

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**ISLA TAVARES DE OLIVEIRA
REBEKA PRISCILA SANTOS DE BARROS**

**UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO PARA O
TRATAMENTO DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS OU NEURODEGENERATIVAS**

**RECIFE
2022**

**ISLA TAVARES DE OLIVEIRA
REBEKA PRISCILA SANTOS DE BARROS**

**UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO PARA O
TRATAMENTO DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS OU NEURODEGENERATIVAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Ciências Biológicas do Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dra. Lilian Flores

**RECIFE
2022**

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

O48u Oliveira, Isla Tavares de
Utilização do canabidiol e seu potencial terapêutico para o tratamento
de doenças psiquiátricas ou neurodegenerativas / Isla Tavares de Oliveira,
Rebeka Priscila Santos de Barros. - Recife: O Autor, 2022.

30 p.

Orientador(a): Dra. Lilian Flores.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Ciências Biológicas, 2022.

Inclui Referências.

1. Canabidiol. 2. Doenças psiquiátricas. 3. Epilepsia. I. Barros,
Rebeka Priscila Santos de. II. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. III.
Título.

CDU: 573

RESUMO

O Canabidiol é uma das inúmeras substâncias de propriedade bioquímica que podem ser encontradas na *Cannabis sativa*, planta herbácea da família das Canabiáceas que é popularmente conhecida como “maconha”. Apesar dos impasses existentes para sua utilização em pesquisa científica, oriunda especialmente da costumeira utilização da substância como droga de efeito natural, o Canabidiol vem apresentando diversos benefícios no tratamento de indivíduos acometidos de doenças psiquiátricas ou neurodegenerativas. Em estudos publicados por pesquisadores de todo o mundo, o Canabidiol vem sendo apontado como uma eficiente opção para o tratamento de distúrbios de ansiedade, esquizofrenia, epilepsia e esclerose múltipla, bem como os efeitos colaterais de sua utilização se mostram mais brandos em comparação com medicações já estabelecidas. Este trabalho busca, portanto, avaliar os efeitos da substância em pacientes com epilepsia, destacando as indicações de uso, os efeitos colaterais associados e o custo de utilização se comparado aos tratamentos convencionais.

Palavras-chave: Canabidiol; doenças psiquiátricas; epilepsia.

ABSTRACT

Cannabidiol is one of the numerous substances with biochemical properties that can be found in *Cannabis sativa*, a herbaceous plant of the Cannabiaceae family, which is popularly known as “marijuana”. Despite the existing impasses for its use in scientific research, arising especially from the usual use of the substance as a drug of natural effect, Cannabidiol has shown several benefits in the treatment of individuals suffering from psychiatric or neurodegenerative diseases. In studies published by researchers around the world, Cannabidiol has been pointed out as an efficient option for the treatment of anxiety disorders, schizophrenia, epilepsy and multiple sclerosis, and the side effects of its use are milder compared to medications already established. This work seeks, therefore, to evaluate the effects of the substance in patients with epilepsy, highlighting the indications for use, the associated side effects and the cost of use compared to conventional treatments.

Keywords: Cannabidiol; psychiatric illnesses; epilepsy.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	10
2.1 Objetivos Gerais.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3. Metodologia.....	10
4. Estabelecendo o problema: o que é a epilepsia?.....	11
4.1 Causas, sintomas e incidência da epilepsia.....	11
4.2 Tratamento estabelecido e medicações utilizadas.....	13
5. Canabinóides: origem, características e regulação.....	16
5.1 A descoberta dos canabinóides e suas características bioquímicas.....	16
5.2 A regulamentação dos canabinóides no Brasil.....	17
6. Resultado e Discussão.....	21
6.1 O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.....	21
7. Considerações finais.....	28
8. Referências.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CB1 – Receptores Canabinoides Tipo 1

CB2 – Receptores Canabinoides Tipo 2

CBD – Canabidiol

CBN – Canabinol

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

CFM – Conselho Federal de Medicina

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SNC – Sistema Nervoso Central

THC – Tetra-hidrocanabinol

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica definida por episódios espontâneos breves ou prolongados de atividade neuronal exagerada devido a uma condição de hiperexcitabilidade e hipersincronia neuronal (REIS *et al.*, 2019).

As células da glia são as principais responsáveis por mediar o processo de neuroinflamação, que tem caráter fisiológico e é acionado quando ocorrem lesões no cérebro ou insultos a ele. Estudos recentes indicam ligações curiosas entre epilepsia e neuroinflamação, estabelecendo este fenômeno como o mecanismo principal do processo fisiopatológico das crises epiléticas (CHEUNG *et al.*, 2019).

Ao longo da convulsão, acontecem diversas contrações musculares, que duram em média de 5 a 7 minutos. Avalia-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja cerca de 0,5% a 1,0% da população, e que por volta de 30% dos indivíduos, mesmo fazendo o uso do tratamento convencional, continuam a apresentar episódios de crises.(BETTING&GUERREIRO, 2008; KWAN&BRODIE, 2000).

A epilepsia não tem cura, mas pode ser controlada com medicamentos anticonvulsivantes, como Topiramato e Fenitoína. Cerca de 70% dos indivíduos conseguem equilibrar as crises. Em contrapartida, 30% dos pacientes com lesões focais precisam de outros tratamentos para diminuir as crises, em consequência da falta da eficácia desejada com os anticonvulsivantes convencionais. (KRUSEETAL, 2015).

Hoje, há no mercado cerca de vinte e cinco medicamentos anticonvulsivantes utilizados para o controle de crises epiléticas. No entanto, cerca de 30% dos pacientes não possuem resposta proveitosa ao tratamento convencional, sobretudo crianças, parcela da sociedade que representa grande parte dos acometidos por essa doença. (ESPINOSA-JOVEL, 2020)

Devido a essa grande quantidade de pacientes que não respondem ao tratamento convencional, vários estudos com tratamentos alternativos vêm sendo desenvolvidos. Dentre os tratamentos alternativos estão o tratamento com acetazolamida, brometos, alopurinol, piracetam, leviracetam, imunoglobulina, dieta cetogénica e corticosteróides, todos esses medicamentos são a base de *Cannabis*.

