

Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia**Medicinal use of *Cannabis sativa* (Cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy**

DOI:10.34117/bjdv6n6-623

Recebimento dos originais: 27/05/2020

Aceitação para publicação: 28/06/2020

Franciele Castilhos Medeiros

Aluna do curso de Especialização em Farmácia Clínica e Farmácia Hospitalar com ênfase em Prescrição Farmacêutica da Universidade Paranaense (UNIPAR)

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro - CEP: 87502-210 Umuarama/PR

e-mail: franciele.medeiros@edu.unipar.br

Priscilla Bazzo Soares

Aluna do curso de Especialização em Farmácia Clínica e Farmácia Hospitalar com ênfase em Prescrição Farmacêutica da Universidade Paranaense (UNIPAR)

Instituição Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro - CEP: 87502-210 Umuarama/PR

e-mail: priscilla.soares@edu.unipar.br

Renan Almeida de Jesus

Professor Mestre na Faculdade de Ciências da Saúde de Unaí (FACISA)

Instituição Faculdade de Ciências da Saúde de Unaí (FACISA)

Endereço: Av. Gov. Valadares, 1441 - Centro, CEP: 38610-000 Unaí/MG

e-mail: renanaj1988@gmail.com

Débora Gafuri Teixeira

Aluna do curso de Medicina da Faculdade Ingá de Maringá (UNINGÁ)

Instituição Centro Universitário Ingá (UNINGÁ)

Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, CEP: 87035-510 Maringá – PR

e-mail: gafuri_debora@hotmail.com

Mônica Michele Alexandre

Aluna do curso de Medicina da Universidade Paranaense (UNIPAR)

Instituição Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro - CEP: 87502-210 Umuarama/PR

e-mail: monica.ale@edu.unipar.br

Giuliana Zardeto-Sabec

Professora Doutora e Coordenadora do curso de Especialização em Farmácia Clínica e Farmácia Hospitalar com ênfase em Prescrição Farmacêutica da Universidade Paranaense (UNIPAR)

Instituição Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 4282 - Centro - CEP: 87502-210 Umuarama/PR

e-mail: giulianazardeto@unipar.br

RESUMO

Há relatos da utilização da planta *Cannabis sativa* para fins medicinais no tratamento de diversas doenças. Sua utilização é milenar e atualmente a planta vem sendo estudada para o tratamento de doenças como o glaucoma, convulsões epilépticas e no alívio de dores e espasmos musculares. O principal composto químico estudado da planta é o canabidiol, por não ser psicoativo, o qual atua em diversos sistemas de receptores sem apresentar efeitos adversos tóxicos. Essa revisão tem como objetivo analisar os benefícios da *Cannabis sativa* e seu uso terapêutico para o tratamento da epilepsia, mostrando a importância do seu uso medicinal, das ações farmacológicas e seus efeitos adversos. Nos dias de hoje não se compreende perfeitamente o potencial terapêutico da planta, mas existem muitos avanços na área que permitem sua utilização segura em algumas patologias, como é o caso do glaucoma e da epilepsia. Há algumas formas farmacêuticas que já se encontram disponíveis para uso, como é o caso do Bedrocan®, Bedrobinol®, Bedica®, Bediol®, Sativex®, que estão sendo comercializada em países como Canadá, Holanda, Alemanha, Portugal, Itália, Finlândia e nos Estados Unidos da América. Foi realizado um levantamento bibliográfico de publicações referentes a estudos sobre hipertensão arterial e a adesão do tratamento através da plataforma de dados no Google Acadêmico, Scielo e LILACS. Dessa maneira, a pesquisa, identificação e a manipulação de seus componentes químicos, se mostram eficazes, apesar de que as questões de políticas públicas sejam complicadas e limitadas em diversos países por terem a proibição do uso da *Cannabis*.

Palavras-Chaves: Uso terapêutico, canabidiol, canabinóides, Δ^9 -THC, *Cannabis* medicinal.

