

# USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA

**Márcia Aoki de Lima**

Farmacêutica – FITL/AEMS

**Catarina Akiko Miyamoto**

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP;  
Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

## Resumo

O sistema endocanabinoide (SEC), que exerce funções importantes na regulação do SNC e sistema imunológico, é composto por receptores (CB1 e CB2, respectivamente) e ligantes endógenos ou endocanabinoides [2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida ou N-araquidonoil-etanolamida (AEA)], além das enzimas de síntese e degradação dos últimos. Os receptores CB1 são expressos no SNC predominantemente em terminais pré-sinápticos dos neurotransmissores GABAérgicos e glutamatérgicos. Os endocanabinoides, sintetizados na e liberados pela membrana citoplasmática dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de  $Ca^{2+}$ , ativam os receptores pré-sinápticos CB1 e reduzem a atividade neural. A planta *Cannabis sativa* apresenta várias atividades farmacológicas relacionadas aos canabinoides que apresentam estruturas terpenofenólicas. Dentre esses, os dois principais são canabidiol (CBD) e  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC). Estes também atuam nos receptores endocanabinoides inibindo-os. A epilepsia refratária (ER) é uma das principais patologias neurológicas que torna os pacientes praticamente imunes a tratamentos com anticonvulsivantes. A resistência a esses fármacos, mesmo em doses adequadas e toleradas, é devido às atividades neuronais excessivas que ocorrem espontaneamente no estado (breve ou prolongado) de hiperexcitabilidade neuronal e de hipersincronia. CBD não tem atividades psicotrópicas e apresenta propriedades farmacológicas, tais como ansiolítico, antidepressivo, antiepilético, anti-inflamatório, antipsicótico, analgésico, imunossupressor, além estimular apetite e contribuir nos distúrbios do sono e do movimento. Tem sido demonstrado também que o mesmo é benéfico ao tratamento de convulsões, pois este facilita a transmissão serotoninérgica pela ativação de seus receptores e também o acúmulo de AEA. CBD representa uma grande expectativa no tratamento de doenças neurológicas de difícil controle, em especial a epilepsia refratária.

**PALAVRAS-CHAVE:** epilepsia refratária; canabidiol; sistema endocanabinoide; anticonvulsivantes canabinoides.

## 1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* (CS) é um arbusto originário da Ásia Central, pertencente à família das Cannabaceae (MATOS et al., 2017), conhecida pelo homem há mais de 4.000 anos por suas atividades psicotrópicas e seu potencial terapêutico (MATOS et al., 2017; CRIPPA et al., 2010; McKIM, 2000). No Brasil, esta planta foi difundida na época das capitâneas (BORDIN et al., 2012) e é mais popularmente conhecida pelo seu nome africano, maconha (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

Esta planta contém mais de 100 compostos terpenoides, derivados do resorcinol, denominados fitocanabinoides (SMITH, 2011; PERTWEE, 2008). Desses, os principais são  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) e canabidiol (CBD) isolados no início da década de 60, o primeiro possui propriedades psicoativas, enquanto CBD não (CARVALHO et al., 2017; LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; BORDIN et al., 2012; BEN AMAR, 2006; McKIM, 2000).

Pesquisas sobre o mecanismo de ação do  $\Delta^9$ -THC levaram à descoberta dos receptores endocanabinoides 1 (CB1) (1988) e 2 (CB2) (1993). Descobriu-se que a expressão dos receptores CB1 é predominante no sistema nervoso central (SNC), enquanto a dos CB2 ocorre nas células do sistema imune (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; CRIPPA et al., 2010).

Os ligantes canabinoides endógenos N-araquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são derivados do ácido araquidônico e são os principais agonistas dos receptores CB1 e CB2. Ambos participam de funções como relaxar, comer, dormir, esquecer e proteger (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; HONÓRIO; ARROIO; SILVA; 2006).

Diversos estudos vêm comprovando que substâncias isoladas da planta CS têm grande potencial terapêutico em tratamentos da dor e distúrbios neurológicos (DIOTTO; RODRIGUES, 2016; LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016). Derivados dos canabinoides vêm ganhando espaço no campo científico para se desenvolver fármacos anticonvulsivantes eficazes com efeitos colaterais toleráveis pelos pacientes. Resultados promissores do uso clínico de extratos padronizados de CBD têm motivado portadores de doenças neurológicas de difícil controle, como a epilepsia refratária (CARVALHO et al., 2017).