A primeira alusão ao uso da *Cannabis* como terapêutica a epilepsia ocorreu na Babilônia entre 718 e 612 a.C. (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

Nesses últimos tempos, o Canabidiol puro tem ganhado uma atenção especial da comunidade médica e da mídia. Por apresentar um potencial promissor de tratamento para epilepsia pediátrica intratável, estudos com crianças que não demonstram resultados efetivos em terapias com drogas antiepiléticas, que fizeram o uso do CBD exibiram uma inibição significativa da ocorrência de crises ou a cessação total das mesmas, tendo uma melhora considerável da qualidade de vida. (Crippaetal.,2016; TZADOKet al.,2016 p.3).

Dentre a variedade de princípios ativos presentes na planta do gênero *Cannabis*, duas substâncias se destacam em pesquisas científicas. São elas: o delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). Este último apresenta maior eficácia e segurança para tratamento de crises convulsivas, além de possuir um menor número de reações psicotrópicas adversas (ZAHEER et al., 2018).

Para chegar no objetivo do nosso trabalho, foi necessário abordar a origem e história da *Cannabis* sativa e sua regulamentação no Brasil, sua utilidade terapêutica, reações adversas, de formas de administração dos compostos e as doenças que atingem o sistema nervoso central que possuem a possibilidade de serem tratadas com a substância extraída da *Cannabis* sativa.

Os fatos citados acima demonstram a importância do estudo e pesquisa com a substância derivada da *Cannabis* sativa para que novas descobertas sejam feitas a fim de melhorar a qualidade de vida na saúde do paciente. No decorrer deste trabalho, abordar-se-á o histórico e o estudo do assunto, com ênfase no canabidiol no tratamento da epilepsia.

Descreve o perfil terapêutico do canabidiol (CBD), o principal componente não psicoativo da planta *Cannabis* sativa (maconha), no tratamento dos transtornos psíquicos, em especial na epilepsia. O objetivo desse trabalho é abordar a viabilidade do uso do canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Abordar a viabilidade do uso do canabidiol (CBD) no tratamento de epilepsia.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar os estudos que tratam das implicações do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária;
2. Realizar levantamento da legislação que trata do uso clínico do canabidiol;
3. Comparar os efeitos adversos que advêm do canabidiol com os efeitos colaterais já registrados nas medicações utilizadas pelo tratamento comum;
4. Realizar levantamento dos principais medicamentos utilizados pelo Sistema Único de Saúde no tratamento da epilepsia.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho corresponde à revisão bibliográfica, comum período de pesquisa de junho de 2021 a junho 2022. Os dados empregados nesse trabalho de conclusão de curso foram coletados através de documentos, artigos, revistas e textos dispostos nas plataformas SciELO, Pubmed, Lilacs, Microsoft Academic e Google Acadêmico. Foram incluídos os documentos, revistas, artigos e outros com as seguintes descrições: Canabinóides na psiquiatria, história da *Cannabis*, tratamento da epilepsia com canabidiol. Publicados entre os anos 2000 e 2022. A análise e a interpretação dos resultados foram do tipo integrativa, com o propósito de apresentar resultados obtidos em pesquisas sobre o tema de maneira abrangente.

4. ESTABELECENDO O PROBLEMA: O QUE É A EPILEPSIA?

4.1 – Causas, sintomas e incidência da epilepsia

Acometendo aproximadamente 70 milhões de pessoas no mundo, a epilepsia é uma das principais doenças de ordem psicossomática que incide na população jovem e adulta. Do total de diagnósticos, 90% são realizados em países em desenvolvimento. (BELGO, 2021)

A epilepsia é considerada um transtorno neurológico que afeta pessoas de qualquer faixa etária e que pode ter o desenvolvimento inclusive após a adolescência. A síndrome continua sendo um desafio para os pesquisadores, pois não foi encontrada cura e somente pode ser controlada por medicamentos anti-convulsionantes. (BASILIO, 2019)

Rey (2012, pp. 315-316) define a epilepsia da seguinte forma:

Grupo de síndromes ou transtornos nervosos crônicos, caracterizados por paroxismos ocasionais de descargas excessivas dos neurônios cerebrais que geram crises intermitentes com manifestações múltiplas, tais como ausências, perda de consciência, fenômenos motores anormais, convulsões, perturbações sensoriais ou psíquicas ou perturbações do sistema nervoso autônomo.

A epilepsia pode se desenvolver devido a instabilidades entre neurotransmissores inibitórios e excitatórios, por uma anormalidade neuronal, ou mesmo por uma associação entre essas dinâmicas. Geralmente, o processo de crise alcança as estruturas corticais e subcorticais por meio da excitação sincrônica da rede neural. (BELGO, 2021)

É uma doença que afeta apenas uma área do córtex cerebral, gerando crises generalizadas que acometem os dois hemisférios cerebrais. Neste momento, há perda de consciência e contrações persistentes na musculatura de todo o corpo, alternando entre contrações e relaxamentos durante um a dois minutos. (BRASIL, 2018).

A depender do hemisfério cerebral atingido pelas descargas neuronais, a epilepsia pode se manifestar de formas diversas: se as descargas atingem apenas

um hemisfério cerebral, a crise é parcial, focal ou difusa; quando ambos os hemisférios são atingidos, ocorre uma crise generalizada. (BELGO, 2021)

Isto é, dependendo do hemisfério afetado e do grau de consciência do indivíduo, as crises se manifestam de formas distintas. Por apresentar uma grande variedade de manifestações e uma pluralidade de causas originárias, a epilepsia é classificada como um transtorno do espectro. (BELGO, 2021)

Para Neto e Milano (2011, p. 166), as seguintes considerações devem ser feitas a respeito dos aspectos clínicos da epilepsia:

É comum o envolvimento de estruturas límbicas (amígdala, giro parahipocampale giro do cíngulo, córtex frontobasal) na gênese de alguns tipos de crises convulsivas. As crises convulsivas parciais complexas e parciais simples são as que exteriorizam sintomas autonômicos devido à grande relação com esse sistema. Alterações pupilares com mioíase, do ritmo cardíaco com taquicardia, do aparelho digestório com desconforto epigástrico e náuseas, e até mesmo piloereção, são sintomas que acompanham essas crises.

