

Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas

Cannabidiol: general aspects and pharmacological applications

Racliff Leticia Costa Salustiano¹, Stella Bortoli^{1*}

RESUMO

O canabidiol (CBD) é um dos fitocanabinoides mais abundantes da planta *Cannabis sp.*, sendo o mais amplamente estudado nos aspectos farmacológicos por ser responsável por muitos dos efeitos terapêuticos da planta. O uso medicinal de derivados da *Cannabis sp.* é crescente e um dos fatores estimulantes para sua utilização e pesquisa foi a descrição do Sistema Endocanabinoide na década de 90, composto pelos receptores canabinoides (CB1 e CB2), os endocanabinoides endógenos e suas enzimas de síntese e degradação. O levantamento bibliográfico deste trabalho foi realizado em bases de dados como Scielo, Lilacs e PubMed, evidenciando o potencial terapêutico do canabidiol e excluindo estudos focados no Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). O trabalho destaca ainda seu potencial terapêutico e aplicações farmacológicas para doenças como esclerose múltipla, epilepsia, esquizofrenia e doenças neurodegenerativas, bem como a necessidade de realização de mais estudos bem conduzidos para avaliar sua farmacocinética e biodisponibilidade para cada doença.

Palavras-chave: Canabidiol; Fitocanabinóide; Sistema Endocanabinóide; Aplicações farmacológicas.

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) is one of the most abundant phytocannabinoids in the *Cannabis sp.* and it is widely studied due its pharmacological features and therapeutic effects. The medical use of *Cannabis sp.* derivatives is increasing and one of the stimulating factors for its use and research was the description of the Endocannabinoid System in the 90s, composed of cannabinoid receptors (CB1 and CB2), endogenous endocannabinoids and their synthesis and degradation enzymes. The bibliographic survey of this work was carried out in databases such as Scielo, Lilacs and PubMed, highlighting the therapeutic potential of cannabidiol and excluding studies focused on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). The work also highlights its therapeutic potential and pharmacological applications for diseases such as multiple sclerosis, epilepsy, schizophrenia and neurodegenerative diseases, as well as the need for further well-conducted studies to evaluate its pharmacokinetics and bioavailability for each disease.

Keywords: Cannabidiol; Phytocannabinoid; Endocannabinoid System; Pharmacological applications.

¹ Universidade Estadual de Ponta Grossa

*E-mail: sbortoli@uepg.br

1 INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

A *Cannabis* vem sendo cultivada há mais de cinco mil anos, com diversas finalidades ao passar dos séculos, tanto para fins medicinais ou recreativos quanto para uso na obtenção de fibras utilizadas na manufatura de tecidos. Na China, por volta de 2.700 a.C., a *Cannabis* já possuía descrição de uso medicinal na farmacopeia chinesa, Pen-ts Chin. Era utilizada sob recomendação do imperador chinês Huang Ti para alívio em diversas situações como câibras, dores reumáticas e cólicas menstruais (RIBEIRO, 2014).

Mais tarde, a *Cannabis* propagou-se da China à Índia, onde era considerada sagrada, sendo relacionada ao Deus Shiva e usada com fins espirituais e medicinais especialmente em perturbações do sistema nervoso, febre, tosse e problemas oftálmicos. Durante a idade média, os árabes utilizavam o haxixe (exsudato resinoso extraído das inflorescências) para aumentar o apetite, descrevendo um aumento do desejo de ingerir doces após o consumo. Na medicina ocidental, o uso da *Cannabis* foi introduzido pelo médico psiquiatra Moreau de Tours e O'Shaughnessy, cirurgião irlandês. Moreau de Tours realizou estudos sobre o efeito da planta em si mesmo, causando avanços na hipótese de que a *Cannabis* poderia alterar o sistema nervoso central. O'Shaughnessy tornou popular a utilização da “tintura de *Cannabis*” para várias doenças como o tétano, a cólera e a raiva. Ainda na Europa, o uso recreativo da planta passou a ser popularizado com a criação de clubes formados por escritores e artistas da época, como o “Le Club des Hachichins” (RIBEIRO, 2014).

Em 1964, Raphael Mechoulam e colaboradores desenvolveram uma técnica de isolamento e caracterização química de um dos princípios ativos da *Cannabis*, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), sendo que o canabidiol (CBD) já havia tido sua estrutura química (Figura 1) elucidada no ano anterior por este mesmo grupo (SOUZA, 2012). Atualmente, o uso medicinal de derivados desta planta vem sendo crescente apesar das controvérsias, por conta da grande gama de pacientes que não demonstram resposta aos tratamentos considerados convencionais de diversas doenças, como por exemplo esclerose múltipla e epilepsia (SOUZA, 2017).

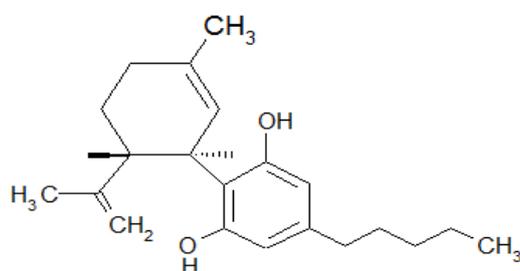
A *Cannabis* é uma planta que possui grande variedade de classes químicas em sua constituição, dentre as quais destacam-se os terpenofenóis, flavonoides, esteroides e enzimas produzidas pelo seu metabolismo secundário. Atualmente, são 489 seus compostos naturais identificados. Dentre estes, foram isolados 70 fitocannabinoides de

diferentes grupos e subgrupos, sendo os mais quantitativamente importantes o Δ^9 -THC, canabinol (CBN), canabicromeno (CBC), canabigerol (CBG) e o CBD (SPELTA; GALVÃO; MARCOURAKIS, 2021).

Os chamados fitocanabinoides se caracterizam por serem substâncias com estrutura de terpeno e fenol e normalmente não encontrados em outras espécies além da *Cannabis*. Já o termo canabinoide diz respeito a todas as substâncias capazes de se ligar a receptores canabinoides e compostos relacionados no organismo, inclusive ligantes endógenos e análogos sintéticos. Os fitocanabinoides são encontrados sob a forma de seus ácidos carboxílicos correspondentes e concentram-se nas glândulas localizadas nos tricomas dispostos ao longo da planta, principalmente nas flores e folhas, com quantidades decrescentes nos caules e nula nas raízes e sementes. A quantidade varia, ainda, de acordo com as condições ambientais e métodos de cultivo (SPELTA; GALVÃO; MARCOURAKIS, 2021).