No Brasil, recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) retirou os medicamentos derivados de canabinoides da lista de medicamentos proibidos (DIOTTO; RODRIGUES, 2016).

Neste estudo, pretende-se descrever e discutir os efeitos farmacológicos do CBD no tratamento da epilepsia refratária, uma vez que tem sido mostrado que o mesmo apresenta mecanismo de ação distinto ao dos fármacos anticonvulsivantes usuais e não é psicoativo (CARVALHO et al., 2017; MATOS et al., 2017).

## 2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são descrever as propriedades farmacológicas e o potencial terapêutico do CBD, principal composto contido na planta *Cannabis sativa*, no tratamento da epilepsia refratária.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho baseou-se em artigos nacionais e internacionais indexados em plataformas de pesquisa como Google Acadêmico, Scielo, Lilacs e Pubmed. Dentre as palavras-chaves utilizadas, incluíram-se canabidiol, epilepsia canabidiol, epilepsia refratária,  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol, sistema endocanabinóide, anticonvulsivante, canabinoides.

A compilação dos dados priorizou estudos recentes, datados entre 2000-2017, no entanto não se excluiu publicações antigas com material relevante ao tema.

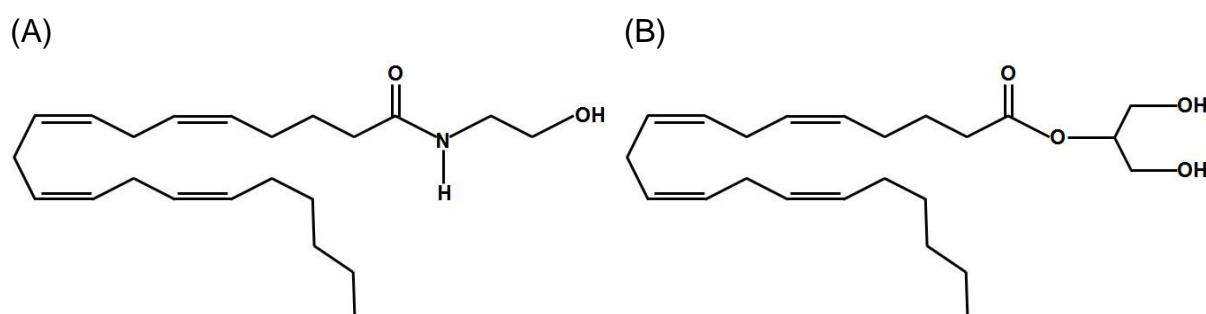
## 4 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide (SEC), que exerce funções importantes na regulação do SNC e sistema imunológico, é composto por receptores (CB1 e CB2) e ligantes endógenos ou endocanabinoides [2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida ou N-araquidonoil-etanolamida (AEA)], além das enzimas de síntese e degradação dos últimos (BENARROCH, 2014; MUNRO; THOMAS; ABU-SHAAR, 1993).

Os principais efeitos fisiológicos dos endocanabinoides são mediados pela ativação dos receptores CB1 e CB2. Estes fazem parte do complexo de receptores acoplados à proteína G inibitória da adenilato ciclase que leva à diminuição dos níveis de AMP cíclico, abertura dos canais de  $K^+$  (aumento do efluxo de  $K^+$ ) e inibição dos canais de  $Ca^{2+}$  (diminuição do influxo de  $Ca^{2+}$ ) (LUTZ, 2004). A ativação desses receptores promove a supressão da excitabilidade neuronal e inibição de vários neurotransmissores, como neuropeptídeos (opióides endógenos), monoaminas (dopamina, noradrenalina, serotonina) e aminoácidos excitatórios (glutamato) e inibitórios (ácido gama-aminobutírico – GABA) (WILSON, 2002).

