

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

VITOR CORDEIRO MULLER

**USO DE PLANTAS DO GÊNERO CANNABIS PARA O
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Paracatu

2022

VITOR CORDEIRO MULLER

**O USO DE PLANTAS DO GÊNERO CANNABIS PARA O TRATAMENTO DA
EPILEPSIA**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Paracatu

2022

M958u Muller, Vitor Cordeiro.

Uso de plantas do gênero Cannabis para o tratamento da epilepsia. / Vitor Cordeiro Muller. – Paracatu: [s.n.], 2022.
32 f.: il.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

1. Cannabis. 2. Epilepsia. 3. Farmacologia. I. Muller, Vitor Cordeiro. II. UniAtenas. III. Título.

CDU: 615.1

VITOR CORDEIRO MULLER

**O USO DE PLANTAS DO GÊNERO CANNABIS PARA O TRATAMENTO DA
EPILEPSIA**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Banca Examinadora:

Paracatu/MG, 07 de junho de 2022.

Prof. Douglas Gabriel Pereira
Centro Universitário Atenas

Prof. Ma. Amanda Cristina de Almeida
Centro Universitário Atenas

Prof. Me. Romério Ribeiro da Silva
Centro Universitário Atenas

Dedico esse trabalho à minha família materna, que sempre esteve presente por mim, e a Carl Sagan, que me inspirou o apreço pela ciência.

AGRADECIMENTOS

Aos professores, pelos ensinamentos que ajudaram na minha formação profissional ao longo do curso, com destaque à Juliana Rezende Borges, que foi a melhor professora que já tive a oportunidade de assistir à suas aulas.

Ao professor Douglas, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação, excelência e carinho.

Aos meus colegas de turma que se tornaram amigos, por compartilharem comigo tantos momentos felizes e descontraídos, além do aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e tiveram um grande impacto na minha formação acadêmica.

Aos amigos que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade e pelo apoio ao longo de todo o período do curso.

"É melhor acender uma vela do
que praguejar contra a escuridão".

Isaías 59:9

RESUMO

Há muitos anos as plantas são utilizadas com fins medicinais. A *Cannabis sativa*, é conhecida pelas inúmeras propriedades químicas e botânicas bem como suas propriedades benéficas em tratamento de enfermidades. Pouco tempo atrás, estudos foram feitos para analisar a estrutura do composto canabidiol, que apresenta alta tolerabilidade, e não é um composto intoxicante, sendo favorável para uso farmacológico. Na atualidade, o canabidiol é amplamente utilizado como agente terapêutico em inúmeras condições patológicas, estudos apontam que esse composto desempenha diversas funções em sistemas de sinalização cerebral, e, por esse motivo, seus efeitos estão sendo estudados. Desta forma, esse trabalho objetiva revisar e descrever o perfil terapêutico de plantas do gênero *Cannabis* para o tratamento da epilepsia. O presente estudo baseia-se em uma revisão de literatura sistemática com uma abordagem qualitativa. Como hipóteses, considerou-se que: existem múltiplas evidências do potencial terapêutico das plantas do gênero *Cannabis* no tratamento das epilepsias e, muitas vezes, é o único anticonvulsivante eficaz para alguns pacientes, que os mecanismos de ação de muitos anticonvulsivantes ainda não foram bem elucidados, sendo possível fazer a adjução da *Cannabis* para a cessação total das crises epiléticas.

Palavras-chave: *Cannabis*. Epilepsia. Farmacologia.

ABSTRACT

Plants have been used for medicinal purposes for millenia. Plants of the Cannabis genus is known for its numerous chemical and botanical properties as well as its beneficial properties in the treatment of diseases. During recent years, studies were carried out to analyze the structure of the compound cannabidiol, which has high tolerability, does not present psychoactive effects and is not an intoxicating compound, being favorable for its pharmacological use. Currently, cannabidiol is widely used as a therapeutic agent in numerous pathological conditions, studies indicate that this compound has several roles in brain signaling systems, and, for this reason, its effects are being studied. Thus, this work aims to review and describe the therapeutic profile of plants of the Cannabis genus for the treatment of epilepsy. The present study is based on a systematic literature review with a qualitative approach. It is considered that there is multiple evidence of the therapeutic potential of plants of the Cannabis genus in the treatment of epilepsy and, often, it is the only effective anticonvulsant for some patients. The mechanisms of action of many anticonvulsants have not yet been well elucidated, making it possible to add Cannabis for the full cessation of epileptic seizures.

Keywords: Cannabis; epilepsy; pharmacology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química do CBD	24
Figura 2 - Estrutura química do Δ -9-THC	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANANDAMIDA	N-ARAQUIDONILETANOLAMIDA
ANVISA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE
CB2	RECEPTOR CANABINOIDE TIPO 2
CBD	CANABIDIOL
FAC	FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES
GABA	ÁCIDO GAMA-AMINO BUTÍRICO
NMDA	N-METIL D-ASPARTATO
SEC	SISTEMA ENDOCANNABINOIDE
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
THC	DELTA 9-TETRAIDROCANABINOL
TNF- α	TUMOR NECROSIS FACTOR α
TRPV1	TRANSIENT POTENTIAL VANILLOID RECEPTOR TYPE 1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 PROBLEMA	12
1.2 HIPÓTESES	12
1.3 OBJETIVOS	12
1.3.1 OBJETIVO GERAL	12
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	13
1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO	13
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	14
2 AS PLANTAS DO GÊNERO <i>CANNABIS</i>	15
3 CARACTERIZAÇÃO DA EPILEPSIA	19
4 FARMACOLOGIA	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A discussão acerca de mudanças na forma da sociedade pensar, agir e lidar com uma questão frequente é uma necessidade constante. Propagar a devida informação de maneira que conscientize a população brasileira sobre a aplicabilidade da *Cannabis* é fulcral à aceitação do uso em âmbito social, hospitalar e domiciliar.