Estudos apontam que descargas elétricas anormais podem gerar processos epiléticos. Tais descargas elétricas atingem o cérebro em diversas regiões e causam alterações de consciência, comportamentais e sensitivas. (BELGO, 2021)

É incontestável que a ocorrência e recorrência de crises de epilepsia acabam por prejudicar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, tendo em vista que causam danos cerebrais por vezes irreversíveis. Desta forma, o controle das crises convulsivas é o ponto principal do tratamento médico, já que a ausência de tratamento faz com que as crises ocorram em intervalos cada vez mais curtos. (MATOS, 2017)

Abordando as causas conhecidas da epilepsia, Rey (2012, pp. 315-316) discute que elas podem ser de origem congênita ou adquirida, bem como apresentar causa desconhecida. Há ausência ou perda da consciência na epilepsia generalizada (pequeno mal), ou pode haver prolongamento do tempo de crise, acompanhada de convulsões clônicas ou toniclônicas (grande mal). Além disso, o cérebro apresenta lesões em áreas restritas em casos de epilepsia parcial, o que limita as crises a determinados grupos musculares relacionados com o foco.

4.2 – Tratamento estabelecido e medicações utilizadas

Sobre a dificuldade do diagnóstico da doença, REY (2012) dispõe que o paciente somente poderá ser diagnosticado com epilepsia se existir sólidas evidências clínicas, sob pena de graves consequências psíquicas e sociais em razão do tratamento. Além disso, “devem ser pesquisadas as causas tratáveis da doença e, quando estas não forem encontráveis, reconhecer as condições epiléticas que indiquem um prognóstico e uma terapia adequada” (REY, 2012, p. 316).

A manifestação de ao menos uma ocorrência convulsiva é a principal característica para que se determine a epilepsia. Esta ocorrência inicial aponta, quase sempre, uma predisposição do cérebro para gerar crises epiléticas. (BELGO, 2021).

A respeito do tratamento comumente dispendido à epilepsia, conclui REY (2012, p. 316):

As causas tratáveis incluem lesões cerebrais que possam ser **removidas cirurgicamente** ou condições metabólicas, infecciosas, tóxicas, vasculares etc., suscetíveis de tratamento médico. Nos outros casos, o objetivo é eliminar as crises para maximizar as funções úteis por meio de drogas antiepiléticas que não induzam efeitos colaterais indesejáveis. **(grifo nosso)**.

As medicações ministradas atualmente buscam apenas o controle das crises convulsivas, já que não são capazes de promover a cura da doença. (MATOS, 2017)

Os medicamentos anticonvulsivos são historicamente divididos em três gerações: 1ª Geração (1857 a 1958): brometo de potássio, fenobarbital e derivados dos barbitúricos, como a fenitoína; 2ª Geração (1960 a 1975): carbamazepina, valproato e benzodiazepínicos; 3ª Geração (1980 – atualmente): medicações como progabida, gabapentina e topiramato. (MATOS, 2017)

Em verdade, as substâncias mais comumente utilizadas são a fenitoína e o topiramato, onde 70% dos pacientes conseguem controlar suas crises pelo manejo dessas medicações. Por outro lado, 30% dos pacientes com lesões focais precisam de outras vias de atuação para amenizar as crises, já que os anticonvulsivos não agem de forma esperada. (BASILIO, 2019)

Tratando da evolução dos medicamentos utilizados para epilepsia, MATOS (2017, p. 799) destaca que a causalidade e o empirismo são características que marcam a descoberta de novas substâncias:

Nas últimas décadas, o principal objetivo tem sido o desenvolvimento de novas moléculas com base nos mecanismos fisiopatogênicos provavelmente envolvidos nas convulsões, porém, tais mecanismos ainda são pouco elucidados e os novos fármacos e epiléticos são caracterizados pela causalidade e empirismo.

Os estudos conseguiram estabelecer aproximadamente 25 medicamentos anticonvulsivos. Contudo, aproximadamente um terço dos pacientes são resistentes ao tratamento farmacológico, formando o grupo da “epilepsia refratária ou farmacorresistente”. (MATOS, 2017, p. 800)

De acordo com a International League Against Epilepsy (ILAE), a farmacorresistência da epilepsia equivale à “falha da tentativa apropriada de escolha de drogas antiepiléticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas”, o que pode gerar grande impacto da funcionalidade e na qualidade de vida cognitiva e comportamental do paciente. Entretanto, mesmo com o desenvolvimento de novos medicamentos antiepiléticos essenciais para a melhoria do perfil de segurança do tratamento, **a porcentagem de pacientes farmacorresistentes permanece inalterada.** (MATOS, 2017) (grifo nosso).

Diante do elevado percentual de pacientes refratários, é essencial que se busque novos medicamentos e substâncias que possam auxiliar no tratamento da epilepsia. Além disso, eventuais substâncias devem ser estudadas inclusive com o uso combinado com o tratamento convencional.

Como resultado, conclui-se que o Sistema Único de Saúde oferece diversos medicamentos que podem ser utilizados no tratamento da epilepsia. As três esferas do Governo são responsáveis por ofertar medicações distintas, havendo separação entre as medicações fornecidas pelos governos municipais, estaduais e federal (quadros 1 e 2). A única substância fornecida diretamente pelo Governo Federal no tratamento da epilepsia é o Levetiracetan, que possui os seguintes efeitos colaterais:

anorexia; fadiga; depressão; agressividade; desordem do equilíbrio; náusea; sonolência; inflamação aguda ou crônica da mucosa nasal.