O Δ^9 -THC é o principal constituinte psicoativo da planta, estando relacionado aos efeitos subjetivos buscados pelos usuários recreativos da maconha, tais como relaxamento, alterações nas funções sensoriais e perturbação da consciência. Como efeitos colaterais de seu uso, têm-se os prejuízos cognitivos especialmente no controle motor, no aprendizado e na memória de curto prazo (AUGUSTO et al., 2014). O CBD é outro componente abundante na *Cannabis*, sendo o mais interessante e estudado pela perspectiva farmacológica. Seus efeitos são diferentes dos do THC e, muitas vezes, até opostos (PEDRAZZI et al., 2014).

Figura 1 - Estrutura química do CBD, elucidada em 1963 por Raphael Mechoulam e colaboradores.



Fonte: Imagem criada pelas autoras com o auxílio do software *BKChem*[®].

Na década de 80, formulou-se a hipótese de que as substâncias canabinoides poderiam atuar no organismo via um conjunto de receptores. Mais especificamente, no

ano de 1988 foi identificado, no cérebro de ratos, um sítio de ligação específico para o THC e para o CBD, sendo que em 1990 foi clonado o primeiro receptor canabinoide (CB). Na mesma década foram descobertas duas substâncias endógenas agonistas dos receptores canabinoides: a *N*-aracdonoiletanolamina (anandamida), e a 2-aracdonoil glicerol (2-AG), atualmente designadas como endocanabinoides. Os receptores canabinoides, os endocanabinoides e as enzimas que catalisam sua síntese e degradação constituem o Sistema Endocanabinoide (SEC).

2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC)

Apesar do longo histórico de uso da *Cannabis* para fins recreativos e medicinais, apenas recentemente se começou a compreender os reais mecanismos de ação que medeiam seus efeitos amplos no organismo. Dada a natureza hidrofóbica do THC e do canabidiol, considerava-se que estes canabinoides exerciam os seus efeitos por interação com a membrana celular. Essa linha de pensamento persistiu por décadas sem questionamentos a respeito de receptores específicos ou da existência de substâncias canabinoides endógenas. Contudo, esse impasse foi ultrapassado com o desenvolvimento de análogos do THC que permitiram identificar possíveis locais de ação dos canabinoides a nível cerebral. Assim, foi identificado em 1988 o primeiro receptor ativado pelo THC e seus análogos, denominado de CB1, sendo poucos anos depois identificado um segundo receptor chamado de CB2

Tanto o CB1 quanto o CB2 são particularmente abundantes em algumas áreas específicas do cérebro, sendo que os receptores CB1 são em sua maioria pré-sinápticos e em menor proporção pós-sinápticos, local onde aparentam regular a excitabilidade e plasticidade sináptica (CHAVES, 2008).

Entre as diversas regiões em que são abundantes, destacam-se: o cerebelo e os gânglios basais, responsáveis pela coordenação motora e relacionam-se à doença de Parkinson; o hipocampo, responsável pela aprendizagem, memória e resposta emocional (relação com Doença de Alzheimer); o córtex cerebral, responsável pelas funções cognitivas e o núcleo accumbens (estriado ventral), responsável pelo sistema de recompensa e prazer. O CB1 também é encontrado, embora em menor densidade, em estruturas como baço, tonsila, glândula adrenal, coração, útero, ovário, testículo e nervos simpáticos (CHAVES, 2008). Essa distribuição tecidual dos receptores CB1 é capaz de

explicar a maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias canabinoides, sendo que as experiências psicóticas agudas associadas ao uso da *Cannabis* causadas pelo THC ocorrem devido à ativação do CB1 (SPELTA; GALVÃO; MARCOURAKIS, 2021)

Quanto aos receptores CB2, esses localizam-se em algumas áreas do SNC como as regiões pós-sinápticas, além de apresentarem forte relação com o sistema imunológico e presença na microglia (COSTA et al., 2011). Essa relação é capaz de explicar, em parte, os efeitos dessas substâncias sobre a dor e a inflamação, pois estão associados a regulação da liberação de citocinas imunológicas. Em resposta a eventos prejudiciais, como neuroinflamação e encefalopatia hipóxica-isquêmica, as células microgliais podem aumentar a expressão dos receptores CB2. Em casos de dor crônica verificou-se também um aumento da expressão de CB2 no SNC, e, de acordo com estudos realizados em modelos animais de dor, foi descrito que o agonismo seletivo dos receptores CB2 exerce importante papel antinociceptivo (MATOS et al., 2017).

Os receptores canabinoides estão inseridos na membrana celular, onde são acoplados às proteínas G_i , denominados, portanto de receptores acoplados à proteína G (RAPGs), possuindo a função primária de realizar a transdução de estímulos extracelulares em sinais intracelulares. Quando analisada a sequência primária da longa cadeia de aminoácidos, a presença de sete domínios transmembrânicos é evidenciada, com uma porção *N*-terminal extracelular e uma porção *C*-terminal intracelular (CHAVES, 2008).

Em geral, por estarem acoplados a proteína G_i , os receptores CB agem inibindo a enzima adenilatociclase (AC), causando uma diminuição na conversão de ATP em AMP cíclico e diminuição da atividade da proteína quinase A (pKA). Este mecanismo acarreta a diminuição da fosforilação dos canais de K^+ abrindo-os, ao mesmo tempo em que os canais de Ca^{2+} são fechados, diminuindo a transmissão de sinais e inibindo a liberação de neurotransmissores inibitórios ou excitatórios, tais como o GABA (ácido γ - aminobutírico) ou glutamato respectivamente (CHAVES, 2008). Os receptores do tipo CB1 constituem os RAPGs mais abundantes no sistema nervoso central (SNC) humano (embora também estejam presentes no sistema periférico), competindo apenas com a quantidade de receptores ionotrópicos glutamatérgicos (COSTA et al., 2011).

Desta forma, o resultado final da interação de um ligante com um receptor canabinoide, especialmente CB1, depende inteiramente do tipo de célula envolvida e de onde está localizada (CHAVES, 2008). Existem ainda variados tipos de agonistas para

estes receptores, sendo que podem classificar-se pela potência de interação com o receptor canabinoide - o que determinará a dose efetiva da substância - e a eficácia, que determinará a extensão da sinalização transmitida as células. Quanto ao THC, por exemplo, sua potência e eficácia são relativamente menores em comparação com outros canabinoides sintéticos, os quais costumam ser inclusive mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Os receptores canabinoides contidos no SNC são de tal densidade que atingem níveis que se igualam aos dos principais neurotransmissores, como por exemplo os glutamatérgicos e GABAérgicos em todo o cérebro, e os dopaminérgicos no estriado. Além disso, a densidade de receptores CB chega ainda a ser maior que a de neuropeptídios, os quais também parecem exercer efeitos moduladores. Essas evidências apontam para o fato de que o sistema endocanabinoide possui papel crucial na regulação da comunicação neural (CAGNI, 2012).