As diretrizes observadas para a produção deste trabalho demonstram a dificuldade e a burocracia na importação de insumos para a produção de fármacos que podem ser utilizados como anticonvulsivantes, haja vista a inacessibilidade monetária do processo.

“A *Cannabis* ao longo da sua história sempre suscitou e ainda suscitará muitas discussões. Atualmente, como é considerada droga ilícita, os dados mundiais não afastam o temor de estimular o uso ilegal da mesma” (RIBEIRO, 2014, p. 44).

Já há estudos científicos no mundo todo comprovando suas propriedades terapêuticas e, inclusive, autorização excepcional de uso do canabidiol no Brasil desde 2014, por meio de Resolução do Conselho Federal de Medicina, aliado à ANVISA (Agência Nacional de Saúde). Todavia, permanece ainda a tensão entre os que defendem a sua proibição e a sua legalização.

O farmacêutico tem o papel mais importante nessa batalha, pois ele é responsável por todos os estudos relacionados à farmacologia – e tudo que se envolve nela –, e como seria uma forma ética da venda, da posse, e da administração das plantas. Se não um farmacêutico, ninguém tem a capacidade de realizar a implementação e legalização dessas substâncias com fins medicinais.

Até mesmo no cultivo das plantas, um farmacêutico pode auxiliar na melhora do perfil fitoquímico. No campo assistencial, o farmacêutico bem preparado pode atuar diretamente com a promoção da saúde e prevenção de riscos e agravos à moléstia e no gerenciamento dos processos de trabalho. Além disso, é função do profissional dessa área observar a produção, a partir do cultivo, fabricação, manipulação e a assistência farmacêutica de forma geral.

1.1 PROBLEMA

Plantas do gênero *Cannabis* podem ser usadas para o tratamento da epilepsia?

1.2 HIPÓTESES

- Existem múltiplas evidências do potencial terapêutico das plantas do gênero *Cannabis* no tratamento das epilepsias e, muitas vezes, é o único anticonvulsivante eficaz para alguns pacientes.
- Os mecanismos de ação de muitos anticonvulsivantes ainda não foram bem elucidados, sendo possível fazer a adjunção da *Cannabis* para a cessação total das crises epiléticas.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Espera-se ter resultado significativo na compilação e no processamento dos dados, conseguindo demonstrar de forma clara que plantas do gênero *Cannabis* podem ser usadas para o tratamento da epilepsia.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) conhecer as plantas do gênero *Cannabis*.
- b) caracterizar a epilepsia, com relação às teorias de gênese, manifestações clínicas e evolução.
- c) analisar de fato as propriedades farmacológicas das plantas do gênero *Cannabis* e sua eficácia.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de epilepsia, um tipo de transtorno cerebral crônico que afeta homens e mulheres de todas as idades. Esse número, divulgado pela OMS, a coloca como uma das patologias neurológicas mais comuns no planeta.

A presente pesquisa possui motivações pessoais, o autor deste trabalho tem distúrbio bipolar tipo 1, tendo feito uso de vários anticonvulsivantes e, depois de muitos anos, recentemente, conseguiu encontrar um com que melhor se adaptou. O autor também tem um primo de primeiro grau que tem epilepsia, que faz uso de medicação para tal finalidade.

Nesse sentido, destaca-se ser muito doloroso ver bebês e crianças tendo dezenas de convulsões por dia, sabendo que existe uma possível solução, mas que, por questão de desaprovação da sociedade, não pode ser utilizada uma planta, que é considerada polêmica (e muitas vezes ilegal).

À medida em que se sensibilizou com esses acontecimentos e, de tal forma, os vivenciou, surgiu o propósito de, por meio de estudos científicos, abordar e salientar a efetividade da aplicação desses tratamentos às pessoas que tanto sofrem com tais distúrbios, para, assim, mostrar sua viabilidade à sociedade.

Além disso, o trabalho também se justifica pela necessidade de acompanhar o papel e a relevância dos profissionais de farmácia nesse processo.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

A metodologia utilizada para este trabalho quanto aos objetivos e procedimentos caracteriza-se como pesquisa bibliográfica baseada em consulta a livros e publicações, pois, de acordo com Gil (2010), a pesquisa bibliográfica é elaborada com base em material já publicado, com o objetivo de analisar posições diversas em relação a determinado assunto.

Assim, o estudo trata de uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório, que foi desenvolvida a partir de artigos científicos disponibilizados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, Academia brasileira de neurologia, Nature, além de livros e revistas de saúde, indexados com descritores “*Cannabis*”, “epilepsia” e “farmacologia”.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

O presente trabalho contém em sua estrutura três partes.

A primeira parte aborda a contextualização do assunto, construção do problema, as hipóteses e os objetivos, justificativa e metodologia.

A segunda parte corresponde ao desenvolvimento do estudo, contendo três capítulos. No primeiro capítulo, discorre-se sobre as plantas do gênero *Cannabis*. No segundo capítulo, é feita a caracterização da epilepsia. E, no último capítulo do desenvolvimento, trata-se da farmacologia relativa ao tema.

A terceira parte, por sua vez, é composta pelas considerações finais, que mostram a relevância das plantas do gênero *Cannabis* para o tratamento de casos de epilepsia, esclarecendo os objetivos do trabalho.

2 AS PLANTAS DO GÊNERO *CANNABIS*

As plantas do gênero *Cannabis* estão entre as primeiras cultivadas pelo homem. A primeira evidência do uso da *Cannabis* foi encontrada na China, onde achados arqueológicos e históricos indicam que o vegetal era cultivado para fibras desde 4.000 a. C. Com as fibras obtidas a partir dos caules da *Cannabis*, os chineses manufacturavam fios, cordas, têxteis e até papéis (ZUARDI, 2006).