ABSTRACT

There are reports of the use of the *Cannabis sativa* plant for medicinal purposes in the treatment of several diseases, its use is ancient, currently the plant has been studied for the treatment of diseases such as glaucoma, epileptic seizures and in the relief of pain and muscle spasms. The main chemical compound studied in the plant is cannabidiol, as it is not psychoactive, which acts on several receptor systems without presenting toxic adverse effects. This review aims to analyze the benefits of *Cannabis sativa* and its therapeutic use for the treatment of epilepsy, showing the importance of its medicinal use, pharmacological actions and its adverse effects. Nowadays, the therapeutic potential of the plant is not fully understood, but there are many advances in the area that allow its safe use in some pathologies, such as glaucoma and epilepsy. There are some pharmaceutical forms that are already available for use, such as Bedrocan®, Bedrobinol®, Bedica®, Bediol®, Sativex®, which are being marketed in countries such as Canada, Holland, Germany, Portugal, Italy, Finland and in the United States of America. A bibliographic survey of publications related to studies on arterial hypertension and treatment adherence through the data platform on Google Scholar, Scielo and LILACS. Thus, the research, identification and manipulation of its chemical components, prove to be effective, despite the fact that public policy issues are complicated and limited in several countries because they have a ban on the use of *Cannabis*.

Keywords: Therapeutic use, cannabidiol, cannabinoids, Δ^9 -THC, Medical cannabis.

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é conhecida popularmente como maconha e possui valor terapêutico significativo. É uma das plantas mais antigas que o homem conhece (SMALL, 2015; PAIN, 2015). É nativa da Ásia Central, porém é encontrada em todo o mundo, sendo utilizada para diversos fins, desde a raiz até suas folhas (BARRETO, 2002). A *Cannabis* chegou ao Brasil com as caravelas

portuguesas em 1500, a planta era considerada exótica. Chegou no país através dos escravos que traziam as sementes da planta em bonecas de pano (CARLINI, 2006; BALBINO, 2014).

O gênero *Cannabis* possui diversas espécies, tendo 3 espécies como as principais: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis* (MACEDO, 2010). Hoje, sabe-se que o gênero inclui cerca de 36 espécies e respectivas subespécies ou variedades (TRÓPICOS, 2018). A *Cannabis sativa* é a espécie predominante no Brasil, a planta pode apresentar altura de um a cinco metros e pode distinguir a planta masculina da feminina por apresentarem diferenciação no porte e na concentração de compostos psicoativos, que é presente em maior quantidade nas plantas femininas (COSTA, 1970).

A potência medicinal da planta está relacionada a seus mais de 420 compostos químicos existentes, entre eles estão os fitocanabinóides, compostos nitrogenados, aminoácidos, proteínas, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos simples e ácidos graxos, ésteres, esteroides, açúcares, terpenos, fenóis não-canabinóides, glicosídeos, vitaminas e pigmentos (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Apesar de possuir alto potencial de dependência física e psíquica, quando comparados aos opióides, o risco de efeitos adversos é menor em relação aos canabinóides (STOELTING, 2016). Há relatos da utilização da *Cannabis sativa* para o tratamento de diversas enfermidades, como constipação intestinal, expectoração, epilepsia, diversas dores, malária, tuberculose e no tratamento de sintomas psiquiátricos (GROTENHERMEN, RUSSO, 2002; MATOS et al., 2017). Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi de analisar os benefícios da *Cannabis sativa* e seu uso terapêutico no tratamento da epilepsia, descrevendo a importância do uso medicinal da planta e suas ações farmacológicas, assim como seus efeitos adversos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente trabalho realizou-se a consulta eletrônica, utilizando-se as bases de dados da Google Acadêmico®, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). O foco da pesquisa foram artigos que abordam o uso medicinal da *Cannabis sativa*, em especial no tratamento da epilepsia, o potencial terapêutico do canabidiol na doença e seus efeitos adversos sem distinção do ano.