A evidência dos receptores CB1 e CB2 propiciou a descoberta de seus agonistas endógenos ou endocanabinoides, 2-AG e AEA (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; CRIPPA et al., 2010). Ambos originam-se de ácido graxo poliinsaturado, ácido araquidônico (CARVALHO et al., 2017; BRUCKI; FROTA; SCHESTATSKY, 2015). A Figura 1 mostra as estruturas moleculares dos dois endocanabinoides.

**Figura 1.** Estruturas moleculares dos endocanabinoides e do seu precursor. (A) N-araquidonoiletanolamina (AEA). (B) 2-araquidonoilglicerol (2-AG).



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Os endocanabinoides são sintetizados na e liberados pela membrana citoplasmática dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de  $Ca^{2+}$  (ZUARDI, 2006). Os mesmos ativam os receptores pré-sinápticos CB1 e reduzem a atividade neural, como descrito acima (HALL; SOLOWIJ, 1998). AEA é removida da fenda sináptica pela captação da extremidade pós-sináptica enquanto a 2-AG, pela pré-sináptica (MECHOULAM, 1970).

A enzima monoacil glicerol lipase (MGL), localizada na terminação pré-sináptica controla os níveis de 2-AG, após interagir com CB1. Por outro lado, a enzima amida de ácido graxo hidrolase (FAAH, do inglês – *fatty acid amide hydrolase*), degrada a AEA na terminação pós-sináptica (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016). É intrigante a razão pela qual os dois endocanabinoides sejam catabolizados em terminações pré- e pós-sinápticas (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Os receptores CB1 são expressos no SNC predominantemente em terminais pré-sinápticos dos neurotransmissores GABAérgicos e glutamatérgicos presentes nos gânglios da base, cerebelo (coordena os movimentos do corpo), hipocampo (responsável pela aprendizagem, memória e estresse), córtex (responsável pelas funções cognitivas), medula espinhal e em nervos periféricos. Estas localizações

explicam a maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias endocanabinoides (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; HONÓRIO; ARROIO; SILVA; 2006). A ativação de CB1 pelos ligantes endógenos bloqueia a liberação dos neurotransmissores inibitório (GABA) ou excitatório (glutamato) (MATOS et al., 2017).

Os receptores CB2 se localizam predominantemente nas células imunes e em áreas específicas do SNC, como micróglia e terminações pós-sinápticas. Por conseguinte, estão relacionados com alguns tipos de dor dos processos inflamatórios das doenças neurodegenerativas, pois podem participar do mecanismo de liberação e migração de citocinas das células imunitárias (CARVALHO et al., 2017; MATOS et al., 2017; LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

As diferenças entre CB1 e CB2 sugerem que existam substâncias terapêuticas que atuem sobre os mesmos de modo específico, de forma agonista ou antagonista (GRIFFIN et al., 2001).

As observações de que o SEC participa de vários processos fisiológicos e patofisiológicos dos transtornos psiquiátricos forneceram grandes perspectivas para melhores opções de tratamento de uma grande variedade de distúrbios neurológicos, inclusive a epilepsia refratária (MATOS et al., 2017).

## **5 PRINCIPAIS CANABINOIDES DA *Cannabis sativa***

A CS é conhecida pelo homem há milhares de anos. Sabe-se que na Índia, utilizou-se esta planta como hipnótico e tranquilizante no tratamento da ansiedade, mania e histeria. Na Era Cristã, há relatos de que os chineses utilizaram esta planta em inúmeras condições médicas, tais como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose, entre outras. Há séculos, vários povos a utilizam para práticas medicinais, alimentação e rituais religiosos (CRIPPA et al., 2010).