O uso de *Cannabis* como medicamento pelos antigos chineses foi relatado na primeira farmacopéia do mundo, a Shennong Bencaojing, que foi compilada no primeiro século desta era, mas baseada em tradições orais transmitidas desde o tempo do imperador Shen-Nung, que viveu durante os anos 2.700 a. C. As indicações para o uso de *Cannabis* incluíam: dores reumáticas, constipação intestinal, distúrbios do sistema reprodutor feminino, malária e outros. No início da Era Cristã, Hua T'o, o fundador da cirurgia chinesa (110 - 207 d. C.), usava um composto da planta, tomado com vinho, para anestésiar pacientes durante operações cirúrgicas (LI; LIN, 1974).

Na Índia, o uso medicinal e religioso da *Cannabis* provavelmente começou por volta de 1.000 anos a. C. A planta era usada para inúmeras funções, tais como: analgésica (neuralgia, dor de cabeça, dor de dente), anticonvulsivante (epilepsia, tétano, raiva), hipnótica, tranquilizante (ansiedade, mania, histeria), anestésico, anti-inflamatório (reumatismo e outras doenças inflamatórias), antibiótico (uso tópico em infecções de pele, erisipela, tuberculose), antiparasita (vermes internos e externos), antiespasmódico (cólica, diarreia), digestivo, estimulante do apetite, diurético, afrodisíaco ou anafrodisíaco, antitússico e expectorante (bronquite, asma) (TOUWN, 1981).

À medida que as potências europeias conquistavam as colônias, ou entravam em contato com as regiões consumidoras de *Cannabis*, o hábito da *Cannabis* começou a se espalhar sob a abrangência colonial, causando certa preocupação entre as autoridades. Após a invasão do Egito e da Síria (1798-1801), Napoleão proibiu o uso de *Cannabis* entre seus soldados.

A *Cannabis* foi introduzida no Brasil pelos colonos portugueses ou por escravos africanos, no início do século XIX. A intenção deles pode ter sido cultivar fibra de cânhamo, mas os escravos que os portugueses importavam da África estavam familiarizados com o uso psicoativo da *Cannabis*, levando a Câmara

Municipal do Rio de Janeiro, em 1830, a proibir a entrada da planta na cidade, e punir os escravos pelo seu uso. (BOOTH, 2015; CLARKE; MERLIN, 2013).

Nos Estados Unidos da América, regulamentações e restrições à venda de *Cannabis* sativa como droga começaram já em 1906, porém a proibição em uma escala nacional e efetiva começou em 1937, com o Marihuana Tax Act. Nessa época, a indústria de cânhamo tinha uma grande importância econômica. Ao ser aprovado, o Ato de Controle de Substâncias, assinado por Richard Nixon, em 1970, oficialmente baniu o uso para qualquer fim, incluindo medicinal.

Em 1972, o Conselho Econômico e Social das Nações Unidas introduziu uma emenda à Convenção Única sobre Entorpecentes, de 1961. Essa emenda caracterizou o primeiro tratado internacional para a proibição da *Cannabis*, o qual entrou em vigor em 1975 (United Nations Treaty Collection).

A *Cannabis* é um arbusto com origem na Ásia, pertencente à família das Cannabaceae. No Brasil, predomina a espécie da *Cannabis* sativa, que possui melhor desenvolvimento em climas temperados e tropicais e que apresenta mais de cem compostos (MATOS *et al.*, 2017). Ainda:

A composição química da cannabis sativa é bastante complexa, esta é constituída por 400 compostos químicos, nomeadamente, açúcares, hidrocarbonetos, aminoácidos, esteroides, flavonoides, monosesquiterpenos e sesquiterpenos, entre outros.

A estrutura química dos canabinóides é constituída por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, formada por três anéis, um cicloexano, anel A, um tetrahidropirano, anel B, e um benzeno, anel C. (RIBEIRO, 2014, p. 7).

Como comentado, os povos antigos já descobriram os benefícios medicinais das plantas do gênero *Cannabis*, fazendo uso de seus compostos para o tratamento de diversas enfermidades. Embora a utilização terapêutica da planta e seus derivados seja conhecida há séculos, o estudo de suas propriedades, análogos, receptores e enzimas envolvidas em seu metabolismo é recente (RIBEIRO, 2014). Depois da descoberta de canabinóides endógenos, os estudos científicos passaram a se preocupar com a investigação do potencial clínico.

Entretanto, atualmente, é notória a polêmica em torno do tema, tendo grande receio das autoridades quanto à liberação em aplicação medicamentosa dos canabinóides que pode, a contragosto, influenciar na promoção de uma ocasião favorável para os usuários de forma recreativa. (MATOS *et al.*, 2017, p. 797). Dessa forma, a autorização do uso medicinal dos compostos derivados da *Cannabis sativa*,

no Brasil, é um grande desafio atualmente, mesmo com a comprovação de sua ação terapêutica por diversos estudos clínicos.

Excepcionalmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a importação e o uso medicinal do canabidiol (CBD) para casos específicos, desde que o médico apresente prescrição, laudos e termo de responsabilidade (MATOS *et al.*, 2017).

Isso foi possível através da Resolução do Conselho Federal de Medicina nº. 2113/2014, que aprovou o uso compassivo – quando um medicamento novo, ainda sem registro na ANVISA, pode ser prescrito para pacientes com doenças graves e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país – do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratários aos tratamentos convencionais.

A Resolução, assim, detalha os critérios específicos para o uso terapêutico do canabidiol, proibindo o uso da *Cannabis in natura*, de seus outros compostos ou de seus derivados para qualquer uso. A Resolução também informa os padrões e grau de pureza que as substâncias a serem utilizadas devem apresentar.

É importante ressaltar que os estudos com canabidiol (CBD) apresentam bons resultados. Os estudos *in vitro* não registraram efeitos adversos nem tóxicos. Ainda, os autores comentam estudo no qual não houve alteração neurológica, psiquiátrica ou clínica após a administração de canabidiol em doses diárias entre 10 e 400 mg, por um mês, em voluntários saudáveis. Dessa forma: “os dados clínicos disponíveis sugerem que há segurança na administração do CBD em uma ampla faixa de dosagem, em conformidade com os resultados de ensaios clínicos com modelos animais” (MATOS *et al.*, 2017).