5. CANABINÓIDES: ORIGEM, CARACTERÍSTICAS E REGULAÇÃO

5.1 – A descoberta dos canabinóides e suas características bioquímicas

De origem asiática, a *Cannabis sativa* pertence ao gênero *Cannabis* e faz parte da família das Cannabaceas. Existem três espécies da planta: *C.indica*, *C.sativa* e *C.ruderalis*, sendo que as duas primeiras são predominantes no Brasil. De todas, a sativa se destaca, já que é mais adaptada ao clima tropical e temperado. (MATOS, 2017)

A *Cannabis sativa* é uma planta dioica, isto é, apresenta espécies femininas (figura 1) e masculinas (figura 2), sendo as plantas femininas maiores e com folhagem mais densa. Além disso, as plantas masculinas possuem uma concentração de canabinóides inferior às femininas. No geral, apresentam crescimento rápido anual, variando em tamanho de 0,6 a 5 metros, a depender do solo e do método de cultivo utilizado. (MATOS, 2017)

Abaixo, imagem de referência para demonstrar as diferenças visuais entre a *Cannabis sativa* feminina (figura 1) e *Cannabis sativa* masculina (figura 2).

Figura 1: *C. sativa* feminina



Figura 2: *C. sativa* masculina



Fonte: imagens extraídas do site <https://www.erowid.org/plants/cannabis/cannabis.shtml>, acessado em 12 de maio de 2022.

A *Cannabis* é uma planta quimicamente complexa, apresenta diversas substâncias químicas de várias classes diferentes, com destaque para os canabinóides, que possuem efeito psicoativo e implicações farmacológicas que só são encontradas em plantas dessa espécie. (MATOS, 2017)

Mais de quinhentas substâncias químicas são encontradas na *Cannabis* sativa, sendo que por volta de oitenta compostos são pertencentes à classe dos canabinoides. Os efeitos psicoativos estão relacionados ao tetraidrocanabinol (THC), enquanto efeitos terapêuticos estão comumente associados ao canabidiol (CBD) e ao canabinol (CBN), que não possuem efeitos psicoativos. (FERNANDES, 2013)

Além dos efeitos psicoativos, o THC também tem importância terapêutica e sua utilização é comumente associada à diminuição da pressão intraocular. O CBD é utilizado como sedativo e anticonvulsante, enquanto o CBN apresenta atividade anti-inflamatória. (FERNANDES, 2013)

Os canabinóides atuam em organismos vivos através de conjuntos distintos de receptores que são encontrados em locais específicos na corrente neural, existindo neurônios capazes de receber o princípio ativo e desempenhar função diversa no sistema nervoso. Os receptores CB1 e CB2 foram nomeados de acordo com sua ordem de descoberta e pertencem à superfamília dos receptores de membrana acoplados à proteína G. (HONÓRIO, 2006)

A depender da região do cérebro onde ocorrem as ligações químicas, os efeitos produzidos podem apresentar diferentes complexidades, com destaque para efeitos analgésicos, catalepsia e sedação. (PAMPLONA, 2014)

5.2 – A regulamentação dos canabinóides no Brasil

No Brasil, a lista de substâncias entorpecentes está prevista na Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998, expedida pela – ANVISA. Do ano de sua publicação até o momento, o referido ato normativo passou por diversas alterações, normalmente buscando inserir novas substâncias no rol proibitivo. (ANVISA, 1998)

O Tetraidrocanabinol consta no número 28 da Lista F2 da Portaria da ANVISA. O rol ali constante é taxativo e apresenta as substâncias psicotrópicas, definindo como tal qualquer substância que pode determinar dependência física ou psíquica e relacionada nas listas aprovadas e reproduzidas pela própria Portaria n.º 344/1998.

A respeito da eficácia do THC e de outros canabinóides no tratamento de doenças de ordem psicossomática, bem como da crescente utilização dessas substâncias em países como os Estados Unidos da América, Canadá e integrantes

da União Europeia, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio de decisão colegiada, expediu a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 17 de 06 de maio de 2015, autorizando a importação de produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides.

A RDC n.º 17/2015 da ANVISA tem como principal característica o critério da excepcionalidade, isto é, não autoriza a importação ampla e irrestrita de derivados da *Cannabis Sativa*, mas tão somente a aquisição por pessoa física, para uso próprio e mediante prescrição de profissional legalmente habilitado. (ANVISA, 2015)

Algumas definições importantes estão previstas do artigo 1º da RDC n.º 17/2015, a saber:

I-canabidiol (CBD): substância (nome químico: 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-Benzenodiol, número CAS: 13956-29-1 e fórmula molecular: C₂₁H₃₀O₂), constante da Lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/98 e de suas atualizações, que pode ser extraída da planta *Cannabis*, que é uma planta que consta na lista E - Lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas.

II- canabinóides: compostos químicos, que podem ser encontrados na planta *Cannabis*, e que possuem afinidade com os receptores CB1 ou CB2, assim como os sais, isômeros, ésteres e éteres destas substâncias.

[...]

IV- derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros.

[...]

VII – droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

[...]

IX - produto à base de Canabidiol: produto industrializado tecnicamente elaborado, constante do Anexo I desta Resolução, que possua em sua formulação o Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC. X- tetrahydrocannabinol (THC): substância (nome químico: (6R,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol, CAS: 1972-08-3 e fórmula molecular: C₂₁H₃₀O₂) constante da Lista F2 do Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/98 e de suas atualizações (Lista das Substâncias Psicotrópicas de uso proscrito no Brasil), que pode ser extraída

da planta Cannabis, que é uma planta que consta na lista E - Lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas.

A importação estabelecida de medicamentos à base de canabinóides é tida pela ANVISA como excepcional. Além da exigência de que a substância seja prescrita por profissional habilitado, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária também exige que o paciente seja previamente cadastrado na agência reguladora. O cadastro é válido por apenas um ano e sua renovação é condicionada à apresentação de uma declaração de profissional legalmente habilitado contendo a evolução do caso após o uso do produto (artigos 10 e 11 da RDC n.º 17/2015).