Os descritores utilizados para a pesquisa do artigo foram: *Cannabis sativa*, epilepsia, uso terapêutico, canabidiol, efeitos adversos. Foram utilizados artigos em inglês, português (Brasil e Portugal) e espanhol.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A utilização de plantas para o tratamento e a cura de enfermidades é milenar, o ser humano utiliza plantas em busca de alternativas terapêuticas para o tratamento de suas doenças, gerando assim, um conhecimento empírico das espécies medicinais. Nas civilizações antigas este era o único recurso terapêutico que tinham disponíveis, mas com o avanço da tecnologia e também da humanidade, foi possível conhecer os efeitos farmacológicos de diversas plantas, gerando assim vários fitoterápicos registrados. Sendo assim, a eficácia de produtos naturais esta se tornando cada vez mais esclarecida por meio da comunidade científica, preservando o conhecimento das civilizações mais antigas (ALMEIDA, 2003).

Desta forma, plantas com efeitos medicinais e/ou terapêuticos vêm sendo utilizadas e cada dia mais estudadas a fim de amenizar os sinais e sintomas de diversas doenças, assim como os efeitos adversos. Por meio de avanços tecnológicos na área de farmacologia e também de química, a *Cannabis sativa* tem se mostrado cada vez mais eficaz no tratamento de várias patologias, o que permite a realização de estudos mais aprofundados sobre a planta, contribuindo para a aceitação de seu uso terapêutico (OLIVEIRA; LIMA, 2016).

3.1 CANNABIS SATIVA

A *Cannabis sativa* pertence à família *Cannabaceae* é originária da Ásia. A planta é cultivada em várias regiões do mundo, sendo conhecida por vários nomes populares, como maconha, erva, marijuana, cânhamo, haxixe, entre outros. A planta faz parte do grupo de plantas angiospermas, as quais produzem flores. Atualmente, a *Cannabis* refere-se a drogas psicoativas e medicamentos derivados da planta (PACIEVITCH, 2010).

A planta é anual e dioica, possui caules verticais e ramificados em sua base, suas folhas são ligadas por um pecíolo, possuem bordas lanceoladas e serradas, um dimorfismo sexual é observado em seu crescimento. As plantas masculinas se diferenciam das femininas por apresentarem um porte superior, os ramos são mais finos e as folhas mais lanceoladas. Quando cultivadas em locais favoráveis, a altura da planta pode variar de um a cinco metros. As plantas femininas possuem flores que formam espigas de glomérulos contraídas e possuem mais compostos psicoativos do que as masculinas, mesmo sendo menores (ROBINSON, 1999; COSTA, 1970).

Alguns fatores ecológicos podem interferir no desenvolvimento da planta, principalmente a fertilidade do solo onde é plantada e também a temperatura do local, pois seu desenvolvimento se torna melhor em climas temperados e tropicais, fatores genéticos da própria planta também podem influenciar em seu desenvolvimento. Em regiões quentes ou temperadas, que possuem solo fértil e úmido, pode haver variedade quanto à produção de resina da planta, a qual reveste folhas e

inflorescências, correspondente aos compostos canabinóides, que possuem efeitos farmacológicos e psicoativos (COSTA, 1970; COSTA, 1972).

Cerca de 61 compostos canabinóides podem ser encontrados na planta, entre eles, o canabigerol, canabicromeno, canabidiol, $\Delta 8$ -THC, $\Delta 9$ -THC, canabiciclol, canabielsoin, canabinol, canabinodiol, canabitríol. Além destes compostos, outros compostos podem ser encontrados, como cetonas simples, ácidos simples, ácidos graxos, ésteres, esteroides, hidrocarbonetos, açúcares, aminoácidos, proteínas, enzimas, álcoois simples, aldeídos simples, vitaminas e pigmentos (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

O $\Delta 9$ -THC é a principal substância produzida pela *Cannabis*, a qual é excretada através da resina produzida pela planta como estrutura de defesa contra a desidratação, possuindo também ação herbicida (GONÇALVES; SCHILICHTING, 2014).