Diante do cenário de evolução comentado, percebe-se que as plantas do gênero *Cannabis* estiveram presentes desde as sociedades antigas, tendo os seres humanos aproveitado suas fibras, sementes e propriedades medicinais. Sua influência está marcada na trajetória da sociedade moderna, apesar do debate atual referente a sua utilização, bem como a sua legalidade (CLARKE; MERLIN, 2013).

A aceitação de sua aplicação para fins terapêuticos é tão importante pois, além dessas plantas apresentarem resultados positivos, elas apresentam aplicação válida em enfermidades com difícil adaptação medicinal, como a epilepsia, por

exemplo, em que a resistência às drogas é comum (LÖSCHER, 2020) e muitos pacientes sofrem com a dificuldade de adaptação a uma medicação específica.

Tendo em vista os mencionados debates e o universo ainda a se investigar sobre essas plantas, deve-se investir nos estudos sobre o tema, especialmente com o intuito de se obter melhor resposta terapêutica. No mesmo sentido, ao estabelecer que “ainda existe muito a ser pesquisado sobre esta droga e seus mecanismos de ação, a fim de minimizarem-se o máximo possível os efeitos colaterais e ter-se uma resposta terapêutica mais eficiente (RIBEIRO, 2014).

Nesse sentido, as pesquisas científicas são o melhor caminho para se debater o tema, comprovando os benefícios do uso de plantas do gênero *Cannabidiol* para enfermidades diversas, como a epilepsia, por exemplo. Somente com respaldo científico, dados concretos e imparciais é possível rebater crenças limitantes em sentido contrário. Ou seja, é por meio dos resultados de completos e sucessivos estudos que se pode eficientemente criticar posicionamentos morais contrários à utilização terapêutica desses compostos.

A seguir, aborda-se a epilepsia, uma das condições mais beneficiadas com o uso terapêutico das plantas do gênero *Cannabis*.

3 CARACTERIZAÇÃO DA EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por um risco de crises epiléticas recorrentes a longo prazo. Essas convulsões podem se apresentar de várias maneiras, dependendo das partes do cérebro envolvidas e da idade da pessoa acometida (DUNCAN 2006).

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e afeta pessoas de todas as idades, raças, classes sociais, e localizações geográficas. É uma doença do cérebro, caracterizada por uma predisposição duradoura de gerar convulsões e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais das recorrências de convulsões (FISHER *et al.*, 2005).

As crises epiléticas podem variar de períodos breves e quase indetectáveis a longos períodos de agitação vigorosa devido à atividade elétrica anormal no cérebro. Esses episódios podem resultar em lesões físicas, seja diretamente, como ossos quebrados, ou causando acidentes. (KEYKHOSRAVI *et al.*, 2019).

De acordo com Hughes (2009), podem ocorrer alterações cognitivas, para além de problemas linguísticos e comportamentais.

O tipo mais comum de convulsões, que diz respeito a cerca de 60% dos casos, envolve contrações musculares involuntárias (espasmos). Destes, um terço começa como convulsões generalizadas desde o início, afetando ambos os hemisférios do cérebro e afetando a consciência. Dois terços começam como convulsões focais (que afetam um hemisfério do cérebro) que podem progredir para convulsões generalizadas. Os 40% restantes não são episódios convulsivos.

Um exemplo desse tipo de episódio sem convulsões é a crise de ausência, que se apresenta como um lapso da consciência que dura de 5 a 30 segundos em que a pessoa para tudo o que estava fazendo. Os olhos do paciente podem girar para cima ou ficar olhando fixamente para o vazio, e a pupila pode se dilatar. Objetos que ele esteja segurando podem cair, e podem ocorrer automatismos musculares repetitivos, como por exemplo, piscar de olhos, estalar os lábios, mastigação ou deglutição. Nesse tipo de epilepsia não há confusão mental após a crise, e por vezes o paciente nem a percebe (SHAKKOTTAI; LOMENHOERTH, 2019).

A epilepsia pode ter causas genéticas e adquiridas, sendo resultado dessa interação em muitos casos. Causas adquiridas estabelecidas incluem trauma cerebral grave, acidente vascular cerebral, tumores e problemas cerebrais resultantes de uma infecção anterior. Epilepsias causadas por condições genéticas, congênitas ou de desenvolvimento são mais comuns entre pessoas mais jovens, enquanto tumores cerebrais e derrames são mais prováveis em pessoas mais velhas (BERKOVIC *et al*, 2006).

A epilepsia não é contagiosa. Embora muitos mecanismos de doenças subjacentes possam levar à epilepsia, a causa da doença ainda é desconhecida em cerca de 50% dos casos em todo o mundo. As causas da epilepsia são divididas nas seguintes categorias: estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunes e desconhecidas.

É comum portadores da doença vivenciarem estigma, em todo o mundo, podendo afetar as pessoas economicamente, socialmente e culturalmente. As pessoas em alguns lugares ainda acreditam que aqueles com epilepsia são amaldiçoados.

Em partes da África, como Tanzânia e Uganda, alega-se que a epilepsia está associada à possessão por espíritos malignos, e é incorretamente considerada por muitos como contagiosa. Uma atmosfera de medo, vergonha e misticismo envolve a epilepsia ainda hoje em muitos não-ocidentais e também nas culturas ocidentais. Também se pensa que se deve a feitiçaria, e envenenamento. Além disso, segundo pensamentos inspirados em aspectos religiosos, é, por vezes, associada à possessão demoníaca ou punição divina pelos pecados, de acordo com exemplos bíblicos. JILEK-AALL (1999)

Antes de 1971, no Reino Unido, a epilepsia era considerada motivo de anulação do casamento. Na Índia e na China, a epilepsia pode ser usada como justificativa para negar o casamento. O estigma pode fazer com que algumas pessoas com epilepsia neguem que já tiveram convulsões, o que pode dificultar o tratamento, e a qualidade de vida (NEWTON; GARCIA, 2012).