Além disso, a RDC n.º 17/2015 descreve nominalmente as substâncias autorizadas para importação do quadro a seguir:

Quadro 3: substâncias autorizadas para importação

PRODUTO	EMPRESA	ENDEREÇO
Cibdex Hemp CBD Complex (Gotas) 1 a 2oz	Cibdex Inc.	Hempmeds 12255 CrosthwaiteCircle - Poway, CA 92064 (Estados Unidos da América)
Cibdex Hemp CBD Complex (Cápsulas)	Cibdex Inc.	Hempmeds 12255 CrosthwaiteCircle - Poway, CA 92064 (Estados Unidos da América)
Hemp CBD Oil 2000mgCanabidiol - 240mL	BluebirdBotanicals	580 Burbank St. Broomfield, CO 80020 (Estados Unidos da América)
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD 14-25% 3-	Hemp MedsPx	Hempmeds 12255 CrosthwaiteCircle - Poway, CA 92064

10G (Pasta)		(Estados Unidos da América)
Revivid LLC Hemp Tincture 500mg (22:1 CBD/THC) (Gotas) – 30mL	Revivid	2560 ParagonDr.Colorado Springs, CO 80918 (Estados Unidos da América)

Essa posição mais restritiva da RDC n.º 17/2015 perdurou até o ano de 2020, quando a ANVISA publicou, também por meio da Diretoria Colegiada, a RDC n.º 335, de 24 de janeiro de 2020, revogando expressamente a resolução anterior. (ANVISA, 2020)

A nova resolução é mais concisa e permissiva, atribuindo aos profissionais habilitados à avaliação da necessidade e utilidade do tratamento à base de CBD e/ou THC. Essa mudança começou a ser desenhada um ano antes, com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 327, de 09 de dezembro de 2019, que autorizou expressamente a fabricação de produtos à base de *Cannabis* para fins medicinais. (ANVISA, 2019)

Destaca-se da RDC n.º 327/2019 a disposição do art. 4º, que apontam que os produtos devem possuir predominantemente canabidiol e não mais que 0,2% de tetrahydrocanabidiol. Contudo, o parágrafo único do art. 4º faz uma ressalva: pacientes que não possuam outras alternativas terapêuticas ou em situações clínicas irreversíveis ou terminais podem utilizar substâncias com teor de THC acima de 0,2%.

A RDC n.º 327/2019 possui especial importância para pacientes com epilepsia, tendo em vista que a exceção supracitada pode vir a permitir que indivíduos com epilepsia refratária, que já utilizaram medicações de diversas naturezas e não apresentam resposta clínica, podem utilizar substâncias com concentração de THC acima de 0,2%.

6. Resultados e Discussão

6.1 O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia

Os estudos até hoje produzidos, in vitro e em humanos, indicam que o CBD apresenta potencial para ser incluído como substância terapêutica em casos de epilepsia. Contudo, as evidências atuais ainda não explicam completamente o mecanismo de ação do canabidiol. Outro ponto que merece destaque é a inexistência (até o momento) de estudos de longo prazo, de maneira que a maioria das análises científicas restringiu-se a indivíduos jovens em período de desenvolvimento cognitivo. (BELGO, 2021)

Em 16 de dezembro de 2014, o Conselho Federal de Medicina aprovou a Resolução n.º 2.113/2014, que autoriza o uso compassivo de canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. (CFM, 2014)

Ressalvando a necessidade de continuidade dos estudos com o CBD, o Conselho Federal de Medicina já reconhece que o canabidiol tem demonstrado ação terapêutica em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais. (CFM, 2014)

Na Resolução n.º 2.113/2019, o Conselho Federal de Medicina restringe a possibilidade de prescrever o CBD às especialidades de neurologia, neurocirurgia e psiquiatria. Além disso, estabeleceu que o uso do CBD somente poderá ocorrer no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, isto é, o uso do canabidiol é subsidiário, complementar. (CFM, 2019)

O CBD representa mais ou menos 40% do extrato da *Cannabis sativa*, sendo uma das principais substâncias encontradas na planta e que não apresenta efeito psicoativo. Em verdade, o canabidiol apresenta ação antagônica ao THC: enquanto o THC atual gerando estado de euforia, o CBD age como inibidor e bloqueador do senso de humor. (BASÍLIO, 2019)

O efeito farmacológico do CBD surge da interação entre o canabinóide e os receptores endocanabinóides. Os principais e mais difundidos receptores são os CB1, encontrados majoritariamente na região pré-sináptica do sistema nervoso central, ligados especialmente a áreas que controlam o sistema motor, a memória, a aprendizagem, a cognição e a emoção. (BELGO, 2021)

Por outro lado, os receptores CB2 são principalmente encontrados em áreas relacionadas ao sistema imunológico, bem como em regiões específicas do sistema nervoso central, especialmente na região pós-sináptica. (BELGO, 2021)

Os efeitos antiepiléticos do CBD decorrem da estimulação do receptor CB1, gerando um menor grau de excitabilidade e alterando a polaridade da membrana celular. Logo, conclui-se que o canabidiol é uma substância com potencial redutor de hiperatividade neuronal, razão pela qual cada vez mais é utilizado como coadjuvante em tratamentos de epilepsia refratária. (GARCIA, 2020)

Realizando um apanhado histórico, MATOS (2017) destaca que o primeiro estudo sobre os efeitos anticonvulsivantes do CBD foi realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicótropas (CEBRID), na Escola Paulista de Medicina a partir de 1975. Esses estudos iniciais (realizados primeiramente em ratos e, posteriormente, em humanos) já apontavam que a maioria dos pacientes que recebeu canabidiol apresentou melhora clínica. Além disso, o único efeito colateral observado foi sonolência, sem outros efeitos tóxicos significativos.