Contudo, discute-se a existência de receptores não CB1/CB2 com afinidade canabinoide. Segundo Costa e colaboradores (2011), o chamado receptor vaniloide transitório do tipo 1 (TRVP1) está filogeneticamente relacionado aos receptores CB. Este ainda constitui os receptores putativos CB3, pois os fitocannabinoides capazes de se ligar aos CB1 também se mostraram capazes de se ligar a estes vaniloides. Sua localização é pré e, principalmente, pós-sináptica (COSTA et al., 2011).

As diferenças entre os receptores CB1 e CB2 indicam a possibilidade de existirem substâncias terapêuticas que atuariam com especificidade sobre um dos dois receptores, restringindo a atividade e tornando-se mais interessante do ponto de vista farmacológico. Porém, as diferenças entre os dois receptores são tão mínimas que se torna difícil haver especificidade, de forma que a maioria dos compostos de origem canabinoide interagem concomitantemente com o CB1 e o CB2 (RIBEIRO, 2014).

3. CANABIDIOL (CBD)

O CBD está presente em altas concentrações no extrato bruto de muitas espécies de *Cannabis sp.*, sendo produzido pelas glândulas dos tricomas dispostos ao longo de toda a planta. Dentre todos os fitocannabinoides que constituem a planta, o CBD é o mais amplamente estudado no âmbito farmacológico, pois se estima que este seja o responsável pela maioria dos já conhecidos, através dos séculos, efeitos terapêuticos da *Cannabis sp.* (SHIER et al., 2012).

Sabe-se que canabinoides e seus metabólitos estão presentes nas fezes, plasma, urina e órgãos, indicando uma ótima distribuição ao longo do organismo. Atualmente já se compreende melhor o processo farmacocinético dos canabinoides, sendo a análise e o entendimento destas propriedades fundamentais para uma compreensão mais ampla quanto aos efeitos causados pelo uso da maconha tanto de forma recreativa quanto de forma medicinal (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Estudos realizados em animais evidenciam que a biodisponibilidade oral do CBD fica entre 13-19%, devido a intensos efeitos do metabolismo de primeira passagem e seus metabólitos apresentam excreção principalmente renal. Concentrações plasmáticas e cerebrais mostram-se dose-dependente em animais, sendo que a biodisponibilidade é aumentada quando em formulações de caráter lipídico. Em revisão sistemática abordando estudos farmacocinéticos em humanos, a meia vida ($t_{1/2}$) do CBD mostrou-se de 31 horas quando usado de forma fumada; de 2-5 dias após administração oral crônica e de 1,97 horas após administração oral única. Pode-se concluir, então, que a meia vida é dependente da dose e da via de administração. Nesta mesma revisão, foi evidenciado 31% de biodisponibilidade do CBD quando fumado; ou seja, em combinação com THC e outros fitocannabinoides presentes na planta. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são dose-dependentes e o tempo para alcançá-las (T_{max}) é menor por via intravenosa e pulmonar. Quanto a via oral, a C_{max} é maior e o T_{max} menor após alimentação pois, como o CBD é uma molécula altamente lipofílica, pode se dissolver facilmente no conteúdo gorduroso dos alimentos, aumentando sua solubilidade e favorecendo a absorção (MILLAR et al., 2018).

Em crianças, a absorção, excreção, metabolismo e ligação às proteínas plasmáticas parecem ser reduzidos, enquanto a distribuição parece ser aumentada. Este conhecimento é imprescindível para a elaboração de esquemas terapêuticos para tratamentos com o CBD, estabelecer regimes de dosagem e vias de administração adequados (MILLAR et al., 2018).

Nas últimas décadas, onde o estudo do CBD aumentou exponencialmente, foi revelado e comprovado seu amplo espectro de propriedades farmacológicas tais como: ansiolíticas, antidepressivas, antipsicóticas, anticonvulsivantes e analgésicas. Já foram evidenciados também benefícios em doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer, além da diminuição da náusea causada por quimioterapias em pacientes com câncer, aumento de apetite em pacientes com HIV e ação imunossupressora (MATOS et

al., 2017). Além dos seus efeitos neurológicos principais já citados, o CBD já mostrou, por exemplo, eficácia e segurança superiores a outras medicações para o tratamento do desmame de usuários de drogas (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019).

Além da abordagem ampla de seu aspecto terapêutico, estes crescentes estudos permitiram verificar que o CBD apresenta menor afinidade aos receptores CB1 e CB2 quando comparado ao THC, o que ocasiona menores efeitos psicoativos colaterais de sua administração. Sabe-se ainda que estes compostos apresentam atividades antagônicas, de forma que enquanto o THC proporciona estado de euforia, o CBD parece atuar bloqueando e inibindo o senso de humor (MATOS et al., 2017).

Acredita-se que o mecanismo de ação do CBD não esteja relacionado a receptores específicos como o THC, embora seu mecanismo ainda não esteja totalmente elucidado. Entretanto, sabe-se que o CBD possui propriedades agonistas sobre os receptores do tipo CB2, ao mesmo tempo em que apresenta baixa afinidade pelos CB1 (PEDRAZZI et al., 2014).

O CBD facilita a sinalização dos endocanabinoides através da inibição da recaptação, ou hidrólise enzimática, da anandamida, por meio do bloqueio da enzima FAAH. Inclusive, sugere-se que a capacidade do CBD de ampliar a biodisponibilidade da anandamida esteja justamente relacionada com sua ação antipsicótica. Dessa maneira, o CBD age como um modulador do sistema endocanabinoide, além de reduzir o metabolismo hepático do THC, conseqüentemente reduzindo seus efeitos sobre o comportamento (reduz sinais de ansiedade e possíveis alterações psicóticas), apetite e memória de curto prazo (PEDRAZZI et al., 2014).

O CBD realiza ainda ação agonista nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT1A envolvidos na modulação da ansiedade e da depressão, o que poderia justificar suas propriedades ansiolíticas. A capacidade deste fitocanabinoide de modular a transmissão serotoninérgica permite atribuir seus efeitos antieméticos a este mesmo mecanismo. O CBD realiza ainda ativação dos receptores vaniloides tipo 1 (TRVP1), sendo estes canais iônicos que participam de estímulos nociceptivos, ação que representa implicações importantes para descrever os efeitos do CBD na dor e como anti-inflamatório. Embora ainda não haja consenso com relação ao local exato onde o CBD realiza sua ação anti-inflamatória, acredita-se que a mesma possa ser explicada também por meio da inibição de uma isoforma da enzima óxido nítrico sintase (iNOS), e da interleucina β (IL- β) (MATOS et al., 2017).

Estudos recentes evidenciam as propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas do CBD, causando inibição no processo de metástase por meio de interferência nos métodos de adesão e invasão das células cancerígenas. Estes efeitos podem ser úteis para o tratamento de câncer, sendo que estudos realizados por Ligresti (2006) elucidaram o efeito inibitório do CBD sobre o crescimento de células de tumor de mama. Os resultados positivos do estudo demonstram a capacidade pró-apoptótica do CBD por várias vias de sinalização, incluindo ativação direta ou indireta de receptores CB2 e TRVP1 (LIGRESTI et al., 2006; MATOS et al., 2017).