Segundo o site da Organização Mundial da Saúde (WHO), exemplos de sintomas incluem: danos cerebrais de causas pré-natais ou perinatais (por exemplo, perda de oxigênio ou trauma durante o parto, baixo peso ao nascer); anomalias congênitas ou condições genéticas com malformações cerebrais associadas; um ferimento grave na cabeça; um derrame que restringe a quantidade de oxigênio para

o cérebro; uma infecção do cérebro, como meningite, encefalite ou neurocisticercose, certas síndromes genéticas; e um tumor cerebral (Epilepsy, 2022).

O mecanismo subjacente das crises epiléticas é a atividade neuronal excessiva e anormal no córtex cerebral, que pode ser observada no eletroencefalograma (EEG) de um indivíduo, podendo confirmar a doença, apesar de que um teste de resultado normal não a exclui (FISHER *et al.*, 2005).

A epilepsia descreve uma condição em que uma pessoa tem um risco de crises recorrentes devido a um processo crônico subjacente. Esta definição implica que uma pessoa com uma única crise, ou crises recorrentes devido a circunstâncias corrigíveis ou evitáveis, não tem necessariamente tal diagnóstico (LOWENSTEIN, 2018).

Além disso:

Como se depreende da definição de epilepsia, as crises epiléticas dividem-se em dois grandes grupos de acordo com o seu início electroclínico: as que se iniciam numa região localizada do córtex são intituladas crises focais ou parciais, as que se iniciam por uma descarga generalizada, são as crises generalizadas (LIMA, 2005, p. 294)

A maioria das crises epiléticas são controladas por meio de terapia medicamentosa. Uma dieta específica também pode ser usada junto com medicamentos. Em certos casos em que os medicamentos e a dieta não estiverem funcionando, procedimentos cirúrgicos podem ser considerados. O tipo de tratamento prescrito dependerá de vários fatores, incluindo a frequência e gravidade das convulsões, bem como a idade da pessoa, a saúde geral e o histórico médico. Um diagnóstico preciso do tipo de epilepsia também é fundamental para a escolha do melhor tratamento (RATINI, 2020).

Em uma revisão sistemática e meta-análise de estudos de incidência, segundo informado na pesquisa de Fiest e outros (2017), a taxa de incidência combinada de epilepsia foi de 61,4 por 100.000 pessoas-ano (IC 95% 50,7–74,4). A incidência foi maior em países de baixa/média renda do que em países de alta renda, 139,0 (IC 95% 69,4–278,2) vs. 48,9 (IC 95% 39,0–61,1). Isso pode ser explicado pela diferente estrutura de populações em risco e uma maior exposição ao risco de fatores pré-natais, como taxas mais altas de infecções do SNC (sistema

nervoso central), doenças infecciosas, dentre outros (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

A epilepsia no geral possui um baixo risco de mortalidade, mas existem diferenças significativas nas taxas de mortalidade ao comparar estudos de incidência e prevalência, crianças e adultos e pessoas com convulsões idiopáticas e sintomáticas. Assim como a prevalência e a incidência, a mortalidade por epilepsia reflete a qualidade da determinação do caso, a precisão das informações sobre as causas de morte e os métodos de pesquisa. Pessoas com epilepsia têm maior risco de morte do que a população em geral (THURMAN *et al.*, 2017).

Diante das considerações expostas, foi traçado panorama a respeito da epilepsia, com suas principais características, seus conceitos e suas implicações, históricas, culturais e práticas.

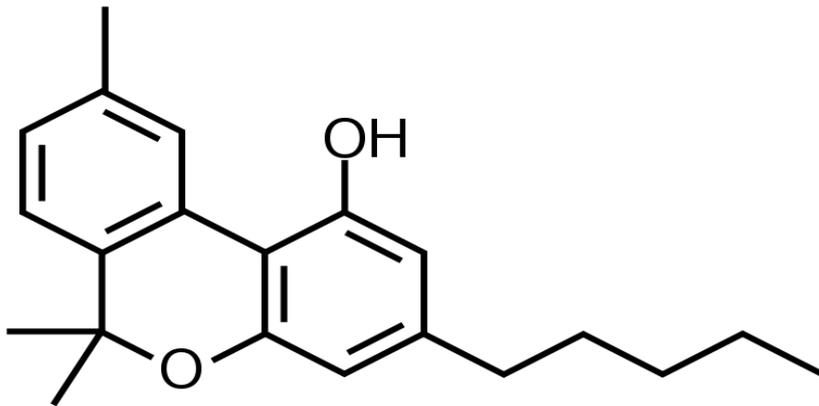
4 FARMACOLOGIA

Durante sua pesquisa com seu grupo, na década de 1960, o professor de química israelense Raphael Mechoulam isolou, identificou, nomeou, e elucidou as estruturas químicas dos canabinóides presentes nas plantas do gênero *Cannabis*. Embora as plantas desse gênero possuam mais de 100 canabinóides documentados, o grupo teve um maior foco no THC (tetrahydrocannabinol - estrutura química na figura 2), por ser o componente psicoativo. A ciência ocidental descobriu as propriedades anticonvulsivantes do CBD (estrutura química na figura 1) em 1843, mas, devido a proibições no mundo todo, as pesquisas sobre qualquer composto presente na planta foram afetadas (VALLÉE *et al.*, 2017).

No final do século XX, com a flexibilização de leis que permitiram as pesquisas a voltarem, muitas descobertas foram feitas. Nos anos recentes, houve muito interesse da comunidade científica quanto à planta devido a seu bom perfil de segurança e à suas propriedades neuroprotetoras. Há estudos demonstrando resultados positivos para doença de Parkinson, Huntington, Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, síndrome do intestino irritável, enxaqueca, epilepsia, entre outros (VALLÉE *et al.*, 2017).