Em outro estudo relatado por MATOS (2017), desta vez de origem Norte Americana, 84% dos pacientes que utilizaram CBD relataram diminuição significativa da frequência das crises convulsivas. Além disso, foi relatada uma melhora no estado de alerta dos pacientes (todas crianças), sem qualquer efeito colateral grave, apenas episódio de sonolência e cansaço.

Com uma farmacologia complexa, o CBD apresenta um abrangente número de interações diretas e indiretas com diversos receptores de controle celular. Não obstante, destacam-se diversos efeitos do canabidiol na inibição do mecanismo de recaptação e degradação da anandamida. A anandamida, por sua vez, age como ativador parcial do receptor CB1 e possui alta afinidade com ele. (MATOS, 2017)

BELGO (2021) detalha o mecanismo de ação neural da substância da seguinte forma:

O 2-AG e a anandamina (AEA) são endocanabinóides sintetizados nos neurônios pós-sinápticos. Eles agem nos receptores canabinóides nos neurônios pré-sinápticos ao fundir-se na fenda sináptica. No caso do 2-AGa ocorre a síntese nos neurônios pós-sináptico pela enzimas localizadas na membrana plasmática, a fosfolipase C (PLC) e diacilglicerol lipase (DAGL), e são catabolizadas pela monoacilglicerol lipase (MAGL) que estão nos neurônios pré-sinápticos. Já a anandamina tem sua biossíntese em neurônios

pós-sinápticos, através da enzima N-acil-fosfatidiletanolaminafosfolipase D (NAPE-LPD), cujo catabolismo ocorre por meio da amidohidrolase de ácidos graxos, localizada nos neurônios pré-sinápticos. A receptação dos eCBs é facilitada pelos transportadores de membrana dos eCBs (TeCB), localizados em neurônios pré e pós-sinápticos. Ao serem ativados, os receptores canabinóides levam à diminuição da excitabilidade do neurônio pré-sináptico, com redução da liberação de neurotransmissores por meio da despolarização.

Sobre a relação entre os efeitos do CBD e os endocanabinóides, MATOS (2017) faz um paralelo:

Geralmente, endocanabinóides são produzidos em resposta à atividade epileptiforme, com o intuito de ativar receptores CB1 de neurônios excitatórios, para conter o excesso de atividade neuronal. [...] A incidência mais duradoura (5 minutos ou mais) de descargas epileptiformes é intitulada de status epilepticus (estado epiléptico), podendo este ser convulsivo ou não-convulsivo. Em uma pesquisa clínica desenvolvida por Blair e colaboradores (2006), foram analisados os mecanismos sinápticos de formação do status epilepticus como modelo experimental, os quais revelaram a influência dos canabinóides no bloqueio da formação das atividades epileptiformes pela ativação de receptores CB1.

É possível afirmar que um dos principais benefícios da terapia à base de CBD consiste na majoritária ausência de efeitos tóxicos ou reações adversas relatadas. Os relatos científicos denotam que o CBD, quando utilizado de forma aguda, não apresenta efeitos tóxicos significativos em humanos, bem como a administração de forma crônica em um período de um mês não resultou em qualquer alteração neurológica, psiquiátrica ou clínica. (BELGO, 2021)

Em trabalho dedicado ao tema, BELGO (2021) enumerou alguns medicamentos à base de CBD que já são prescritos livremente em diversos países, bem as indicações terapêuticas para cada uma das medicações. Os medicamentos com nomes comerciais de Bedrocan®, Bedrobinol®, Bedica® e Bediol® são utilizados em países como Canadá, Holanda, Alemanha, Itália e Finlândia, apresentando concentração de CBD que varia de 6,5% a 22%. As indicações terapêuticas variam de controle de náusea/vômitos, anorexia e glaucoma, bem como doenças inflamatórias, dores neuropáticas e epilepsia.

Apresentando um caso específico e real, GARCIA (2020) expõe o tratamento à base de CBD ministrado em uma criança de dois anos de idade, chamada Pérola. Aponta que a substância era ministrada por meio de seringa, via oral, onde o CBD em pasta era dissolvido em óleo de coco. O tratamento durou um total de sete meses e, no início, foi constatada sonolência – efeito colateral comum a outros anticonvulsivantes –, que perdurou por um mês. O mais importante do relato é o fato de que os efeitos benéficos promovidos pelo CBD estagnaram após sete meses, razão pela qual o médico neurologista optou por cessar o uso da substância.

Arrematando suas conclusões sobre o caso, GARCIA (2020) discorre:

A mãe relatou também que Pérola tomava outros anticonvulsivantes. Não observou desvantagens em usar o CBD no tratamento de Pérola. Um ponto positivo do uso do canabidiol é que Pérola ficou mais esperta na sua percepção e interação com o mundo a sua volta. Quando parou o tratamento com CBD ela continuou usando vigabatrina, que inibe irreversivelmente a enzima GABA-transaminase; e nitrazepam, um benzodiazepínico antiepilético.

Discorrendo sobre o histórico de utilização do CBD no Brasil, BASÍLIO (2019) relata o caso de uma paciente de apenas cinco anos, residente no Estado de Pernambuco. A criança sofria de um tipo grave de epilepsia, sofrendo até oitenta crises convulsivas por semana, e nenhum medicamento tradicional surtia efeito. Em 2014, após autorização judicial, os pais da paciente passaram a importar o CBD e o tratamento foi iniciado. Resultado: a substância se mostrou eficaz e as convulsões reduziram a zero episódios semanais.

Narrando um estudo publicado em 2017, GARCIA (2020) revela que 87% dos pacientes que participaram da pesquisa apresentaram algum benefício clínico após o uso do CBD, enquanto 10% experimentaram resposta clínica completa. Aponta, ainda, que somente 4% dos pacientes apresentaram aumento das convulsões, sendo que a maioria dos efeitos colaterais adversos foram leves. Surpreendentemente, foram relatados também efeitos colaterais benéficos, como melhora da cognição.