As primeiras confirmações do uso da *Cannabis sativa* foi há aproximadamente 2500 anos a.C., no continente Asiático, onde eram cultivadas e utilizadas como medicamentos, suas fibras eram utilizadas para a fabricação de papéis e cordas e seu óleo era extraído para a fabricação de roupas e lubrificação de máquinas (OLIVEIRA; LIMA, 2016).

3.2 USO TERAPÊUTICO DA *Cannabis sativa*

Pode ser utilizada como hipnótica e tranquilizante no tratamento de ansiedade, histeria e compulsividade. No século XIX seu uso terapêutico foi expandido pela Europa Napoleônica (GROTENHERMEN; RUSSO, 2002; MATOS et al., 2017).

Extratos da planta chegaram a ser comercializados no início do século XX, para o tratamento de transtornos mentais, principalmente como hipnóticos e sedativos, por conter aproximadamente 400 compostos químicos, dentre os quais, os canabinóides, que são responsáveis por seus efeitos psicoativos (MATOS et al., 2017).

O uso terapêutico da planta é limitado e em muitas regiões seu consumo é ilegal, como é o caso do Brasil. Os pacientes possuem diversas dificuldades em adquirir a planta, porém seu uso, dentre os conhecidos, é alcançar a proporção entre os efeitos benéficos, contudo, pode ocorrer os efeitos adversos, causados pelo uso crônico e de altas doses. Há relatos de que a planta possui ação broncodilatadora, utilizada no alívio de dores e espasmos musculares, em convulsões epiléticas, na redução da pressão intraocular do glaucoma, no aumento do apetite, ganho de peso e no alívio de náuseas e vômitos em pacientes que fazem tratamento de câncer e portadores de do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

A planta age como estimulante de apetite, permitindo o alívio de dores neuropáticas, possui efeito ansiolítico e euforizante em caso de ansiedade e depressão, proporcionando a diminuição da

dor (BONFÁ, 2008), possuindo ainda atividade neuroprotetora e analgésica em pacientes oncológicos terminais (RIBEIRO, 2014). Além de seu uso na epilepsia, Carneiro e Morgadinho (2019) ainda citam a utilização da planta no tratamento da espasticidade associada à esclerose múltipla e a lesões medulares, dor crônica, Síndrome de Gilles de la Tourette, doenças neuromusculares, doenças do movimento, demências e cefaléias crônicas.

O canabidiol possui atividade antipsicótica (LEWEKE, 2012), o composto foi isolado no ano de 1940, mas sua estrutura só foi caracterizada no ano de 1963 (MECHOULAM; SHVO, 1963), já o Δ^9 -THC foi isolado e elucidado em 1964. O foco das pesquisas químicas e farmacológicas foi no Δ^9 -THC durante 30 anos, devido a atividade psicotrópica do composto, somente no final dos anos 80 descobriu-se que o composto se ligava a dois receptores de membrana celular acoplados a proteína G para exercer seus efeitos, chamados de receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os receptores tipo 1 podem ser encontrados principalmente no cérebro, podendo ser encontrados também em alguns tecidos periféricos. Os receptores tipo 2 são encontrados primordialmente em células imunes e hematopoiéticas, podendo estar presente em outros tecidos (DI MARZO; FONTANA, 1995).

O Δ^9 -THC é o principal composto psicoativo encontrado na *Cannabis*, porém outros canabinóides presentes na planta contribuem para suas propriedades medicinais (HILL et al., 2012). Ao contrário do Δ^9 -THC, o canabidiol não é capaz de ativar os receptores CB1 e CB2, o que explica a falta de atividade psicotrópica deste composto, porém o canabidiol tem uma interação com alguns outros sistemas de sinalização não endocanabinóides, sendo uma substância que atua em diversos sistemas de receptores (PERTWEE, 2008).