Tanto o CBD quanto o THC apresentam intensa propriedade neuroprotetora e antioxidante. Esta se dá por meio da inibição da excitotoxicidade glutamatérgica mediada por NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Sendo assim, em situações de traumas ocasionados por lesões na cabeça, acidente vascular encefálico (AVE) e até de atividade epileptiforme haverá o bloqueio da excitotoxicidade. Esta atividade epileptiforme pode ser originada em circuitos específicos onde os receptores CB1 localizam-se nos neurônios glutamatérgicos, de modo que CBD levaria também a um concomitante aumento de endocanabinoides no local, interrompendo o foco de origem da atividade epileptiforme. Esse seria um outro mecanismo muito aceito para a atividade antipsicótica do CBD (MATOS et al., 2017).

4 APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DO CANABIDIOL

Ao longo dos últimos quatro mil anos, a *Cannabis* tem sido utilizada para o tratamento de numerosas doenças, porém, seu uso medicinal acaba sendo restrito devido a suas atividades psicoativas. Este fato levou o uso medicinal da planta a ser abandonado em vários países durante alguns anos (FONSECA, 2013). Porém, a percepção de que o CBD não parece exercer ação agonista nos receptores CB1 - o que lhe confere baixíssima atividade psicotrópica - bem como a descoberta do sistema endocanabinoide, fornece novas perspectivas sobre o uso terapêutico da *Cannabis* para o tratamento de grande variedade de distúrbios (MATOS et al., 2017).

O CBD possui várias atividades farmacológicas que lhe conferem amplo espectro para utilização terapêutica. O fato de o CBD apresentar efeitos contrários aos do THC também se tornou uma importante ferramenta de pesquisa. Já foi demonstrado, por exemplo, que vários efeitos atribuídos ao THC tais como dependência, falha na memória e letargia podem ser revertidos após administração do CBD. Isto fornece embasamento

para a realização de testes com o CBD para tratar a abstinência causada pelo uso da própria *Cannabis* quando fumada excessivamente. Estudo que se estende até mesmo para usuários crônicos de opioides, onde se observam resultados promissores. Pode-se, ainda, utilizar esta contrariedade de efeitos entre os dois principais componentes da *Cannabis* para melhor elucidação de janela terapêutica, doses efetivas e até mecanismo de ação do CBD (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019).

4.1 Canabidiol na epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns que afetam tanto adultos quanto crianças no mundo todo. Caracteriza-se por ocorrências recorrentes de episódios breves ou prolongados de excessiva atividade neuronal, gerando crises que podem ser localizadas em apenas um dos hemisférios cerebrais (crises parciais ou focais), ou difusas abrangendo ambos os hemisférios (crises generalizadas). As crises convulsivas podem ser manifestadas em diferentes maneiras, dependendo da consciência do indivíduo e do comprometimento do hemisfério afetado, e geram alterações cognitivas sérias de acordo com a frequência e gravidade das crises (CARVALHO et al., 2017).

O tratamento farmacológico da epilepsia tem como objetivo interromper e diminuir as crises com o uso de fármacos anticonvulsivantes, porém, estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes são refratários a medicação, ou seja, o tratamento farmacológico é ineficaz (CARVALHO et al., 2017). Neste contexto de refratariedade, deve-se mencionar especialmente a Síndrome de Dravet. Esta caracteriza-se por uma síndrome epilética rara, grave e genética que se manifesta no primeiro ano de vida, onde as crianças afetadas podem registrar múltiplas convulsões diariamente com duração entre 1h até várias horas, geralmente tendo febre como gatilho. As crises acentuadas e frequentes causam déficit cognitivo significativo, acompanhado de problemas motores, ataxia e alterações comportamentais (LIBERALESSO; ROCHA, 2018).

Apesar do grande arsenal de fármacos anticonvulsivantes, não houve grande avanço científico para o tratamento de pacientes refratários e com Dravet. Portanto, nas últimas décadas a ciência tem voltado atenção para o estudo do CBD, cujo efeito antiepilético é promissor e já reconhecido. Testes e ensaios clínicos com diversas metodologias foram realizados para elucidar mais claramente os parâmetros importantes para a utilização do CBD no arsenal terapêutico da epilepsia (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019). Entretanto, pouco ainda se sabe sobre o mecanismo de ação que

explicaria esse efeito. Izquierdo *et. al* (1973), por exemplo, sugeriram que o efeito do CBD é mediado em especial pelo receptor GABA_A, demonstrando também a importância da sua ação inibitória sobre os receptores NMDA, levando ao bloqueio da excitotoxicidade glutamatérgica (IZQUIERDO; ORSINGHER; BERARDI, 1973). Outra possibilidade muito aceita é a redução do influxo de cálcio por meio do bloqueio dos canais de Ca²⁺ e K⁺ voltagem-dependentes, o que evitaria a superexcitação das transmissões neurais interrompendo a atividade epilética (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019).

O primeiro estudo demonstrando efeito antiepilético do CBD foi um duplo-cego, realizado pelo grupo do pesquisador Dr. Elisaldo Carlini no Brasil. Foram selecionados 15 pacientes que sofriam ao menos uma crise convulsiva generalizada por semana, mesmo sob tratamento com outros fármacos anticonvulsivantes. Durante 4 meses e meio, um total de oito pacientes receberam entre 200 e 300 mg/dia de CBD puro por via oral. Dentre esses, apenas um não evidenciou melhora, enquanto 3 tiveram importante redução na frequência das convulsões e 4 não apresentaram nenhuma crise. Concomitantemente, outro grupo de 7 pacientes recebeu administração de placebo, onde apenas em um paciente foi verificada melhora. Como este estudo foi realizado com o CBD em uso junto aos outros medicamentos, o mesmo sugere que o CBD poderia ser usado como adjuvante no tratamento (CARVALHO *et al.*, 2017; CUNHA *et al.*, 1980).

Outro estudo de grande relevância foi realizado pelo Dr. Orrin Devinsky, em 2017, sob financiamento da GW Pharmaceuticals. Este foi um duplo-cego onde foram selecionadas aleatoriamente pacientes com Síndrome de Dravet entre 2-18 anos de idade, cujo tratamento farmacológico não era eficaz para o controle das crises convulsivas. O estudo foi controlado por placebo, ou seja, um grupo de pacientes recebeu solução oral de CBD na dose de 20mg/kg duas vezes ao dia enquanto outro grupo recebeu solução placebo na mesma dosagem, sem interromper o tratamento antiepilético padrão que já realizavam. Os resultados obtidos evidenciaram uma queda na frequência das convulsões numa mediana de 12,4 para 5,9 no grupo que recebeu CBD, enquanto o grupo placebo diminuiu de 14,9 para 14,1. 5% dos pacientes se tornaram livres das crises com CBD e 0% com placebo. Efeitos adversos foram mais relatados no grupo CBD e incluíram vômitos, diarreia, fadiga, pirexia, diminuição de apetite e principalmente sonolência. Pode-se concluir, então, que o estudo do Dr. Devinsky comprovou que o CBD realizou

maior efeito sobre as crises convulsivas da Síndrome de Dravet que o placebo, embora tenha apresentado maiores efeitos colaterais (DEVINSKY et al., 2017).