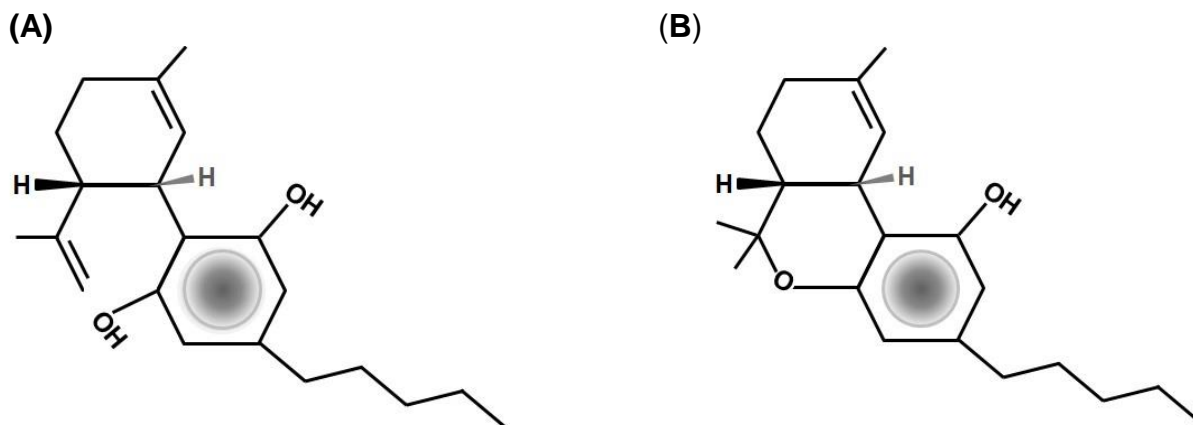
Atualmente, muitas pessoas utilizam a CS (droga fumada) de forma ilícita como recreativa, que vem tornando milhares de pessoas dependentes. O uso indiscriminado desta droga produz vários efeitos colaterais indesejados como fadiga, taquicardia, diminuição da libido, além de agir sobre o SNC. A maconha é a droga mais consumida no mundo por ser considerada leve. Quando utilizada em doses pequenas pode causar euforia e levar ao estado depressivo; por outro lado, em

doses elevadas provoca alucinações, paranoia e até um estado de pânico (MATOS et al., 2017).

Até a atualidade, sabe-se que esta planta atua no SNC e sistema imunológico. A mesma é eficaz contra sintomas de hidrofobia, reumatismo, cólera e tétano. Além disso, age (i) como analgésico, anticonvulsivante e antiemético, e (ii) nas alterações das atividades psicomotoras e do humor, percepção, cognição, memória, no controle espasticidade e dos espasmos musculares, entre outros (MATOS et al., 2017; LOPES, 2014).

A CS é uma planta complexa com várias atividades farmacológicas relacionadas à classe terpenofenólica, composta por mais de 100 canabinoides (LIGRESTI; DE PETROCELLIS; DI MARZO, 2016; BORDIN et al., 2012). Estes contêm de 21 átomos de carbono e apresentam estruturas terpenofenólicas. Dentre estes, os dois principais são CBD e  $\Delta^9$ -THC (CARVALHO et al., 2017; LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; BORDIN et al., 2012; McKIM, 2000; BEN AMAR, 1998). A Figura 2 mostra as estruturas moleculares dos dois princípios ativos.

**Figura 2. Estruturas moleculares dos principais canabinoides presentes na *Cannabis sativa*.** (A) Canabidiol (CBD). (B)  $\Delta^9$  – tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC)



Fonte: Elaborado pelos autores.

CBD, presente em até 40% dos extratos da planta CS, não desempenha psicoatividade e apresenta ação analgésica e imunossupressora (MATOS et al., 2017; CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014). Além disso, tem propriedade anticonvulsivante, antiepilética, antidepressiva e ansiolítica de caráter antipsicótico (MATOS et al., 2017).

$\Delta^9$ -THC, o principal componente psicoativo, é encontrado nas flores (concentrações maiores), nas folhas (concentrações menores), no caule e nos ramos (traços) (BORDIN et al., 2012). Logo, extratos da planta CS reúnem atividades psicoativas e têm efeitos sobre a consciência, emoção e cognição (PASSOS et al., 2009; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