Estudos desenvolvidos por Santos et al. (2019) em testes realizados com Perrotinolene em camundongos comprovaram tais efeitos: hipotermia, catalepsia, hipolocomoção e analgesia. Os resultados foram similares aos do Δ^9 – THC, encontrado na *Cannabis*. O Perrotinolene demonstrou um grande potencial farmacológico, tendo sua empregabilidade em medicamentos anestésicos, antipiréticos e sedativos, em substituição e/ou associação aos presentes no mercado.

Em alguns países já estão disponíveis para a comercialização medicamentos a base de canabinóides e outros compostos da *Cannabis* para fins medicinais, no Canadá, Holanda, Alemanha, Itália e Finlândia já estão disponíveis o Bedrocan®, o Bedrobinol® e o Bedica®, que são utilizados na forma de vaporização, óleo e chá, sua indicação terapêutica são para náusea, vômito, anorexia e glaucoma, o Bediol® e Bedrolite® são usados na forma de vaporização, óleo e chá, indicados para o alívio de dores neuropáticas, dores inflamatórias e epilepsias, o Cannimed® está disponível no Canadá na forma de vaporização e óleo para dores inflamatórias, o Sativex® está disponível no Reino Unido e em Portugal na forma de spray oral, sendo indicado para dores oncológicas, neuropáticas e

inflamatórias, indicado também para espasticidade na esclerose múltipla, o Syndros® e o Marinol®, estão disponíveis nos Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha e África do Sul e Portugal sendo utilizado na forma de cápsula (uso oral) para náusea, vômito, estimulante do apetite, auxiliando também na anorexia relacionada ao HIV (Human Immunodeficiency Virus), o Cesamet® encontra-se disponível na forma farmacêutica de cápsula (via oral) nos Estados Unidos, Canadá, Alemanha, Austrália, Reino Unido e Portugal indicado para náuseas e vômitos associados a quimioterapia, o Epilodex® está disponível em estudos clínicos multicêntricos em fase III, na forma farmacêutica de solução oral para epilepsias raras, de difícil controle (ex: Síndrome de Lennox-Gastaut e Dravest) (CARVALHO, 2017; CARNEIRO; MORGADINHO, 2019).

No ano de 2019, a ANVISA dispôs uma autorização sanitária para a fabricação e a importação de produtos a base de compostos da *Cannabis* para fins medicinais, estabeleceu também requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização dos mesmos (ANVISA, 2019). O produto pode ser prescrito, mas possui algumas exigências, podendo ser prescrito para cuidados paliativos: na assistência a paciente cuja doença não responde mais a outros tipos de tratamento curativo, garantindo uma melhor qualidade de vida, podendo ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções de tratamentos que estejam disponíveis no mercado brasileiro, sua prescrição é restrita aos profissionais médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina (CRM) e sua dispensação deve ser realizada mediante a apresentação de Notificação de Receita específica, emitida exclusivamente pelo profissional médico, seguindo as demais exigências da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações (ANVISA, 2019).

3.3 EPILEPSIA

A epilepsia é caracterizada como uma disfunção cerebral, onde ocorrem crises convulsivas periódicas, que não podem ser previstas, onde acabam interferindo na qualidade de vida do indivíduo e de sua família (MCNAMARA, 1994). Apresenta modificações temporárias do comportamento, sendo causadas através do disparo desordenado, sincrônico e rítmico de diversos neurônios, essas modificações podem ocorrer através de alterações encefálicas, as quais se manifestam de formas diferentes, dependendo das estruturas neuronais que estão envolvidas (ENGEL JR, 1995).

Sua causa ainda é um desafio para os pesquisadores, mas o diagnóstico é simples e realizado a partir do histórico clínico do paciente, onde são verificadas as crises, podendo ser fracas ou fortes, com sinais de contrações de alguns músculos, apagamentos momentâneos, formigamento e em alguns casos, convulsões (MARCHETTI; KURCGANT, 2001).

