolismo

tendo as crises como sintoma primordial e a identificação da causa metabólica que está associada com a epilepsia é muito importante para a determinação do tratamento. A etiologia imunológica, ocorre devido a uma perturbação imunológica tendo as crises epiléticas como sintoma principal. E o grupo de origem desconhecida abrange os tipos de epilepsia cuja etiologia ainda não foi identificada. A classificação adequada das epilepsias, bem como os tipos de crise e sua etiologia são fundamentais para a escolha do melhor tratamento e na identificação das comorbidades associadas (OMS *et al.*, 2019).

1.6 Uso de canabinoides na epilepsia

Apesar da existência de diversos fármacos para o tratamento da epilepsia, apenas uma parte dos pacientes apresenta a resposta esperada ao utilizar os medicamentos disponíveis no mercado, levando a necessidade da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes. E é exatamente devido a esse cenário, que os canabinoides vem se mostrando como uma boa aplicação, uma vez que, apesar de seu mecanismo de ação distinto, possuem efeitos colaterais dentro da tolerância (RIBEIRO *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2017).

Carlini (1990) realizou um estudo com quinze pacientes que mesmo tomando anticonvulsivantes sofriam pelo menos uma crise epilética por semana. Oito pacientes receberam CBD puro por via oral (200 à 300 mg/dia), durante oito semanas e a outra parte recebeu placebo junto ao anticonvulsivante que já tomavam. Dos 8 pacientes que receberam CBD, 4 tiveram suas convulsões cessadas e 3 tiveram redução na frequência das crises. Dos que receberam placebo, apenas 1 apresentou melhora. No entanto, concluiu-se que o CBD poderia ter potencial para ser um adjuvante no tratamento da epilepsia (AMA+ME, 2022; CARVALHO *et al.*, 2017; MATOS *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2020).

Diversos estudos atuais comprovam a eficácia do uso da Cannabis no tratamento da epilepsia, principalmente a titulada epilepsia refratária ou farmacorresistente, entretanto, o mecanismo de ação anticonvulsivante do CBD, sua segurança no uso prolongado e suas propriedades farmacológicas ainda não estão totalmente esclarecidas (RIBEIRO *et al.*, 2021; MATOS *et al.*, 2017).

Em estudo realizado por Pamplona e outros autores, avaliou-se os benefícios clínicos do uso de CBD no tratamento de epilepsia refratária. Como resultado, a CBD se mostrou bastante eficaz e seguro, com uma parcela considerável dos pacientes apresentando evolução no tratamento. Os efeitos colaterais, quando ocorreram, foram de forma bem leve. Foram observados também, melhorias no sono, bom humor, dentre outros fatores (PAMPLONA *et*

al., 2018).

Um estudo financiado pela GW Pharmaceutical com 225 pacientes portadores da síndrome de Lennox-Gastaut (uma encefalopatia epiléptica grave) divididos em 3 grupos onde dois deles receberam diferentes dosagens (10 e 20mg) de um composto contendo 98% CBD, cujo nome comercial Epidiolex, e um deles receberam placebo. Como resultado, observou-se uma redução significativa de aproximadamente 50% da frequência de convulsões quando comparadas aos pacientes que receberam placebo, nos quais 8 dos pacientes (5%) ficaram livres de convulsão durante todo o tratamento. Efeitos adversos foram mais observados nos pacientes que receberam 20 mg de CBD do que nos que receberam 10 mg e placebo, respectivamente, sendo os principais efeitos colaterais sonolência, diminuição de apetite e diarreia (DEVINSKY *et al.*, 2018).

Um caso bem conhecido e notificado foi o de Anny Fischer, portadora da Síndrome CDKL5, doença genética que gera deficiência neurológica grave que fazia com que Anny tivesse em média 80 crises por semana. Sua família passou a importar ilegalmente CBD para o Brasil e após o início do tratamento, houve uma melhora significativa em suas crises convulsivas, havendo a diminuição para aproximadamente 4 crises por semana. Posteriormente, a família de Anny pede à Justiça Brasileira o direito ao uso de CBD se tornando a primeira pessoa autorizada a utilizar Cannabis medicinal no Brasil, pela ANVISA em janeiro de 2015 (OLIVEIRA, 2022; BRASIL, 2015).

O mecanismo de ação do CBD responsável por seus efeitos anticonvulsivantes não foi elucidado até o presente momento, acredita-se que possa estar relacionado com sua ação em canais dependentes de voltagem, receptores serotoninérgicos, receptores de glicina, receptores acoplados à proteína G e outras vias. Alguns estudos farmacológicos do CBD apontam sua relação na facilitação da sinalização dos endocanabinoides através do bloqueio da reabsorção e degradação da AEA, que atua como ativador parcial do CB1 devido sua alta afinidade por esse receptor, diferente do 2-AG, que apesar de possuir uma capacidade agonística mais forte, possui menor afinidade com o receptor. Desta forma, quando o estímulo à produção de endocanabinoides ocorre, o CBD entra em ação intensificando a ativação dos receptores CB1 através da AEA em receptores vazios. Em casos em que os receptores foram ativados pela 2-AG, o CBD age diminuindo essa interação e substituindo-a por AEA. Essa ativação dos receptores, gera despolarização por bloqueio dos canais de cálcio (Ca^{2+}) e potássio (K^{+}), inibindo então a transmissão sináptica (SANTOS *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021; MATOS *et al.*, 2017).