$\Delta^9$ -THC age diretamente nos receptores CB1 localizados no SNC em células GABAérgicas, contribui para exacerbar a desinibição do sistema, o que explica sua ação epileptogênica em altas doses (LOPES, 2014). Este composto também pode apresentar função analgésica, ansiolítica e anticonvulsivante, além do controle de espasmos, de modo dose dependente. Estes efeitos terapêuticos podem vir acompanhados de alguns efeitos colaterais como alterações de memória e cognição, estado de euforia, depressão, efeito sedativo, dentre outros (MATOS et al., 2017; PASSOS et al., 2009; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). Sabe-se também que este componente inibe a síntese de prostaglandina E-2 e estimula a lipoxigenase, porém não afeta a síntese das cicloxigenases 1 e 2 (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016). Apesar das propriedades benéficas, não se recomenda o uso de  $\Delta^9$ -THC em condições de desordem de humor e de estados psicóticos, pois além dos efeitos psicotrópicos, há possibilidade de exacerbar (i) os sintomas, (ii) o potencial de dependência e (iii) as ações bifásicas (efeitos diversos dependendo das doses) e bidirecionais (efeitos agudos opostos em diferentes indivíduos) (CRIPPA et al., 2010).

Os efeitos farmacológicos de AEA (Figura 1A) são comparados aos do  $\Delta^9$ THC (Figura 2B), pois atuam como agonistas parciais do receptor CB1, embora tenham estruturas moleculares distintas (MATOS et al., 2017; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

A capacidade de CBD em apresentar propriedades ansiolítica, anticonvulsivante e antiepilética está em seu potencial de antagonizar os efeitos do  $\Delta^9$ -THC (MATOS et al., 2017; LOPES; 2014). Assim, CBD representa uma grande expectativa no tratamento de doenças neurológicas de difícil controle, em especial a epilepsia refratária (LOPES; 2014; MATOS et al., 2017). Todas essas propriedades são devido à interação destes compostos ativos aos receptores endocanabinoides CB1 e CB2, de modo que agem como agonistas ou antagonistas dos ligantes endógenos (CARVALHO et al., 2017).

## 6 EPILEPSIA

Os circuitos neuronais excitatórios (glutamatérgicos) e inibitórios (GABAérgicos) se interconectam de modo direto ou indireto por um mecanismo de auto regulação entre os mesmos. As bases fisiológicas da atividade neuronal epileptiforme envolvem defeitos no equilíbrio da atividade entre os dois tipos de neurônios em circuitos cruciais do córtex cerebral. Esse desequilíbrio provém de mutações em determinados genes envolvidos na autorregulação da atividade, na sinalização ou na organização neuronal (LOPES, 2014).

O excesso de ativação prejudica os mecanismos fisiológicos que regulam o fluxo de ativação sináptica e ocasiona o caos neurofisiológico (agudo ou crônico) no SNC. O caos pode-se apresentar de várias formas (externa ou internamente) (LOPES, 2014).

O SEC tem importância no controle das convulsões originadas pela hiperativação dos neurônios glutamatérgicos. As mesmas podem originar pela hiperativação dos neurônios glutamatérgicos ou por defeito no controle inibitório dos GABAérgicos. A ativação do receptor CB1 nos neurônios glutamatérgicos reduz a hiperatividade dos mesmos. Por outro lado, a ativação desses receptores em neurônios GABAérgicos com defeito no controle inibitório faz com que potencialize a hiperativação (LOPES, 2014; LUTZ, 2004).

O termo epilepsia corresponde ao conjunto de sintomas, aspectos patofisiológicos que ocorrem simultaneamente e espontaneamente, o que a classifica como idiopática (LOPES; 2014).

A epilepsia é uma das desordens cerebrais mais comuns que afeta milhões de pessoas no mundo (KRUSE; SOUZA; TOMA, 2015). É uma doença crônica que geralmente acomete crianças (fase de desenvolvimento rápido do SNC), embora possa afetar adultos. A mesma pode afetar as crianças em diversos aspectos do seu comportamento físico e psicossocial, e quando não são controladas implicam de forma negativa na qualidade de vida (ZANINI et al., 2007).

A epilepsia refratária (ER), o tipo mais complicado desta desordem, é uma das principais patologias neurológicas que torna os pacientes praticamente imunes a tratamentos com anticonvulsivantes. A resistência a esses fármacos, mesmo em doses adequadas e toleradas, é devido às atividades neuronais excessivas que

ocorrem espontaneamente no estado (breve ou prolongado) de hiperexcitabilidade neuronal e hipersincronia (CARVALHO et al., 2017; GONTIJO et al., 2016).