Até o momento, diversas pesquisas clínicas apontam a segurança e eficácia da utilização do CBD como terapia alternativa em casos de epilepsia. Todavia, ainda inexistem certeza científica quanto a todos os mecanismos de ação da substância, o

que torna difícil a tarefa de estabelecimento de dosagem e padronização dos tratamentos. (MATOS, 2017)

Ainda assim, o CBD está recebendo especial atenção no tratamento de epilepsia pediátrica, já que é um fitocanabinoide desprovido dos efeitos eufóricos próprios do THC. Estudos recentes apontam que o CBD apresenta efeitos terapêuticos em sintomas não motores, bem como que o controle das crises por inúmeras vezes ocorre sem qualquer efeito colateral significativo. (GARCIA, 2020)

Como demonstrado no Capítulo 4, a mudança de postura da ANVISA para com medicamentos à base de canabinóides é notável, especialmente após a edição da RDC 327/19. A partir de então e uma vez que houve autorização sanitária para a comercialização (especial) de produtos à base de *Cannabis*, foram introduzidos no mercado nacional os seguintes medicamentos: (1) Mevatyl®, composto por THC e CBD e administrado por meio de pulverização bucal – indicação para esclerose múltipla; (2) CanabidiolPrati-Donaduzzi, composto exclusivamente por CBD e administrado por meio de solução oral, com indicação terapêutica específica para cada caso. (BELGO, 2021)

Sobre os benefícios já relatados do CBD, BASÍLIO (2019) destaca:

O canabidiol possui ação analgésica, imunossupressora, é utilizado em tratamento de distúrbio do sono e ansiedade, pode ser relacionado a propriedades anti-inflamatórias, no tratamento de diabetes, náuseas, isquemias e por ter propriedades anticonvulsivantes, extratos com alto teor de CBD se mostram eficazes no tratamento alternativo de pessoas com epilepsia refratária, onde medicamentos convencionais não surtem efeito.

Analisando as razões pela qual ainda há resistência em usar o CBD em tratamentos contra a epilepsia, GARCIA (2020) conclui:

O CBD pode reduzir a frequência de convulsões, melhorando a qualidade de vida de crianças afetadas por encefalopatias epiléticas. No entanto, muitos médicos ainda demonstram relutância em recomendar extratos de *Cannabis* sativa, devido à falta de dados de segurança de alta qualidade, especialmente em relação ao potencial de danos causados por outros canabinóides, como o Δ^9 -THC. Além disso, foi demonstrado que crianças com encefalopatias epiléticas resistentes a terapia padrão, quando tratadas com CBD, apresentaram redução na frequência das crises convulsivas e

também melhorias nos padrões de sono, humor e atenção. Os principais eventos adversos relatados em mais de 10% dos pacientes pesquisados e tratados com CBD foram sonolência, diminuição do apetite, diarreia, fadiga e convulsão.

Sobre o mecanismo de ação do CBD, BASÍLIO (2019) também destaca que nem todas as nuances da operação já são estabelecidas. Ao que tudo indica, por ter baixa afinidade com os receptores canabinóides, o CBD age como antagonista desses receptores, elevando a ação dos endocanabinóides justamente por sua capacidade de inibir a hidrólise da anandamida.

Sobre a toxicidade do CBD, MATOS (2017) apresenta dados relevantes:

Os efeitos adversos manifestados apresentaram-se de intensidade leve ou moderada e as mais comuns (>10%) foram: sonolência (40%), fadiga (26%), diarreia (16%), diminuição do apetite (11%) e aumento do apetite (10%). Em uma extensa revisão, foram analisados mais de 120 estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, dentre os quais, a maioria realizada em animais e poucos em humanos, sugerem que o mesmo é bem tolerado e seguro, até em doses elevadas e com uso crônico.

O maior obstáculo para a implementação de estudos mais aprofundados sobre a eficácia do CBD reside nas restrições ilegais do uso da *Cannabis* e de seus derivados. (MATOS, 2017)

O efeito anticonvulsivo do canabidiol já é, de certa forma, estabelecido. A substância se revela eficiente na redução significativa de crises convulsivas em pacientes diagnosticados com epilepsia e que apresentam resistência farmacológica. Além disso, o uso do CBD evita danos cerebrais irreversíveis, especialmente em crianças e adolescentes. (MATOS, 2017)

A seguir gráfico e tabelas elaborados com base em bulas extraídas diretamente do sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA¹.

Quadro1: Medicamentos fornecidos pelos Municípios – Efeitos Colaterais

Medicamento	Efeitos colaterais
--------------------	---------------------------

¹<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso no dia 19.03.2022.

Ácido Valpórico – cápsula 250mg	Hepatotoxicidade ² /Disfunção Hepática; pancreatite; comportamento e ideação suicida; hipotermia; atrofia cerebral (reversível e irreversível); sonolência/tremor; amnésia; náuseas; alopecia; depressão; insônia.
Carbamazepina – comprimido 200mg	Perda da coordenação motora; inflamação da pele; inchaço nos membros inferiores; mudança de comportamento; confusão; hepatite; pancreatite; meningite.
Clonazepam – comprimido 2mg	Sonolência; infecção das vias aéreas superiores; depressão; irritabilidade; insônia; perda da coordenação de movimentos; perda do equilíbrio; concentração prejudicada; amnesia; alucinações; tentativa de suicídio/ideias suicidas; delírios; psicose.
Fenitoína – comprimido 100mg	Reações cutâneas graves (necrólise epidérmica tóxica); insuficiência hepática aguda; hepatotoxicidade aguda; amnésia; distúrbio de atenção; parada cardíaca.
Fenobarbital – comprimido 100mg	Reações cutâneas graves (necrólise epidérmica tóxica); comportamento anormal/agressividade; sonolência; amnésia; náuseas; contratura de Dupuytren (doença que dificulta a contratura de um ou mais dedos da mão).