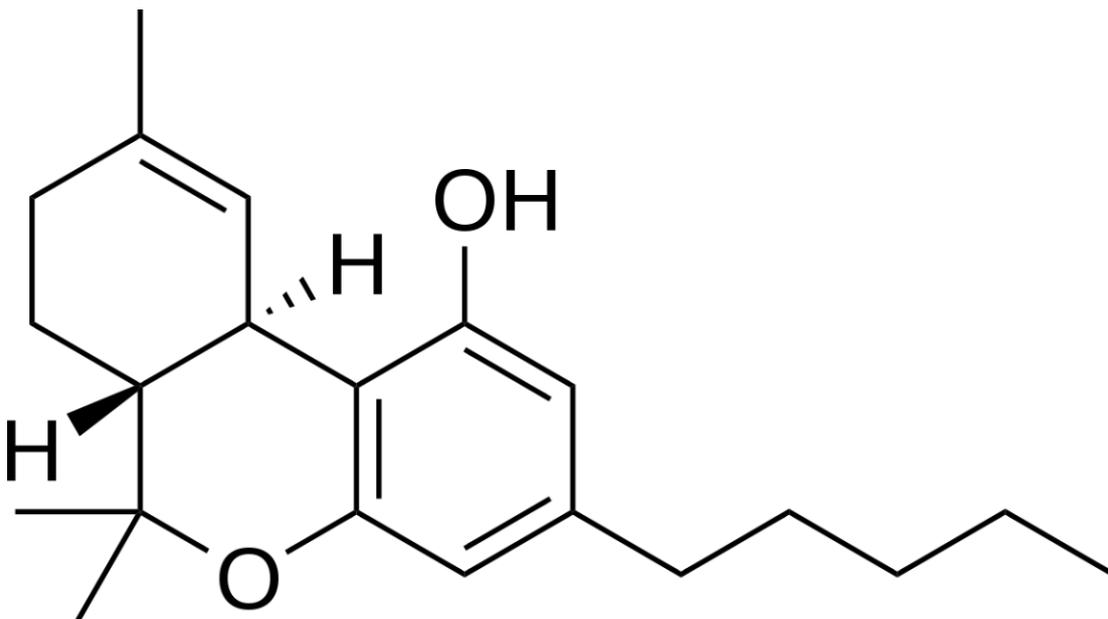
O CBD possui propriedades anti-inflamatórias modulando citocinas, como a interleucina-1 β , interleucina-6 e o TNF- α (tumor necrosis factor), também como a regulação de ciclos celulares, e funções celulares de células do sistema imunológico. Também outro meio em que o CBD age é com sua interação com o TRPV1 (Transient Potential Vanilloid Receptor Type 1), que é um canal de cátions não seletivo, que quando ativado permite a entrada de Ca²⁺. A sensibilidade, como também a densidade de TRPV1 é aumentada durante condições neuro-inflamatórias. Quando o CBD se liga a esse receptor, há uma dessensibilização, que consequentemente reduz a inflamação. O CBD também exibe atividade antioxidante potente, modulando a expressão de óxido nítrico sintase e nitrotirosina, e reduzindo a produção de moléculas reativas ao oxigênio (GONZÁLEZ-GARCÍA *et al.*, 2017, p. 298- 57-67).

Figura 1. Estrutura química do CBD



Fonte: PubChem – Compound summary: Cannabidiol (2022).

Figura 2. Estrutura química do Δ -9-THC



Fonte: PubChem – Compound Summary: delta-8-Tetrahydrocannabinol (2022).

Um dos alvos mais importantes, quando levando em conta o ponto de vista para com a epilepsia, é o Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV), que está envolvido na modulação de convulsões na epilepsia. Quando ativo, ele promove a excreção de glutamato, e com o aumento de Ca^{2+} consequentemente aumenta a atividade/excitabilidade neuronal. Foi observado que a ação do agonista do CBD em relação ao TPRV1 determina uma dessensibilização desses canais, então normalizando os níveis do Ca^{2+} intracelular. A ativação desses canais devido

à hiperpolarização das membranas dos neurônios determina um aumento na concentração de Ca^{2+} intracelular. Esse mecanismo é frequentemente observado na epilepsia. A interação do CBD com os canais de Ca^{2+} causa o bloqueio desses canais, e esse mecanismo pode ser responsável pela ação antiepiléptica (CATTERALL, 2017).

O receptor da serotonina (5-hidroxitriptofano), que pertence à família do receptor acoplado à proteína G, é dividido em sete classes diferentes, 5-HT1 a 5-HT7. Esses receptores podem despolarizar ou hiperpolarizar neurônios, modificando a condutância/condução e/ou a concentração iônica dentro das células. Isso sugere que receptores 5-HT possivelmente estão envolvidos na elucidação da fisiologia da epilepsia, apesar de que não há evidências científicas disso. O CBD tem alta afinidade pelos receptores 5-HT1 e 5-HT2. Esses receptores podem ter diversas funções e características regulatórias. No entanto, embora o papel dos receptores de serotonina na epilepsia não seja claro, os subtipos 5-HT1A e 5-HT2A podem ser um alvo terapêutico válido através do qual o CBD realizar sua ação antiepiléptica (GHAREDAGHI *et al.*, 2014).

O SEC (sistema endocannabinoide) é um sistema biológico composto por endocanabinoides, que são neurotransmissores retrógrados endógenos baseados em lipídios que se ligam a receptores canabinoides e proteínas receptoras de canabinoides que são expressas em todo o sistema nervoso central dos vertebrados, incluindo o cérebro, e sistema nervoso periférico. A existência dos receptores canabinoides no cérebro foi descoberta em estudos *in vitro* na década de 1980, e a sequência de DNA que codifica um receptor canabinoide acoplado à proteína G no cérebro humano foi identificada e clonada em 1990. Em seguida essas descobertas levaram, em 1993, à descoberta do CB2 (receptor canabinoide tipo 2). Existem locais de ligação ao canabinoide em todo o sistema nervoso central e periférico (MATSUDA *et al.*, 1990).