As alterações nas descargas neuronais geram as crises epiléticas. Estas são divididas em parciais ou generalizadas (difusas), que podem ocorrer de diferentes maneiras. Nas primeiras há comprometimento de somente um lado do hemisfério e nas generalizadas, ambos os lados (CARVALHO et al., 2017; KRUSE; SOUZA; TOMA, 2015).

A convulsão epilética é caracterizada por uma alta descarga de impulsos frequentes de um grupo de neurônios no cérebro. Esta pode ter início em apenas um lado do cérebro e pode comprometer o mesmo por completo. Cada local afetado apresenta um sintoma e seu grau de gravidade. O local de origem dessas manifestações neuronais excessivas determina o tipo de evento que acontece, como por exemplo, crise no córtex motor implica em movimentos corporais controlados por aquela região. Os sintomas variam de uma breve distração a comportamentos agressivos e estranhos (GUILHERME et al., 2014).

A convulsão externa apresenta dois tipos de crises, a convulsiva tônico-clônica e a convulsiva autômica. Na primeira ocorrem movimentos descontrolados acompanhados de espasmos musculares. Na crise convulsiva autômica há excesso de salivação (GUILHERME et al., 2014; LOPES; 2014).

Na convulsão interna há alterações sensoriais e do estado de consciência. Podem ocorrer (i) lapsos de memória; (ii) perda breve de consciência (crise de ausência); (iii) sensações como coceiras intensas, formigamentos, choque elétrico ou queimação, conhecida como parestesia; (iv) escurecimento da visão; (v) alucinações visuais, olfativas e gustativas e (vi) mudanças focais na percepção visual ou mais conhecida como flashes de luz (LOPES; 2014).

## **7 EFEITOS TERAPÊUTICOS DO CANABIDIOL SOBRE A EPILEPSIA**

O CBD é um fitocanbinoide presente em grandes concentrações nos extratos da planta CS. Atualmente, é o mais estudado por não ter efeitos psicomiméticos, apresentam propriedades farmacológicas, com baixo risco de toxicidade e de causar dependência (CARVALHO et al., 2017; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; MELO; SANTOS, 2016; LOPES, 2014; LESSA).

Dentre as propriedades farmacológicas do CBD, destacam-se os efeitos ansiolítico, antidepressivo, antiepilético, anti-inflamatório, antipsicótico, analgésico, imunossupressor, além de estimular apetite e contribuir nos distúrbios do sono e do movimento (DIOTTO; RODRIGUES, 2016; GONTIJO et al., 2016; GUILHERME et al., 2014). Tem sido demonstrado também que o mesmo é benéfico ao tratamento de convulsões, pois este facilita a transmissão serotoninérgica pela ativação de seus receptores e também o acúmulo de AEA (LOPES, 2014; ROBSON, 2001; LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

CBD atua inibindo a recaptação da AEA (acumulando-a no organismo) e da enzima FAAH. CBD é capaz de melhorar as propriedades benéficas do  $\Delta^9$ -THC, em contrapartida, reduzir o seu metabolismo hepático que é o principal componente responsável pelos efeitos ansiogênicos e psicotomiméticos. Assim, aparentemente CBD se comporta de maneira regulatória do SEC (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014; LOPES, 2014; ROBSON, 2001).

Em contrapartida, o CBD tem baixa afinidade de ligação com os receptores CB1 e CB2, pode agir como antagonistas destes receptores mesmo em baixas concentrações (MATOS et al., 2017; GIACOPPO, 2014; LOPES, 2014).

Um aspecto positivo do uso do canabidiol em aplicação terapêutica é a ausência de efeitos adversos e tóxicos, demonstrado em vários estudos *in vivo* e *in vitro* que em diversas concentrações, não apresentou efeitos tóxicos significativos (MATOS et al., 2017).