Quadro 2: Medicamentos fornecidos pelos Estados – Efeitos Colaterais

Medicamento	Efeitos colaterais
Gabapentina – cápsula 300mg	Sensação de mal estar; febre; dor no peito; anorexia; náuseas; confusão mental; amnésia; alucinações; depressão; instabilidade emocional; impotência sexual.
Lamotrigina – comprimido 25 mg	Dor de cabeça; erupções cutâneas; sonolência; ataxia; náusea; insônia; tremor.
Topiramato – comprimido 25mg	Anorexia; lentidão das funções mentais; transtorno de linguagem; confusão mental; depressão; sonolência; tontura; coordenação anormal; visão dupla; náusea; fadiga; perda de peso.

² Em crianças menores de 2 anos de idade, o risco de toxicidade fatal do fígado é consideravelmente maior.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo o estudo realizado, o canabidiol mostrou ser uma substancia muito importante no tratamento de doenças graves, como epilepsia refratária, doença de Parkinson, AIDS, esclerose múltiplas, entre outras. No caso da epilepsia, estudos comprovados são necessários para transformar essa substância em um medicamento de fácil acesso para aqueles em que fármacos convencionais não surtem efeito, afim de esses pacientes tenham uma melhor qualidade de vida.

Enquanto isso não acontece, vários pacientes que são resistentes aos medicamentos normais continuaram com suas crises epiléticas. Ainda há um longo e desafiador caminho pela frente, que passa por reduzir o preconceito das pessoas sobre o assunto, pois a maioria não distingue as formas diferentes usadas entre o uso recreativo (fumo) e a administração do medicamento e acreditam que, por se tratar de um fármaco à base de maconha, podem viciar o paciente, o que não é real, pois o canabidiol em doses controladas não causa efeitos psicóticos nos indivíduos.

Portanto, mais pesquisas sobre o canabidiol devem ser realizadas para elucidar seu mecanismo de ação no organismo humano, gerando maior segurança na administração de uso para pacientes, cuidadores e prescritores.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGIÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html, acesso no dia 10 de maio de 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGIÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 17, de 06 de maio de 2015.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf, acesso no dia 10 de maio de 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGIÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 327, de 09 de dezembro de 2019.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>, acesso no dia 10 de maio de 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGIÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 335, de 24 de janeiro de 2020.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>, acesso no dia 10 de maio de 2022.

BASILIO, Pâmela Valera; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. **A importância do canabidiol em pacientes com epilepsia.** Revista Saúde UniToledo – Araçatuba/SP, volume 3, n.º 2, pp. 86-96. Disponível em: <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/3435>, acesso no dia 22 de março de 2022.

BELGO, Bruna Letícia da Silva. **Canabidiol e epilepsia – o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas.** BrazilianJournalofDevelopment, Curitiba, volume 7, n.º 3, pp. 32677-32683. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/27357>, acesso no dia 19 de março de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Avaliação e conduta da epilepsia na atenção básica e na urgência e emergência.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_conduta_epilepsia_atencao_basica.pdf, acesso no dia 11 de maio de 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM n.º 2.113, de 16 de dezembro de 2014.** Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2014/2113>, acesso no dia 18 de maio de 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM n.º 2.232, de 17 de julho de 2019.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-2.232-de-17-de-julho-de-2019-216318370>, acesso no dia 18 de maio de 2022.

FERNANDES, Luís Miguel L. **Determinação de Tetraidrocanabinol e principais metabolismos em amostras de plasma com recurso à microextração em seringa empacotada e análise por cromatografia gasosa acoplada a um detector de espectrometria de massa em tandem.** 153 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 2013. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/1536>, acesso no dia 17 de maio de 2022.

FILHO, R.1; MATOS, R.1; SANTOS, L.2; MENDES, M.1; BARBOSA, A.1 - **O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas** - <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/238/221>, Acta Farmacêutica Portuguesa, 2021, vol. 10. Acesso no dia 07 de junho de 2022.

GARCIA, Thaís Ribeiro; *et al.* **Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia.** Research, Society and Development 9.9 (2020). Disponível em: https://redib.org/Record/oai_articulo3004996-canabidiol-para-o-tratamento-de-pacientes-com-s%C3%ADndrome-de-west-e-epilepsia/Citing#tabnav, acesso no dia 19 de maio de 2022.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; DA SILVA, Albérico Borges Ferreira. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa.** Quimica Nova, v. 29, n. 2, p. 318–325, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/LmPbLrC3DY6Z68BK6cMHPbf/?lang=pt>, acesso no dia 16 de maio de 2022.

LUAN, Henrique. SILVA, Jeilsa. EDSON, José - **Uso da Cannabis sativa do tratamento da epilepsia – uma revisão da literatura** - <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22553/20208> - Research, Society and Development, v. 10, n.15, e170101522553, 2021. Acesso dia 07 de junho de 2022.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L.L.; GARCIA, D. R.; FRANÇA, T.C.C.; AFFONSO, R.S. **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia.** Revista. Virtual Química, Niterói, v.9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em <http://doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>, acesso no dia 12 de março de 2022.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L.; GARCIA, D. R.; FRANÇA, T. C. C.; AFFONSO, R. S. - **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia.** Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf> - Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (2), 786-814. Data de publicação na Web: 6 de março de 2017. Vol9. Acesso dia 07 de junho de 2022.

PAMPLONA, Fabricio A. **Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis.** Revista da Biologia, v. 13, n. 1, p. 28–35, 2014. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/109131>, acesso no dia 16 de maio de 2022.

REY, Luís. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012, 315-316.

RIBEIRO, Márcio. SOUZA, Walterley - **A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da Epilepsia: uma revisão sistemática** - <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/12347/10348> - BrazilianJournalofDevelopment, Curitiba, v.7, n.7, p. 70956-70963 jul. 2021. Acesso no dia 07 de junho de 2022.

VALERA, Pamela. CÁSSIA, Rita. **A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia** - <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/3435> - Revista Saúde UniToledo - Araçatuba, SP, v. 3, n. 2, p. 86-96, dez. 2019. Acesso no dia 08 de junho de 2022.