O THC atua como agonista parcial dos receptores endocanabinóides CB1 e CB2 e

pode ocasionar efeitos psicoativos e pós convulsivante, não sendo recomendado, portanto, no tratamento. Desta maneira, pode apresentar propriedades anticonvulsivantes se administrado em doses baixas, mas em doses altas pode causar convulsões. Sendo assim, existem formulações disponíveis hoje com prevalência de CBD e em média, apenas 0,2% de THC (SANTOS *et al.*, 2020; BRASIL, 2022a).

1.7 Legislação e dispensação no Brasil

A Cannabis medicinal tem seu uso regulamentado e a importação liberada desde 2015, quando o CBD foi retirado da lista de substâncias proibidas e incluído na Lista “C1”, de substâncias sujeitas a controle especial da portaria 344/98. Em maio de 2017, a espécie vegetal *Cannabis sativa L.* foi incluída na lista de plantas medicinais da Denominação Comum Brasileira (DCB), entretanto, essa lista apenas padroniza a mesma como um insumo que pode ser usado em medicamentos e produtos de Cannabis no Brasil, não categorizando a mesma como medicamento (BRASIL, 2015; BRASIL, 2017).

Em 2019, a Anvisa publicou a RDC 327, que estabelece procedimentos para importação, fabricação, comercialização, prescrição, dispensação e fiscalização de produtos Cannabis para fins medicinais. Tal resolução determina que produtos de cannabis de origem vegetal ou fitofármacos da *Cannabis Sativa L.* devem ter CBD em predominância e não mais de 0,2% de THC, podendo ultrapassar este teor somente para pacientes em situações clínicas irreversíveis ou terminais. Ainda de acordo com a RDC 327/2019, produtos de Cannabis podem ser prescritos quando não houver mais opções terapêuticas que atendam ao paciente, sendo autorizados apenas por via oral ou nasal (BRASIL, 2019).

É vedada a comercialização de produtos Cannabis em sua forma vegetal, mesmo após secagem, trituração, pulverização, dentre outros e não existe uma regulamentação que aprove o cultivo da maconha para fins medicinais (BRASIL, 2019).

A dispensação do produto cannabis é uma exclusividade do profissional farmacêutico e só pode ser realizada mediante a apresentação de receita do tipo B (de cor azul) e seguindo as determinações da portaria 344/98 e após a sua dispensação, a escrituração da movimentação dos produtos de Cannabis deverá ser feita por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), conforme RDC nº 22, de 29 de abril de 2014 (BRASIL, 2019).

Atualmente, existem 18 produtos de Cannabis para uso medicinal, sendo 3 destes produtos incorporados à lista em maio do presente ano. Dois deles são os primeiros a serem aprovados pela Anvisa com teor de THC superior a 0,2%, todavia, somente podem ser

destinados a pacientes de acordo com a RDC 327/2019. Nestes casos em específico, a receita apresentada deve ser de tipo A (cor amarela). Destes 18 produtos, oito são à base de extratos de *Cannabis sativa* e dez do fitofármaco canabidiol (BRASIL, 2022a).

Recentemente, em 14 de outubro de 2022, o Conselho Federal de Medicina (CFM) alterou a resolução que orienta médicos sobre o uso do Canabidiol, limitando a sua prescrição ao tratamento de epilepsias (na infância e adolescência) refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa, excluindo outras doenças em que o Canabidiol era indicado até então. Tal resolução gerou divisão de opiniões, o que acabou fazendo com que o CFM suspendesse a resolução. Independente do aval final, essa decisão do CFM só reforça a eficácia do Canabidiol no tratamento da epilepsia (BRASIL, 2022b).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que o CBD e o THC possuem grande potencial para uso medicinal, agindo diretamente no SNC, podendo apresentar melhoras significativas em doenças neurológicas. A maioria dos estudos existentes apontam a eficácia dos canabinóides nos casos de epilepsia refratária, em que os medicamentos existentes não apresentam a eficácia necessária, nesse caso, os canabinóides atuam reduzindo as crises convulsivas.

Atualmente, o uso do CBD é indicado em doses maiores que o THC, tendo em vista que o THC é responsável pelos efeitos psicoativos e em grandes doses pode até gerar o aumento das crises epiléticas. Em contraponto, faz-se necessária a realização de mais estudos com o uso do CBD a fim de que se obtenha o mecanismo de ação e suas propriedades farmacológicas de maneira mais aprofundada, garantindo a segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

AMA+ME Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal. **Cannabis Medicinal na História**. Disponível em:<<https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>>. Acesso em: 02 de novembro de 2022.