Os dois receptores mais relevantes para os canabinoides são os receptores CB1 e CB2, que são expressos predominantemente no cérebro e no sistema imunológico, respectivamente. Ambos 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 (MATSUDA *et al.*, 1990).

Além de existir muitos receptores CB2 em algumas áreas do SNC como as regiões pós-sinápticas e na micróglia, eles apresentam forte relação com o sistema imunológico. Essa presença e suas funções são capazes de explicar, em parte, os efeitos dos canabinoides sobre a dor e a inflamação, pois estão associados a regulação da liberação de citocinas imunológicas. Em resposta a eventos prejudiciais, como neuro-inflamação 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 (MATSUDA *et al.*, 1990).

Esse sistema é responsável por regular e equilibrar os sistemas de todos os seres vertebrados, desde de processos fisiológicos a cognitivos, incluindo fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal, atividades do sistema imunológico, apetite, nocicepção, humor, cognição e memória. O THC, o CBD, e outros canabinoides interagem com o SEC por se assemelharem farmacologicamente com canabinoides endógenos, como a anandamida (N-ARAQUIDONILETANOLAMIDA). Os receptores canabinoides estão inseridos na membrana celular, onde são acoplados às proteínas G, denominados, portanto de receptores acoplados à proteína G, possuindo a função primária de realizar a transdução de estímulos extracelulares em sinais intracelulares (PRETZSCH *et al.*, 2019).

Os receptores CB agem inibindo a enzima adenilatociclase, causando uma diminuição na conversão de ATP em AMP cíclico e diminuição da atividade da proteína quinase A., a redução do influxo de cálcio por meio do bloqueio dos canais de Ca^{2+} e K^{+} voltagem-dependentes, acarretando na 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, como o GABA (ácido γ -aminobutírico) ou glutamato, o que evitaria a superexcitação das transmissões neurais interrompendo a atividade epiléptica (PRETZSCH *et al.*, 2019).

Os endocanabinoides não podem ser considerados neurotransmissores clássicos, pois são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. A síntese ocorre nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (SANTOS *et al.*, 2019).

O receptor CB1 é expresso pré-sinápticamente nos interneurônios glutamérgicos e GABAérgicos e atua como um neuromodulador para inibir a liberação de glutamato e GABA. A administração repetida de agonistas desse receptor pode resultar na internalização do receptor e/ou redução na sinalização da proteína do receptor. Através de uma complexa série de processos de sinalização intracelular, a ativação dos receptores CB1 resulta em uma diminuição no influxo de cálcio na fenda sináptica, diminuindo a liberação do transmissor. Além da ativação do CB1, a ativação dos receptores TRPV1 pela anandamida leva à despolarização aumentada das membranas pós-sinápticas. Portanto, a ativação do CB1 e do TRPV1 parece exercer efeitos opostos. Por outro lado, o CBD é também um modulador alostérico positivo em canais de íons dependentes de ligantes, como o GABAA (ELPHICK; EGERTOVÁ, 2001).

O receptor GABAA é responsável por mediar os efeitos do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibidor no cérebro. O receptor fica na membrana dos neurônios em uma sinapse. O GABA é o ligante endógeno que causa a abertura deste receptor, mas ele também é alvo de fármacos como benzodiazepínicos e barbitúricos devido ao seu potencial de remediar crises epilépticas/convulsivas. A ativação de receptores GABAA estabiliza o potencial de repouso, torna mais difícil para os neurotransmissores excitatórios despolarizar o neurônio e gerar um potencial de ação, ou seja, ele é exclusivamente inibitório, reduzindo a atividade do neurônio. O efeito do CBD é mediado em especial pelo receptor GABAA, demonstrando também a importância da sua ação inibitória sobre os receptores NMDA (N-metil D-Aspartato), levando ao bloqueio da excitotoxicidade glutamatérgica (CHAVES, 2008).

Concluindo, é proposto que a *Cannabis* possivelmente exerce seu efeito anticonvulsivante através de um perfil polifarmacológico e modulação simultânea e/ou prevenção da hiperexcitabilidade neuronal. Vários supostos mecanismos de ação do CBD foram discutidos, incluindo efeitos sobre receptores serotoninérgicos, receptores NMDA, regulação de fluxo de Ca^{2+} , aumento da sinalização de adenosina e interação com GABA, não podendo menosprezar as características neuroprotetoras, e até mesmo nootrópicas de certos compostos (DEVINSKY *et al.*, 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve vários estudos nos últimos anos, com intuito de avaliar e identificar o uso da *Cannabis* e do CBD em diferentes patologias do sistema nervoso.

As evidências relatadas indicam que o CBD pode ser uma nova alternativa de tratamento para pacientes com doenças do sistema nervoso, podendo atuar como uma droga multi-alvo. Porém, estudos que confirmam a eficácia do CBD nesses distúrbios ainda são considerados limitados, e os resultados apresentam algumas diferenças.

Assim, ainda há necessidade de novos estudos e pesquisas experimentais que comprovem a segurança e a eficácia do CBD.

Em síntese, este trabalho pretendeu estudar se é possível utilizar fármacos derivados de plantas do gênero *Cannabis* para o tratamento da epilepsia. Foi demonstrado os possíveis mecanismos de ação, onde podemos concluir que é possível, em muitos casos, o tratamento da epilepsia utilizando este fármaco, com uma superior tolerabilidade, segurança, entre outros benefícios. Conclui-se que são necessários mais estudos, e mudanças na legislação nacional vigente para que seja possível a realização desses estudos.

REFERÊNCIAS

BERKOVIC, S.F.; MULLEY, J.C.; SCHEFFER, I.E.; PETROU, S. Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. **Trends Neurosci**, v. 29, n. 7, p. 391-397, jul. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16769131/>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

BOOTH, M. **Cannabis: A History**. St. Martin's Press, 2015.

CATTERALL, W.A. Forty Years of sodium channels: Structure, function, pharmacology, and epilepsy. **Neurochem. Res.** 2017, v. 42, p. 2495–2504.