Os exames atualmente disponíveis para ajudar no diagnóstico, são: eletroencefalograma, ressonância magnética do cérebro e tomografia computadorizada (MARCHETTI; KURCGANT,

2001). A epilepsia não possui cura e pode ser controlada por meio de medicamentos anticonvulsivantes como a fenitoína e o topiramato, no qual 70% dos pacientes conseguem controlar as crises e os outros 30% necessitam de outras vias para amenizar as crises (KRUSE; SOUZA; TOMA, 2015). O tratamento para a epilepsia objetiva o controle das crises convulsivas, sendo muito importante, pois, quando a doença não é tratada de forma correta, as crises convulsivas podem se repetir em intervalos de tempo cada vez mais curtos (ALVES, 2005).

Atualmente, estão disponíveis alguns medicamentos anticonvulsivantes que não tem a capacidade de curar a doença, mas são utilizados no controle da repetição de crises convulsivas (ALVES, 2005). Há vários medicamentos já existentes que auxiliam no tratamento da doença, entre eles, o ácido valpróico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida (YACUBIAN; COTRERAS-CAICEDO, 2004; BIALER; WHITE, 2010).

Cerca de um terço dos pacientes portadores da epilepsia apresentam resistência ao tratamento medicamentoso já existente, o que é chamado de “epilepsia refratária ou fármaco resistente”, sendo importante a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos (WEAVER; POHLMANN-EDEN, 2013). Em condições que podem levar à epilepsia ou até coexistir com a mesma, a atividade do canabidiol se torna um composto terapêutico atrativo, podendo atuar no processo epileptogênico subjacente ou até mesmo atuar em alguns sintomas incapacitantes da doença (DEVINSKY, 2014).

Vários efeitos farmacológicos do canabidiol podem atuar inibindo o mecanismo de recaptação e na degradação da anandamida (BRAIDA et al., 2003). Por ser complexa, a farmacologia do canabidiol pode abranger interações diretas e/ou indiretas com receptores de diversos sistemas de controle das células (CAMPOS et al., 2012).

A anandamida compõe um ativador parcial do receptor canabinóide tipo 1 (CB1), pois possui grande afinidade por ele. É possível que a anandamida aumente a ativação do CB1 quando este receptor não esta ocupado, podendo reduzir a ativação caso o receptor esteja ocupado com um ligante ao qual possui baixa afinidade, como é o caso do canabidiol e do 2-AG, que é um endocanabinóide agonista seletivo do receptor CB1 (LIMA et al., 2016). Pode ocorrer uma interação farmacológica sobre o receptor CB1 entre o canabidiol e os dois endocanabinóides (anandamida e 2-AG) causando inversão do efeito, onde a concentração do canabidiol se eleva (CAMPOS et al., 2012; CAMPOS; GUIMARÃES, 2008; BRAIDA, 2003).

O aumento da atividade epileptiforme se origina de circuitos cuja localização dos receptores CB1 esteja presentes em neurônios glutamatérgicos, podendo ser reduzidos com a ação do canabidiol, interrompendo o foco de origem. O uso sistêmico do canabidiol pode fazer com que ocorra o acúmulo

de anandamida em qualquer local onde esta seja produzida, ocorrendo por ação sináptica, liberação tônica e/ou através de ação hormonal (TASKER; DI; MALCHER-LOPES, 2005; KATONA; FREUND, 2012).

O agonismo do 2-AG é mais forte comparado a anandamida sobre o receptor CB1, mesmo tendo efeito parcial sobre o receptor, a afinidade da anandamida se mostra maior comparado ao 2-AG (LIMA et al., 2016). Enquanto a anandamida se acumula em seus sítios de ação, ela pode retirar e substituir o 2-AG nos receptores, no caso do uso sistêmico do canabidiol onde na sequência ocorra interação entra a anandamida e o 2-AG, pode acontecer na manutenção de um ponto intermediário onde os receptores CB1 se encontrem desativados, mas também não estejam totalmente ativados pelo 2-AG (LOPES, 2014). Acontecendo o estímulo para produzir endocanabinóides, o canabidiol irá atuar aumentando a ativação do receptor CB1 por anandamida em receptores que estejam desocupados, em contraposição, o canabidiol irá atuar reduzindo a ativação do receptor CB1 pela interação do 2-AG, acontecendo à substituição do endocanabinóide pela anandamida que se encontra em excesso, moderando assim, que haja a ativação dos circuitos neuronais que estejam envolvidos na propagação da atividade epileptiforme (LOPES, 2014).