Os dados científicos de estudos clínicos já disponíveis evidenciam uma grande melhora em pacientes que utilizaram CBD, o que aponta que o CBD poderá compor uma das principais alternativas terapêuticas para o tratamento de epilepsias difíceis e refratárias. Porém, é necessário o desenvolvimento de pesquisas clínicas bem conduzidas a respeito de suas propriedades farmacocinéticas, interações medicamentosas, segurança a longo prazo e faixa terapêutica, pois a falta destes dados torna difícil sua aplicação clínica (BRUCKI et al., 2015). Além disso, é necessário ter prudência na administração para evitar maior comprometimento à saúde do paciente, especialmente em crianças e em casos de déficit cognitivo como por exemplo na Síndrome de Dravet (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019).

4.2 Canabidiol na Síndrome de Lennox-Gastaut

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epilética pediátrica grave e rara, que afeta o desenvolvimento cognitivo e psicológico e apresenta padrão de alteração no eletroencefalograma com picos e ondas lentas. As crises epiléticas características da doença geralmente iniciam-se na primeira infância, antes dos quatro anos de idade, podendo ser principalmente crises tônicas (rigidez corporal, desvio ocular e padrão respiratório alterado) e atônicas (perda breve do tônus muscular e da consciência). As crises atônicas são consideradas extremamente perigosas, pois, devido à perda do tônus, podem provocar quedas repentinas originando lesões corporais (DEVINSKY et al., 2018).

O tratamento é feito com fármacos antiepiléticos, visando diminuir as convulsões e melhorar a qualidade de vida do paciente. Algumas estratégias não-farmacológicas como estimulação do nervo vago e dieta cetogênica também são utilizadas em alguns casos. Entretanto, por ser uma síndrome refratária aos tratamentos, não é possível obter um controle adequado das convulsões na maioria dos pacientes, motivo pelo qual investiga-se o uso do CBD para o tratamento da SLG (CHEN; BORGELT; BLACKMER, 2019).

Em revisão sistemática realizada por Lattanzi e colaboradores (2018), foram avaliadas a segurança e eficácia do CBD como adjuvante para o tratamento da síndrome. Nessa, foram incluídos dois estudos envolvendo um total de 396 pessoas, sendo ambos

multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo onde o ativo foi uma solução oral purificada de CBD 100 mg/mL. Um deles, realizado por Devinsky (2018), abrangeu 225 pacientes entre 2 a 55 anos. Estes foram divididos da seguinte forma: um grupo com 76 pacientes que receberam 20 mg/kg de CBD ao dia; outro grupo de 73 pacientes que receberam 10 mg/kg/dia e por fim, o grupo placebo constituído por 76 pacientes (DEVINSKY et al., 2018; LATTANZI et al., 2018).

Em outro estudo realizado foram administrados 20 mg/kg de CBD por dia em 171 pacientes selecionados que apresentavam diagnóstico clínico de LGS com mais de 2 crises atônicas semanais. Foram randomizados em dois grupos: um recebendo placebo por 14 semanas e outro recebendo 20 mg/kg de CBD (THIELE et al., 2018). Os resultados de ambos foram muito semelhantes e favoráveis à utilização do CBD, evidenciando diminuição nas crises no grupo que recebeu CBD em comparação ao grupo placebo. Deve-se ressaltar, ainda, que ambos avaliaram a ocorrência de crises atônicas separadamente das outras formas, devido ao maior risco envolvido (LATTANZI et al., 2018; THIELE et al., 2018).

Em linhas gerais, avaliando-se os dois estudos, 40% dos pacientes que receberam CBD nos estudos avaliados obtiveram 50% de redução na frequência das crises atônicas, para apenas 19,3% dos pacientes que receberam placebo no mesmo critério. Quanto aos outros tipos de crises epiléticas, houve 50% de redução na frequência em 49,4% dos pacientes com CBD e 30,4% com placebo. Entretanto, não houveram pacientes livres de crises em nenhum dos grupos. Quanto aos efeitos colaterais, foram relatados por 88,1% e 70,8% dos pacientes tratados com CBD e placebo, respectivamente. Os efeitos mais significativos consistem em sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento de enzimas hepáticas (alanina e aspartato aminotransferases) (LATTANZI et al., 2018).

A sonolência foi o efeito mais relatado, e nota-se que pode ser associado ao uso concomitante do antiepilético clobazam. O CBD pode realizar inibição do citocromo P450, aumentando a concentração do metabólito ativo do clobazam. Outra possível interação é com o fármaco valproato: houve maior elevação nos níveis de enzimas hepáticas em uso concomitante, sendo que os níveis voltaram a normalidade após a interrupção de alguma das substâncias. Como o CBD não demonstrou nenhum efeito sobre a concentração do fármaco, acredita-se que a interação seja de caráter farmacodinâmico. Tendo em vista essas já evidenciadas interações, é recomendado o monitoramento de pacientes em uso simultâneo de CBD com clobazam e/ou valproato,

buscando sinais de toxicidade hepática e realizando ajustes de dose se necessário (LATTANZI et al., 2018).

Um estudo individual realizado por Porter e Jacobson (2013), realizou entrevistas com os pais de pacientes diagnosticados com epilepsias refratárias. Entre estes, uma paciente de sete anos apresentava LGS com histórico de aproximadamente 100 crises epiléticas ao dia antes do uso do CBD, utilizando 8 medicamentos anticonvulsivantes. Após um ano de uso, a paciente registrou queda para aproximadamente 8-10 crises ao dia, com redução de 80% e uso concomitante de 6 medicamentos (PORTER; JACOBSON, 2013).

Apesar destes estudos serem limitados muitas vezes por insuficiência de financiamento, baixa adesão ao tratamento e falta de dados de longo prazo, num contexto geral, o CBD mostrou-se eficaz como adjuvante ao tratamento da SLG. Embora não existam dados suficientes para corroborar o resultado, foi evidenciada maior eficácia na diminuição das crises epiléticas atônicas em dose diária de 20 mg/kg (LATTANZI et al., 2018). O FDA (Food and Drug Administration) que já aprovou a utilização da solução oral à base de CBD Epidiolex[®] para o tratamento da SLG, recomenda uma dose inicial de 2,5 mg/kg duas vezes ao dia, podendo aumentar a dosagem até um máximo de 20 mg/kg no intervalo de uma semana conforme a tolerância do paciente ao medicamento. Em caso de paciente com insuficiência hepática, a dose deverá ser ajustada e caso seja preciso interromper o tratamento, deve-se realizar de forma gradual para evitar aumento brusco da frequência de crises (CHEN; BORGELT; BLACKMER, 2019).