BILLAKOTA, S. *et al.* Terapia canabinóide na epilepsia. **Current Opinion in Neurology**, EUA 32(2):p220-226. Abril 2019. Disponível em:< https://journals.lww.com/co-neurology/abstract/2019/04000/cannabinoid_therapy_in_epilepsy.8.aspx>. Acesso em: 02 nov. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 03, DE 26 DE JANEIRO DE 2015**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob

Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. [S. l.], 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0003_26_01_2015.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal, 12 mai. 2022a.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>>. Acesso em: 02 nov. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA RDC Nº 156, DE 5 DE MAIO DE 2017.** Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. [S. l.], 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0156_05_05_2017.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais/Conselho Federal de Medicina. **RESOLUÇÃO CFM Nº 2.324, DE 11 DE OUTUBRO DE 2022b.** Aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa. [S. l.], 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.324-de-11-de-outubro-de-2022-435843700>>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019.** Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2022.

CARVALHO, C. R. *et al.* Canabinóides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vittalle - Revista de Ciências da Saúde**, Brasil, 29 n.1, p.54-63. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292/4740>>. Acesso em: 02 out., 2022.

DEVINSKY, Orrin, *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, 378;20. 17 mai. 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714631?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 28 out. 2022.

FERREIRA, C. da S. *et al.* Epilepsia e depressão: fatores neuropsicológicos e sociais. **Braz. J. Hea. Rev**, Curitiba, v3, n. 6, p 19801-19810. nov./dez. 2020. Disponível em: <[file:///C:/Users/Usuario/Downloads/admin,+Art+BJHR+354+-+DEZ%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/admin,+Art+BJHR+354+-+DEZ%20(2).pdf)>. Acesso em: 28 out. 2022.

FIGORE, Maurício. O lugar do estado na questão das drogas: O paradigma proibicionista e as alternativas. **Novos estudos CEBRAP**, Brasil, 92, p 9-21, março 2012. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/nec/a/yQFZQG48VQvdYW8hQVMybCd/?format=pdf>>. Acesso em: 04 out., 2022.

FONSECA, B. M. *et al.* O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Portugal, v. 2, n. 2, pp 97-104. 2013. Disponível em:<<https://actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>>. Acesso em: 08 out. 2022.

LIMA, L. J. *et al.* Epidemiologia da epilepsia: Distribuição brasileira e global. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências**, Ceará, v. 3, n. 2, p. 1368-1377. Maio-Ago., 2020. Disponível em:< file:///C:/Users/Usuario/Downloads/riec,+Lima+et+al..pdf>. Acesso em: 04 out., 2022.

MATOS, R. L. A. *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Rev. Virtual Quim.**, Brasília - DF, Brasil, v. 9, n. 2, p. 786-814. 2017. Disponível em:<<http://static.sites.sbq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>>. Acesso em: 04 out., 2022.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos da toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 677 p.

OLIVEIRA, Monique Batista. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga. Cannabidiol regulation in Brazil: how lay expertise is born. **Liinc em Revista**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 190-204. Maio 2017. Disponível em:<<https://revista.ibict.br/liinc/article/view/3749/3216>>. Acesso em: 2 nov. 2022.

OMS; **Epilepsy: a public health imperative 2019**. Disponível em:<<https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>>. Acesso em:31 out. 2022.

PAMPLONA FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta analysis. *Front Neurol*. **Frontiers in Neurology**, EUA, v. 9, art. 759. Setembro 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143706/>>. Acesso em: 28 out. 2022.

POLICARPO, F. (2019). Compaixão canábica: as dimensões simbólicas e políticas no manejo da dor e do sofrimento no Brasil. **Revista Ingesta**, Rio de Janeiro, 1(1), 41-52. Disponível em:<<https://doi.org/10.11606/issn.2596-3147.v1i1p41-52.>>. Acesso em: 04 out., 2022.

RIBEIRO, G. R.; NERY, L. G.; COSTA, A. C. M. M.; OLIVEIRA, G. S.; VAZ, R. L.; FONTOURA, H. de S.; ARRUDA, J. T. Potential therapeutic use of cannabinoid compounds - canabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. e25310413844, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i4.13844. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13844>. Acesso em: 31 out. 2022.

SANTOS, A. P. *et al.* Importância do canabidiol para o tratamento da epilepsia no Brasil. **Revista saúde dos vales**, Brasil, ISSN: 2674-8584 V. 1, N. 1. 2020. Disponível em:<https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/450_importancia_do_canabid

iol_para_o_tratamento_da_epilepsia_no_brasil.pdf >. Acesso em: 20 set., 2022.

SILVA, Maria. L. de O. *et al.* Análise toxicológica da cannabis sativa e seus benefícios terapêuticos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 6, p. 63013-63023. Jun. 2021. Disponível em :<<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/31892/pdf>>. Acesso em: 04 out., 2022.

SOUZA, M. N. A. *et al.* Uso e eficiência de canabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática. **Journal of Development**, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 5209-5220. Apr., 2021. Disponível em :<<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/26172/20770>>. Acesso em: 02 out. 2022.

ZUARDI, A. W. **History of cannabis as a medicine: a review.** Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 28, n. 2, p.153-157, junho de 2006.