Após obter resultados positivos do uso do canabidiol no tratamento de convulsões nos testes em ratos, Cunha et al. (1980) realizou um experimento clínico onde foram tratados oito pacientes com doses diárias de canabidiol (nos quais foram administrados cerca de 200 a 300 mg/dia durante quatro meses), entre os oito pacientes, quatro relataram estarem livres de convulsões, três relataram uma melhora significativa e apenas um paciente não apresentou resposta ao composto. Em contraposição, apenas um paciente que recebeu placebo relatou melhora clínica. Efeitos tóxicos do composto não foram relatados e/ou observados, o único efeito relatado foi sonolência. Foram realizados vários exames para constatarem ausência de efeitos tóxicos do composto.

A ausência de efeitos adversos e tóxicos se torna um ponto positivo do uso terapêutico do canabidiol, o que foi comprovado em vários estudos *in vivo* e *in vitro* (ZUARDI et al., 2012). Além disso, o uso do canabidiol, sendo administrado por diversas vias, não apresentou efeitos tóxicos significativos em testes com humano. A utilização do composto em voluntários saudáveis, durante um mês (doses diárias entre 10 a 400 mg), não provocou alterações em exames psiquiátricos, neurológicos ou clínicos (CUNHA et al., 1980).

4 CONCLUSÃO

Apesar de todos os relatos encontrados na literatura sobre a utilização da *Cannabis sativa*, alguns dados importantes da planta como a descrição aperfeiçoada de seu perfil químico e a definição melhorada da farmacocinética ainda são poucos na literatura atual, o que dificulta o desenvolvimento

de novos medicamentos a base de canabidiol. A proibição do uso medicinal da planta em alguns países também acabou atrasando as pesquisas com a *Cannabis*.

Com a pesquisa, conclui-se que o canabidiol pode ser uma alternativa favorável para pacientes portadores de epilepsia que não apresentam resposta aos tratamentos disponíveis atualmente, levando em consideração que o composto pode impedir a ocorrência de danos cerebrais nos pacientes. Outro ponto positivo que foi observado na pesquisa é a ausência de efeitos adversos tóxicos para os pacientes que fazem o uso de medicamentos a base de canabidiol.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Publicada norma sobre produtos derivados da Cannabis. Portal Anvisa, 2019.** Disponível em: <<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>>. Acesso em: 03 mar. 2020.

ALMEIDA, M. Z. de. **Plantas medicinais** [online]. 3. ed. Salvador: EDUFBA, 2011. 221 p

ALVES, D. Tratamento da epilepsia. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 3, p. 315-22, 2005.

BALBINO, M. A. **Estudo do comportamento eletroquímico do 9-tetraidrocanabinol derivatizado com Fast Blue B.** 2014. Tese de Doutorado. Dissertação apresentada à Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2014.

BARRETO, L. A. A. de S. **A maconha (*Cannabis sativa*) e seu valor terapêutico.** 2002. Monografia [Trabalho de conclusão do curso de graduação em Ciências Biológicas] apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2002.

BIALER, M.; WHITE, H. S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. **Nature reviews Drug discovery**, v. 9, n. 1, p. 68-82, 2010.

BONFA, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. de. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 267-279, 2008.

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

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology**, v. 199, n. 2, p. 223, 2008.

CAMPOS, A. C. et al. Multiple mechanisms involved in the spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, 2012.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

CARNEIRO, D. R.; MORGADINHO, A. S. Cannabis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas. **Sinapse**, v. 19, n. 3-4, p. 104-113, 2019.

CARVALHO, C. R. de et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do cannabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 3.ed. Lisboa: Editora Caloust-Gulbenkian, 1970.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5.ed. Lisboa: Editora Caloust-Gulbenkian, 1972.