Considerando os dados positivos obtidos no controle das crises tônicas, pode-se sugerir também que o CBD apresenta um amplo espectro de ação anticonvulsivante, podendo ser utilizado para o tratamento de diversos tipos de crises epiléticas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (LATTANZI et al., 2018).

4.3 Canabidiol na esquizofrenia

A esquizofrenia é um distúrbio psiquiátrico extremamente complexo, crônico e incapacitante com etiologia multifatorial abrangendo variáveis genéticas, ambientais e modificações neuroquímicas. Decorre de um excesso de atividade dopaminérgica, causando distúrbios mentais graves como distorção do pensamento e da percepção, ausência de capacidade intelectual e embotamento afetivo. Seu tratamento envolve o uso de fármacos antipsicóticos para o controle dos sintomas da doença, que podem ser

positivos (alucinações, delírios) ou negativos (apatia, irritabilidade, depressão). Os antipsicóticos classificam-se em típicos e atípicos, sendo que os típicos apresentam elevada afinidade antagonista pelos receptores dopaminérgicos D2 e ocasionam efeitos motores adversos graves (efeitos extrapiramidais), enquanto os atípicos realizam bloqueio dos receptores D2 apenas na via mesolímbica, reduzindo os efeitos adversos (SENSKE et al., 2019).

Dentro do contexto da busca por novas drogas seguras e efetivas ao tratamento, foi sugerido que a hiperatividade do sistema endocanabinoide poderia contribuir para o aumento da psicose, devido ao fato de o THC ter a capacidade de induzir eventos psicóticos tanto em pacientes sadios quanto em pacientes esquizofrênicos. Esta teoria levou a realização de ensaios clínicos utilizando antagonistas do receptor CB1, que evidenciaram resultados negativos para o controle da doença. Começou-se, então, a ser investigada outra possibilidade: de que as substâncias canabinoides poderiam ter papel protetor na esquizofrenia. Para melhor compreensão acerca da função dos endocanabinoides na neurobiologia desta doença, diversos estudos foram realizados, os quais evidenciaram níveis aumentados de anandamida no líquido cefalorraquidiano e sangue de pacientes com sintomas intensos (LEWEKE et al., 2012).

O aumento da concentração de anandamida parece estar correlacionado negativamente com os sintomas psicóticos, sugerindo que o aumento faz parte de um feedback negativo para contrabalancear os sintomas psicóticos e a hiperativação de receptores D2. Desta forma, a anandamida agiria atenuando a psicose. Neste contexto, estudos bioquímicos indicam que o CBD aumenta a sinalização da AEA por meio da inibição da enzima FAAH, sendo este um mecanismo extremamente aceito para explicar a atividade antipsicótica do CBD. Outras possibilidades quanto a mecanismo de ação já foram avaliadas, como por exemplo a ativação de canais TRPV1 e ativação de receptores 5-HT1A (PEDRAZZI et al., 2014).

O CBD vem mostrando efeitos positivos em modelos animais para ação de drogas antipsicóticas, assim como em ensaios clínicos realizados com humanos. Estudos realizados em animais evidenciaram que o CBD é capaz de atenuar a catalepsia induzida pelo haloperidol (antipsicótico típico), sugerindo que pode exercer ação terapêutica nos efeitos extrapiramidais causados pelo tratamento e que pode apresentar perfil farmacológico semelhante aos antipsicóticos atípicos, agindo sobre os sintomas positivos e negativos mutuamente. Outra evidência que corrobora este fato é que, assim como a

clozapina, o CBD promove aumento da expressão da proteína c-Fos (proteína utilizada como medida da ativação neural) no núcleo accumbens, mas não em regiões motoras como os antipsicóticos típicos fazem. Isto indica que o CBD realiza ativação neuronal na via mesolímbica, com menor potencial para a ocorrência dos efeitos motores (PEDRAZZI et al., 2014).

Ensaio clínico em humanos também evidenciam a atividade antipsicótica do CBD. Um estudo clínico bastante relevante foi o realizado por Leweke e colaboradores (2012), tratando-se de um duplo-cego controlado por amisulpirida. Neste, foram selecionados 42 pacientes entre 18-50 anos com diagnóstico de esquizofrenia, sendo que a positividade para uso de drogas ilícitas, em especial com compostos canabinoides, foi fator de exclusão para o estudo. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento com CBD ou amisulpirida, um antipsicótico atípico bastante utilizado, em dose crescente a partir de 200 mg/dia até atingir 800 mg/dia. Como resultados, obteve-se que ambos os tratamentos mostraram significativa melhora, evidenciando que o CBD é tão eficaz quanto medicamentos já padronizados. Entretanto, o CBD apresentou algumas vantagens: causou expressivamente menos efeitos extrapiramidais que a amisulpirida, além de não demonstrar prejuízo para funções hepáticas e/ou cardíacas. Somado a estes resultados de relevância clínica, uma medição da concentração de anandamida no soro evidenciou que os níveis de AEA foram mais elevados nos indivíduos que receberam CBD. Por fim, neste estudo não foi observada interação significativa do CBD com receptores de neurotransmissores envolvidos na neurobiologia da esquizofrenia, como a dopamina e o glutamato (LEWEKE et al., 2012).

4.4 Canabidiol em doenças neurodegenerativas: Parkinson e Alzheimer

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva causada pela perda de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra, na via nigroestriatal, responsável pela movimentação. Os sintomas motores consistem em tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e distúrbios de marcha, enquanto os sintomas não-motores são depressão, demência e distúrbios do sono (RANG et al., 2016).

Os primeiros estudos acerca do uso do CBD na DP em humanos datam de 1986. Já foi evidenciado que a administração oral do CBD em dose de 100-600 mg pode atenuar expressivamente os distúrbios motores (CONSROE; SANDYK; SNIDER, 1986). Este resultado sobre os distúrbios motores não foi corroborado por estudos subsequentes,

tampouco foi demonstrada melhora nas discinesias induzidas pela levodopa. Entretanto, estudos realizados demonstraram que em doses entre 75 mg/dia e 300 mg/dia de CBD puro, este exerceu efeitos positivos sobre os sintomas comportamentais (depressão e psicose), sono e qualidade de vida dos pacientes. O mecanismo de ação destes efeitos não foi esclarecido, porém, é provável que esteja intimamente relacionado a sua atividade antioxidante, anti-inflamatória e de neuroproteção por meio da modulação de respostas gliais(CHAGAS et al., 2014).