CHAVES, G. P. **Sistema Canabinóide e seu Possível Papel em Processos de Neuroproteção e Plasticidade**: Estudos in vivo e in vitro. Dissertação (Mestrado em Ciências: Fisiologia Humana) – Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, 2008.

CLARKE, Robert C.; MERLIN, Mark D. **Cannabis: Evolution and Ethnobotany**, 2013.

DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; FRENCH, J.; HILL, C. et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791–802, 2014.

DUNCAN J. S.; SANDER J. W.; SISODIYA, S. M.; WALKER, M. C. Adult epilepsy. **The Lancet**, v. 367, n. 9516, p. 1087–1100, abr. 2006. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(06\)68477-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)68477-8/fulltext)>. Acesso em: 10 mar. 2022.

ELPHICK, M. R.; EGERTOVÁ, M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**. Series B, Biological Sciences, v. 356, n. 1407, p. 381-408, mar. 2001.

EPILEPSY – Key Facts, 09 fev. 2022. **WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>. Acesso em: 02 abr. 2022.

FIEST, K. M.; SAURO, K. M.; WIEBE, S.; PATTEN, S. B.; KWON, C. S.; DYKEMAN, J., et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 88, n. 3, p. 296-303, jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986877/>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

FISHER, R. S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JR., J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia** – International League Against Epilepsy. Blackwell Publishing, Inc, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581409/>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurol.**, v. 18, n. 5, p. 357–375, 2019. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30499-X/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(18)30499-X/fulltext#%20)>. Acesso em: 03 abr. 2022.

GHAREDAGHI, M.H.; SEYEDABADI, M.; GHIA, J.-E.; DEHPOUR, A.R.; RAHIMIAN, R. The role of different serotonin receptor subtypes in seizure susceptibility. **Exp. Brain Res.** 2014, v. 232, p. 347–367.

GONZÁLEZ-GARCÍA, C.; TORRES, I.M.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, R.; CAMPOS-RUIZ, L.; ESPARRAGOZA, L.R.; CORONADO, M.J.; GRANDE, A.G.; GARCÍA-MERINO, A.; LÓPEZ, A.J.S. Mechanisms of action of cannabidiol in adoptively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis. **Exp. Neurol.** 2017.

HUGHES, J. R. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. **Epilepsy Behav.**, v. 15, n. 4, p. 404-12, ago. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632158/>>. Acesso em: 02 abr. 2022.

JILEK-AALL, L. Morbus sacer in Africa: some religious aspects of epilepsy in traditional cultures. **Epilepsia**, v. 40, n. 3, p. 382–386, mar. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10080524/>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

KEYKHOSRAVI, Ehsan; SAEIDI, Masumeh; KIANI, Mohammad Ali. A Brief Overview of Epilepsy with Emphasis on Children. **Int J Pediatr**, v. 7, n. 11, nov. 2019. Disponível em: <https://ijp.mums.ac.ir/article_14262_8bbafa79fc21820f76f225d525f05a63.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2022.

Li H. L., Lin H. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Econ Bot**, v. 28, n.4, p. 437-447, 1974.

LIMA, J. M. L. Epilepsia - A abordagem clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 291–8, 2005. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10141>. Acesso em: 13 abr. 2022.

LÖSCHER, W.; POTSCHKA, H.; SISODIYA, S. M.; VEZZANI, A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. **Pharmacological reviews**, v. 72, n. 3, p. 606-638, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

LOWENSTEIN, D. H. Seizures and Epilepsy. *In*: JAMESON, J.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. (Eds.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 20. ed. McGraw Hill, 2018.

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. **Rev. Virtual Quim.**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <<http://rvq.sbq.org.br>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C.; BONNER, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, p. 561-564, ago. 1990. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/346561a0>. Acesso em: 20 maio 2022.

Nações Unidas, **Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961**, 1975. Disponível em: < <https://treaties.un.org/Pages>>. Acesso em: 09 de maio 2021.

NEWTON, C. R.; GARCIA, H. H. Epilepsy in poor regions of the world. **Lancet**, v. 380, n. 9848, p. 1193–201, set. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021288/>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

PRETZSCH, C. M.; FREYBERG, J.; VOINESCU, B. et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems: a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacol**, v. 44, p. 1398-1405, 2019. <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0333-8>. Acesso em: 20 maio 2022.

PubChem – Compound Summary for CID 2977, delta-8-Tetrahydrocannabinol. **National Center for Biotechnology Information**, 2022. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/delta-8-Tetrahydrocannabinol>. Acesso em: 22 maio 2022.

PubChem – Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol. **National Center for Biotechnology Information**, 2022. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>. Acesso em: 22 maio 2022.

RESOLUÇÃO 2113/2014. **Conselho Federal de Medicina**. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/canabidiol/index.php>>. Acesso em: 10 mar. 2022.

RIBEIRO, José António Curra. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Mestrado, Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2022.

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.

SHAKKOTTAI, Vikram G.; LOMEN-HOERTH, Catherine. Nervous System Disorders. cap. 7. *In*: HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. (Eds.). **Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine**. 8. ed. McGraw-Hill Medical, 2019

THURMAN, D. J.; BEGHI, E.; BEGLEY, C. E.; BERG, A.T.; BUCHHALTER, JR., DING, D. *et al*. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 7, p. 2-26, set. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21899536/>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

THURMAN, D. J.; LOGROSCINO, G.; BEGHI, E.; HAUSER, W. A.; HESDORFFER, D. C.; NEWTON, C. R. *et al*.; Epidemiology Commission of the International League

Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 58, n. 1, p. 17–26, jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888514/>>. Acesso em: 03 abr. 2022.

TOUWN M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **J. Psychoactive Drugs**, v. 13, n. 1, p. 23-34, 1981.

VALLÉE, A.; LECARPENTIER, Y.; GUILLEVIN, R.; VALLÉE, J.-N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Acta Biochim. Et Biophys**, 2017, v. 49, n. 10, p. 853-866.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006.