CUNHA, J. M. et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 175-185, 1980.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.

ENGEL JR, J. Concepts of epilepsy. **Epilepsia**, v. 36, p. 23-29, 1995.

GONÇALVES, G. A. M.; SCHLICHTING, C. L. R. Efeitos benéficos e maléficos da *Cannabis sativa*. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, n. 1, 2014.

GROTENHERMEN, F.; RUSSO, E. **Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential**. Editora Routledge, 2002.

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

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006.

KATONA, I; FREUND, T. F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annual review of neuroscience**, v. 35, p. 529-558, 2012.

KRUSE, M.; SOUZA, P.; TOMA, W. **A importância do princípio ativo canabidiol (cbd) presente na *Cannabis sativa* L. no tratamento da epilepsia**, 2015. [Anais] IV Simpósio De Ciências Farmacêuticas – Centro Universitário São Camilo. 2015.

LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translationalpsychiatry**, v. 2, n. 3, p. e94-e94, 2012.

LIMA, W. E. A. de. et al. Flexibility in the molecular design of acetylcholinesterasereactivators: probing representative conformations by chemometric techniques and docking/QM calculations. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 13, n. 5, p. 360-371, 2016.

LOPES, R. J. R. M. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 43-59, 2014.

MACEDO, M. P. **Investigação sobre a origem geográfica de amostras de *Cannabis sativa* (linnaeus) por meio de fragmentos de insetos associados à droga prensada: um estudo exploratório**. 2010. Dissertação de Mestrado. Dissertação apresentada à Universidade de Brasília. Brasília, 2010.

MARCHETTI, R. L.; KURCGANT, D. Diagnóstico e tratamento de epilepsia e crises pseudoepilépticas psicogênicas associadas: relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 2B, p. 461-465, 2001.

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. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MCNAMARA, J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy. **Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 6, p. 3413-3425, 1994.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish—I: the structure of cannabidiol. **Tetrahedron**, v. 19, n. 12, p. 2073-2078, 1963.

OLIVEIRA, K. L. B.; LIMA, T. P. S. **Cannabis sativa: potencial terapêutico**. 2016. Monografia apresentada à Faculdade São Lucas. Porto Velho, 2016.

PACIEVITCH, T. **Reino Plantae (Plantas)**, *Cannabis Sativa*, 2010. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/plantas/Cannabis-Sativa/>>. Acesso em: 04 mar. 2020.

PAIN, S.A potted history. **Nature**, v. 525, p. 10-11, 2015.

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.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. Tese [Doutorado em Ciências Farmacêuticas], Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014.

ROBINSON, R.; **O Grande Livro da Cannabis: Guia completo de seu uso Industrial, medicinal e ambiental**, 1a.ed., Jorge Zahar: Rio de Janeiro, 1999.

SANTOS, T. T. et al. Potencial farmacológico observado em canabinoide presente em plantas do gênero *radula*/Pharmacological potential observed in cannabinoid present in *radula* gender plants. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5785-5788, 2019.

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

STOELTING, R. K. **Manual de farmacologia e fisiologia na prática anestésica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

TASKER, J. G; DI, S; MALCHER-LOPES, R. Rapid central corticosteroid effects: evidence for membrane glucocorticoid receptors in the brain. **Integrative and comparative biology**, v. 45, n. 4, p. 665-671, 2005.

TROPICOS. **Jardim Botânico de Missouri**. 2018. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Publication/1071>>. Acesso em: 04 mar. 2020.

WEAVER, D. F.; POHLMANN-EDEN, B. Pharmacoresistant epilepsy: unmet needs in solving the puzzle (s). **Epilepsia**, v. 54, p. 80-85, 2013.

YACUBIAN, E. M. T; COTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. Editora Casa Leitura Médica, 2004.

ZUARDI, A. W. et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. **Current Pharmaceutical Design**. v. 18, n. 32, p. 5131-5140, 2012.