Desta forma, com a ausência de evidências significativas da eficácia do CBD para tratamento de Parkinson, seu uso terapêutico só se torna indicado em casos onde os tratamentos convencionais disponíveis não foram eficazes e a qualidade de vida esteja muito deteriorada (BRUCKI et al., 2015).

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, representando 60% dos casos. É uma doença neurodegenerativa debilitante que se caracteriza por um intenso e progressivo declínio cognitivo, iniciando normalmente com déficits leves no aprendizado e memória de curto prazo. Com a progressão da doença os déficits tornam-se mais acentuados, afetando todo o cotidiano até que, nos estágios finais, o paciente necessita de cuidados constantes devido ao comprometimento da capacidade cognitiva. Quanto à fisiopatologia, é causada pelo acúmulo de β -amiloide ($A\beta$) e proteína Tau hiperfosforilada, formando placas senis e emaranhados neurofibrilares. Isto induz neuroinflamação e neurotoxicidade, o que elevará os níveis de glutamato, aumentando ainda mais a toxicidade e causando degeneração de neurônios colinérgicos responsáveis pela memória (RANG et al., 2016).

Assim como na maioria das doenças de caráter neurodegenerativo, os tratamentos apresentam grandes limitações terapêuticas: não são capazes de impedir ou até reverter a progressão da doença, amenizando a sintomatologia. Para a DA são utilizados atualmente medicamentos inibidores da acetilcolinesterase e antagonista dos receptores NMDA, os quais são todos associados ao aparecimento de efeitos colaterais como náuseas, vômitos, perda de peso, fadiga e alucinações. Desta forma, medicamentos com ação em várias etapas da fisiopatologia da DA ao mesmo tempo parecem ser a melhor abordagem terapêutica. Dentro disso, o sistema endocanabinoide ganha destaque por estar associado à regulação de diversos processos relacionados à doença, como a ativação de células gliais, depuração de macromoléculas e estresse oxidativo, sendo o CBD o candidato principal para esta nova abordagem (WATT; KARL, 2017).

O potencial e detalhes sobre o uso terapêutico do CBD na DA ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, diversos estudos em modelos farmacológicos relatam o efeito neuroprotetor e antioxidante que traz benefícios no tratamento da doença. Um estudo in vivo, realizado com camundongos, foi capaz de confirmar os efeitos anti-inflamatórios. Neste, os camundongos foram injetados intra-hipocampo com A β humano, sendo tratado com CBD de 2,5 a 10 mg/kg/dia por sete dias, via intraperitoneal. O CBD foi capaz de inibir a expressão de proteínas reativas, bem como reduziu a interleucina-1 β e a liberação de óxido nítrico, ambos importantes na ação inflamatória e liberados pela microglia. Em outro estudo, ratos de 3 meses de idade receberam 2,5 μ g intraventricular de A β . Foram tratados com 20 mg/kg de CBD intraperitoneal por 1 semana, aumentando para 3 vezes na semana pelas duas semanas seguintes; e os resultados evidenciaram que o tratamento foi capaz de reverter os déficits cognitivos causados nos camundongos (MARTÍN-MORENO et al., 2011; WATT; KARL, 2017).

Estudos recentes evidenciaram que uma combinação de fitocanabinoides pode exercer maiores efeitos do que fitocanabinoides isolados. Há evidências, inclusive, de que uma combinação de CBD e THC seria mais eficaz. Foi realizado um estudo comparando o efeito do medicamento Sativex[®] (CBD e THC 1:1) e dos dois canabinoides isolados, utilizando ratos na fase inicial do Alzheimer. Este evidenciou que todos os tratamentos melhoraram o déficit de memória, porém, apenas o Sativex[®] impediu o déficit de aprendizado e diminuiu os níveis de A β , alterando as placas senis formadas. Os ratos tratados apenas com THC apresentaram diminuição cognitiva, confirmando que a presença do CBD é capaz de antagonizar os prejuízos causados pelo THC. Com isso pode-se concluir que, quando combinados, os efeitos terapêuticos são potencializados, porém, deve-se utilizar a combinação com cautela pois ainda há controvérsias quanto à qual deve ser a dosagem exata de cada um dos componentes para não haver piora do estado cognitivo (ASO et al., 2015; WATT; KARL, 2017).

4.5 Canabidiol na esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma desordem neurodegenerativa de caráter autoimune e inflamatório que afeta, em sua maioria, adultos de 20 a 40 anos. A etiologia é desconhecida, contando com duas hipóteses: viral e autoimune, sendo que ambas são consideradas complementares devido ao papel importante do sistema imunológico na fisiopatologia da doença. A EM é caracterizada por alterar a bainha de mielina nos

axônios do sistema nervoso central. Isto se dá pela infiltração de células T em diversas regiões do cérebro, ativando macrófagos que produzirão proteases, radicais livres, óxido nítrico e citocinas. Este processo inflamatório levará a um estresse da bainha de mielina e dos oligodendrócitos, causando perda destas e consequente lesão axonal (LARUSSA, 2015).

A desmielinização dos neurônios seria a causa das deficiências na sinapse, gerando espasticidade muscular e dor neuropática, além de um grande prejuízo na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Alguns dos principais sintomas da esclerose múltipla são: força diminuída nos membros, disfunção cognitiva, perda da visão, depressão, alteração na coordenação motora, formigamento, dormência, diminuição na sensação de dor e perda de equilíbrio (LARUSSA, 2015). Em geral, a progressão da doença é lenta, levando anos até os sintomas tornarem-se debilitantes, de forma que pode ocorrer desenvolvimento de resistência aos medicamentos por alguns pacientes. Os medicamentos utilizados para o tratamento consistem basicamente em glicocorticoides e imunossupressores. Os glicocorticoides, apesar de não possuírem benefícios evidenciados no curso da doença, são utilizados por conta de seus efeitos anti inflamatórios e de imunomodulação (RANG et al., 2016).

Tendo em vista a importância destes canabinoides para a fisiopatologia da EM, foram desenvolvidos medicamentos à base de CBD e até mesmo do THC. Entre estes, deve-se destacar o Sativex[®], um spray oro-mucosal que consiste em uma mistura na proporção de 1:1 de CBD e THC, desenvolvido pela GW Pharmaceuticals. O Sativex[®] vêm sendo utilizado para diversos estudos *in vivo* e *in vitro* para melhor elucidar o uso destes componentes, apesar de já ser comercializado em países como Itália, Inglaterra, Canadá e EUA, com uso aprovado para o tratamento dos sintomas de espasticidade e dor neuropática em pacientes resistentes ou intolerantes aos antiespásticos convencionais. No Brasil, este medicamento é comercializado como Mevatyl[®], importado pela indústria Beaufort Ipsen (LEITE-JUNIOR et al., 2014).