Baseado nas suas propriedades anticonvulsivantes, antieméticas, antiinflamatórias, CBD tem sido utilizado como alternativa para tratar portadores de epilepsia de difícil controle, por ter capacidade de induzir o sono e modular a transmissão serotoninérgica (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

A ANVISA, pela Resolução nº 17, de 06 de maio de 2015, regulamentou o uso do canabidiol no Brasil junto ao Conselho Federal de Medicina. Isto aconteceu devido a crescente demanda de solicitações administrativas e judiciais, proveniente dos movimentos sociais. Logo CBD sendo uma substância presente na “Lista F”, cujo uso está proibido no Brasil, passa a ser considerada substância controlada, e pertencente da “Lista C1” da Portaria SVS/MS nº 344/1998, ainda que não haja registro do CBD como medicamento, conforme exigido na Lei nº 6.360/1976, na Lei

nº 9782/1999 e no Decreto nº 8.077/2013 (MELO; SANTOS, 2016). Neste documento está descrito todo procedimento a ser cumprido, tanto pelos profissionais envolvidos e habilitados para prescrevê-lo, quanto por pacientes que são realmente portadores da ER, o processo correto de aquisição e importação do medicamento (DIOTTO; RODRIGUES, 2016).

Tem-se um problema em questão, apesar de todos os achados até hoje revelarem a comprovação de sua eficácia, e das decisões judiciais regularizarem o seu uso controlado, existe ainda dificuldade de se entender sobre os mecanismos fisiológicos do CBD, detalhe que pode contribuir muito para os avanços no tratamento desses distúrbios neurológicos, ou se ter uma possível reversão nos diversos sintomas severos que acometem pacientes com epilepsia (KRUSE; SOUZA; TOMA, 2015; LOPEZ; 2014).

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A qualidade de vida de pacientes com ER, independente de sua idade, é comprometida devido às severas crises que ocorrem de forma repentina. Estas geram várias consequências na integridade física e psíquica, na vida social individual e de todos os que participam de alguma forma. Embora seja uma das patologias mais comuns do SNC, muitas pessoas ainda a desconhecem e discriminam os pacientes, o que piora o caso de isolamento e depressão que estes já sofrem.

De modo particular, os resultados obtidos de CBD como antipsicótico e ansiolítico parecem estar bem estabelecidos em diversos estudos. No futuro, os canabinoides podem ser uma importante opção terapêutica no tratamento de transtornos e sintomas psiquiátricos. CBD pode ser o primeiro canabinoide a ser uma alternativa para tratar portadores dessa síndrome tão dolorosa e dar uma vida mais digna ao doente e seus familiares. A ausência de efeitos psicoativos e na cognição, segurança, boa tolerabilidade, ensaios clínicos com resultados positivos e amplo espectro de ações farmacológicas, justificam a sua aplicação.

De forma geral, a crescente aceitação dos benefícios potenciais dos tratamentos com estes compostos, pode predispor a realização de estudos e proporcionar assim bases científicas que podem confirmar o grande potencial terapêutico dos canabinoides, em especial do CBD, elemento livre de causar dependência no ser humano, que possui pouco efeito colateral. Contudo, estudos

clínicos de longo prazo, duplo-cegos, controlados por placebo, em amostras com número adequado de pacientes nos diferentes transtornos psicóticos são de extrema importância para se determinar as doses ideais, a faixa terapêutica para cada transtorno e descobrir possíveis interações com outras drogas, já que o mesmo pode ser associado a fármacos já disponíveis.

## REFERÊNCIAS

BEN AMAR, M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. Revista Science Direct, Canadá, v. 105, p. 1-25, fev. 2006.

BENARROCH, E. E. Synaptic effects of cannabinoids: Complexity, behavioral effects, and potential clinical implications. Revista Neurology, v. 83, n. 21, p. 1958-1967, out. 2014.

BORDIN et al. Análise forense: pesquisa de drogas vegetais interferentes de testes colorimétricos para identificação dos canabinoides da maconha (*cannabis sativa* L.). Revista Quim. Nova, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 2040-2043, 2012.

BRUCKI et al. Cannabinoids in neurology-Brazilian Academy of Neurology. Revista Arq Neuropsiquiatr, São Paulo, v.73, n.4, p. 371-374, 2015.

CARVALHO et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Revista de Ciências da Saúde, Florianópolis, 2017.

CILIO, M. R.; THIELE, E. A.; DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. Revista Epilepsia, San Francisco, v. 55, n. 6, p. 787-790, 2014.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. Revista Brasileira de Psiquiatria, Ribeirão Preto, v 32, Supl I, p. 56-66, 2010.