Um exemplo de teste utilizando o Sativex[®] foi o realizado por Giacoppo e colaboradores (2015). Neste, camundongos foram contaminados com Encefalomielite Autoimune Experimental, doença induzida que provoca desmielinização axonal, tal qual ocorre na EM, e alguns dos ratos foram tratados com Sativex[®] de forma controlada. Em exame neurológico com estimulação por agulha nas patas dos ratos, foi notada uma menor perda da sensibilidade nos animais que receberam CBD/THC, além de ter sido

evidenciado que o controle da apoptose celular realizado pelo Sativex® (GRASSI et al., 2015).

Na Espanha, foi realizado um estudo utilizando outro modelo experimental induzido de esclerose múltipla, chamado TMEV-IDD (*Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease*). Trata-se de uma doença desmielinizante induzida pelo vírus da encefalomyelite murina de Theiler. A forma de tratamento também foi o medicamento Sativex® e, através de análise imunohistoquímica, comprovou-se uma diminuição na atividade microglial e na expressão de citocinas inflamatórias dos animais infectados após a administração. Sendo a microglia o componente do sistema nervoso com função de realizar resposta inflamatória e fagocitose, nota-se que o fármaco seria benéfico numa situação de esclerose múltipla. Além disso, também foi evidenciada restauração na bainha de mielina e menor atividade de astrócitos, os quais são precursores da inflamação microglial (LEITE-JUNIOR et al., 2014).

Apesar dos claros benefícios dos canabinoides no tratamento da esclerose múltipla, este é frequentemente discutido e alguns cuidados devem ser tomados, principalmente quando usado em via oral. Alguns dos principais efeitos colaterais do uso de canabinoides estão relacionados ao SNC, como comprometimento cognitivo, fadiga e alterações severas de humor. Estes efeitos podem ser agravados pela doença devido às características inerentes da sua própria fisiopatologia, portanto, o uso terapêutico dos derivados da *Cannabis* na esclerose múltipla deve sempre ser acompanhado, avaliando a indicação e estado do paciente constantemente (BRUCKI et al., 2015).

REFERÊNCIAS

ASO, E. et al. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A β PP/PS1 mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 43, n. 3, p. 977–991, 2015.

AUGUSTO, G. et al. Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. **Uningá Review**, v. 20, n. 2, p. 92–97, 2014.

BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in neurology - Brazilian academy of neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371–374, 2015.

CAGNI, P. L. **Efeitos De Ligantes Do Receptor Canabinóide Cb1 Nos Comportamentos De Ansiedade E Na Hipervigilância Induzida Por Cocaína Em Micos-Estrela**. [s.l.] Universidade de Brasília, 2012.

CARVALHO, C. R. DE et al. Canabinoides e Epilepsia : potencial terapêutico do canabidiol. **Vittalle**, v. 29, n. 1, p. 54–63, 2017.

CHAGAS, M. H. N. et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 564–566, out. 2014.

CHAVES, G. P. **Sistema Canabinóide e seu Possível Papel em Processos de Neuroproteção e Plasticidade : Estudos in vivo e in vitro**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2008.

CHEN, J. W.; BORGELT, L. M.; BLACKMER, A. B. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 6, p. 603–611, jun. 2019.

CONSROE, P.; SANDYK, R.; SNIDER, S. R. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. **International Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 4, p. 277–282, jan. 1986.

COSTA, J. L. G. P. et al. Neurobiologia da Cannabis : do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, 2011.

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. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 2018.

FONSECA, B. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta farmacêutica Portuguesa**, v. 2, p. 97–104, 2013.

GRASSI, G. et al. Purified Cannabidiol, the main non-psychoactive component of Cannabis sativa, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple sclerosis. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 19, p. 4906–4919, 2015.

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

IZQUIERDO, I.; ORSINGHER, O. A.; BERARDI, A. C. Effect of cannabidiol and of other Cannabis sativa compounds on hippocampal seizure discharges. **Psychopharmacologia**, v. 28, n. 1, p. 95–102, 1973.

LARUSSA, G. T. A influência do sistema endocanabinoide na fisiopatologia de esclerose múltipla. **J. Health Sci. Inst**, p. 274–279, 2015.

LATTANZI, S. et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox – Gastaut Syndrome : A Systematic Review and Meta - Analysis. **CNS Drugs**, 2018.

- LEITE-JUNIOR, F. R. et al. O uso de canabinóides como tratamento alternativo dos sintomas da Esclerose Múltipla. **Conbracis - Anais II**, n. 83, 2014.
- LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational Psychiatry**, v. 2, n. 3, p. e94–e94, mar. 2012.
- LIBERALESSO, P. B. N.; ROCHA, M. M. DA. Liberalesso PBN. Síndromes epilépticas na infância. Uma abordagem prática. **Residência Pediátrica**, v. 8, n. 1, p. 56–63, 2018.
- LIGRESTI, A. et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 3, p. 1375–1387, 2006.
- MARTÍN-MORENO, A. M. et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: Relevance to alzheimer’s disease. **Molecular Pharmacology**, v. 79, n. 6, p. 964–973, 2011.
- MATOS, R. L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de QUímica**, v. 9, n. 2, 2017.
- MILLAR, S. A. et al. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. November, 2018.
- PEDRAZZI, J. F. C. et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 47, n. 2, 2014.
- PORTER, B. E.; JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 3, p. 574–577, dez. 2013.
- RANG, H. . et al. Farmacologia. In: **Farmacologia**. 8ª ed. São Paulo: Elsevier, 2016. p. 1149–1161.
- RIBEIRO, J. A cannabis e suas aplicações terapêuticas. **Universidade Fernando Pessoa**, 2014.
- SANTOS, A. B.; SCHERF, J.; MENDES, AR. DE C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central : revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30–34, 2019.
- SENSKE, W. et al. Issn: 2594-6153. **Anais do Encontro Nacional de Pós Graduação.**, v. 3, n. 2018, p. 99–103, 2019.
- SHIER, A. R. DE M. et al. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa como um ansiolítico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, 2012.
- SOUZA, T. M. DE. **Vias metabólicas, potencial prático e antagonismo do sistema canabinoide: uma revisão bibliográfica**. [s.l.] Universidade Federal da Bahia, 2012.

SOUZA, Y. P. **Sínteses e Aplicações Recentes do $\Delta 9$ -Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal.** [s.l.] Universidade Federal de São João Del Rei, 2017.

SPELTA, L. E. W.; GALVÃO, J. F.; MARCOURAKIS, T. Cannabis. In: OGA, S.; CAMARGO, M.; JAO, B. (Eds.). . **Fundamentos de Toxicologia.** 5 ed ed. São Paulo: Atheneu, 2021. p. 435–445.

THIELE, E. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, mar. 2018.

WATT, G.; KARL, T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for alzheimer's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. FEB, p. 1–7, 2017.

Recebido em: 28/02/2022

Aprovado em: 25/03/2022

Publicado em: 30/03/2022