DI MARZO, V.; BISOGNO, T.; DE PETROCELLIS, L. Endocannabinoids: New Targets for Drug Development. Revista Current Pharmaceutical Design, Italy, v. 6, n. 13, p. 1361-1380, 2000.

DIOTTO, N.; RODRIGUES, A. G. O uso do canabidiol em pacientes portadores de epilepsia: a possibilidade jurídica de garantia do direito fundamental à vida. Revista Derecho y Cambio Social, out. 2016.

GIACOPPO, S. Cannabinoids: new promising agents in the treatment of neurological diseases. Revista Molecules, Italy, v. 19, p. 18781-18816, nov. 2014.

GONTIJO et al. Cannabidiol and Its Therapeutic Applications. Revista Refacer, Goiás, v. 5, n. 1, p. 2317-1367, abr. 2016.

GRIFFIN et al. Separation of cannabinoid receptor affinity and efficacy in delta-8tetrahydrocannabinol side-chain analogues. Revista British Journal of Pharmacology, San Francisco, v. 132, p. 525-535, 2001.

GUILHERME et al. Cannabis sativa (maconha): Uma alternativa terapêutica no tratamento de crises convulsivas. Revista Ciência Saúde Nova Esperança, Bela Vista, v. 12, n. 2, p. 1-8, dez. 2014.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. Adverse effects of cannabis. Revista Lancet, v. 352, n. 9140, p. 1611-6, 1998.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; DA SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. Revista Quim. Nova, São Carlos, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006.

KRUSE, M.; SOUZA, P.; TOMA, W. A importância do princípio ativo canabidiol (CBD) presente na Cannabis sativa L. no tratamento da epilepsia. Revista Centro Universitário São Camilo, São Camilo, 2015.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. Revista Dor, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 4751, mar. 2016.

LIGRESTI, A., DE PETROCELLIS, L., DI MARZO, V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. Revista Physiol, Italy, v. 96, p. 1593-1659, set. 2016.

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

LUTZ, B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. Revista Biochemical pharmacology, v. 68, p. 1691-98, nov, 2004.

MATOS et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Revista Virtual Química, Brasília, v. 9, n. 2, p. 786-814, mar. 2017.

MCKIM, W. A. An Introduction to Behavioral Pharmacology. Revista Drugs and Behavior, Prentice-Hall, Upper Saddle River, v. 4, n. 400, 2000.

MECHOULAM, R. Marihuana chemistry. Revista Science, n. 168, v. 936, p. 1159-66, 1970.

MELO, L. A.; SANTOS, A. O. The use of Cannabidiol in Brazil and positioning of the National Regulator Organ. Revista Cuadernos Iberoamericanos de Derecho Sanitario, Brasília, v. 5, n. 2, p. 43-55, abr/jun. 2016.

MUNRO, S.; THOMAS, K.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Revista Nature, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993.

PASSOS et al. Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Revista Brasileira de Farmacognosia, Porto Alegre, v. 19, n. 1, p. 140-149, mar. 2009.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Therapeutic pontential use of cannabidiol obtained of Cannabis sativa. Revista Uninga Review. Maringá, v. 20, n. 3, p. 101-106, dez. 2014.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. Revista British Journal of Pharmacology, v. 153, p. 199-215, 2008.

ROBSON, P.; Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. Revista British Journal of Psychiatry. v. 178, p. 107-115, 2001.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Pharmacological exploitation of the endocanabinoide system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders. Revista Brasileira de Psiquiatria, Belo Horizonte, v. 32, p. 7-14, maio. 2010.

SMITH, D. E. Review of the AMA council on scientific affairs report on medical marijuana. Revista Journal of Psychoactive Drugs, San Francisco, v. 30, n. 2, p. 127-136, set. 2011.

WILSON, R. Endocannabinoid Signaling in the Brain. Revista Science, n. 296, v. 5568, p. 678-682, 2002.

ZANINI et al. Epilepsia refratária: repercussões na qualidade de vida da criança e de seu cuidador. Revista Original Articles, Rio Grande do Sul, v.13, n. 4, p. 159-162, set. 2007.

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