



Faculdade Integrado INESUL

INSTITUTO DE ENSINO SUPERIOR DE LONDRINA

Credenciado pela Portaria do MEC de nº 2.742 de 12.12.01

FERNANDO RAFAEL TIMM
RICARDO FREDERICO BLUM

OS EFEITOS BENÉFICOS DO CANABIDIOL NA ESTABILIZAÇÃO DE CRISES DE EPILEPSIA

Londrina
2020

FERNANDO RAFAEL TIMM
RICARDO FREDERICO BLUM

**OS EFEITOS BENÉFICOS DO CANABIDIOL NA
ESTABILIZAÇÃO DE CRISES DE EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Ensino Superior
de Londrina – INESUL, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia .

Orientador Prof. Dr. Fernando Pinheiro de
Souza Neto.

Londrina
2020

FERNANDO RAFAEL TIMM
RICARDO FREDERICO BLUM

OS EFEITOS BENÉFICOS DO CANABIDIOL NA ESTABILIZAÇÃO DE CRISES DE EPILEPSIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Ensino Superior
de Londrina – INESUL, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia .

Orientador (a): Dr. Fernando Pinheiro de
Souza Neto.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador(a)
Prof. Titulação Nome Completo

Componente da Banca:
Prof. Titulação Nome Completo

Componente da Banca:
Prof. Titulação Nome Completo

Londrina, ____ de _____ de ____.

Dedico este trabalho: Ao meu pai e a minha mãe

Ao Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL desde a equipe de limpeza, segurança, coordenadores, docentes e toda equipe que de alguma forma direta ou indireta tenha colaborado que um sonho se se realiza.

À minha esposa e filho que são luz na minha vida fonte de toda inspiração.

A minha família, pois o sonho de toda mãe é ver um filho se graduando e poder exercer sua profissão para conquistar seus objetivos.

Aos amigos próximos que sempre incentivaram com frases de apoio e dando força para continuar.

Aos que nos chamaram de loucos, por encarar uma jornada de cinco anos com a incerteza de que iria dar tudo certo.

Dedicamos esta vitória!

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Ao coordenador Francis Obara e professores, que durante esses cinco anos nos acompanharam pontualmente, dando todo auxílio necessário para a elaboração do projeto.

Ao meu orientador Dr. Fernando Pinheiro de Souza Neto pela paciência e persistência, nos ajudando em cada etapa deste trabalho.

Aos nossos familiares e amigos que nos apoiaram nesta etapa.

Aos colegas da turma por me passar conteúdos perdidos nos dias que estive ausente, pelos trabalhos em grupo um ajudando o outro e conquistando juntos.

Minha eterna gratidão!

Agradecemos primeiramente a Deus por ter me dado saúde, força e paciência durante esses cinco anos.

Agradeço a minha esposa e filho

Ao nossos pais pelo incentivo em permanecer nos estudos, garantindo o melhor para o nosso futuro.

Aos colegas feitos durante essa caminhada, que mesmo com as diferenças procuravam ajudar uns aos outros e aos amigos em particular que se disponibilizaram a nos ajudar nessa formação.

A todos os professores pelos ensinamentos e dedicação.

Ao coordenador Francis Obara e professores, que durante esses cinco anos nos acompanharam pontualmente, dando todo auxílio necessário para a elaboração do projeto.

Ao nosso orientador Dr. Fernando Pinheiro de Souza Neto que mesmo com as modificações da instituição permaneceu nos orientandos para a conclusão deste trabalho.

RICARDO FREDERICO BLUM

*Minha graça Ihe é suficiente, pois,
Onde existe fraqueza,
Meu poder é revelado de modo mais completo”.*

2 Coríntios 12:9

TIMM, FERNANDO RAFAEL; BLUM, RICARDO FREDERICO. **OS EFEITOS BENÉFICOS DO CANABIDIOL NA ESTABILIZAÇÃO DE CRISES DE EPILEPSIA.**

2020. numero de páginas f. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL, Londrina. 2020.

RESUMO

O presente trabalho visa contribuir com a discussão existente no uso do canabidiol para o tratamento de epilepsia, embora tenha inúmeros fármacos específicos para o tratamento, alguns casos de epilepsia refratária tendem em não apresentar de forma eficiente o efeito desejado. O objetivo desse trabalho é analisar como o efeito do canabidiol, tem se demonstrado de forma eficiente como tratamento complementar e com menos efeitos colaterais para pacientes com crises convulsivas provocada pela epilepsia, agindo de forma distinta dos fármacos já existente. Como metodologia, a pesquisa se deu em uma revisão da literatura de caráter descritiva com procedimento técnico e metodológico a apreciação teve uma abordagem qualitativa. Para tanto, o descobrimento dos canabinoides e de como do nosso sistema endocanabinoide tem se demonstrado uma opção farmacológica, com novos alvos terapêuticos, para diversas enfermidades.

Palavras-Chaves: Δ 9-Tetrahydrocannabinol; Cannabinoides; Epilepsia; Cannabis Sativa; Sistema Endocanabinoide; Canabidiol; Epilepsia refratária

FIGURAS

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2.	OBJETIVOS	8
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	8
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3.	METODOLOGIA.....	8
4.	EPILEPSIA	9
5.	ANÁLISE DOS CANABINOIDES E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	10
6.	CANABIDIOL CBD E SEU EFEITO ANTICONVUSANTE.....	12
7.	MEDICAMENTOS A BASE DO CANABIDIOL IMPORTADOS PARA O BRASIL.....	17
8.	CONCLUSÃO.....	20
9.	REFERÊNCIA	21

1. INTRODUÇÃO

Uma das drogas mais conhecida e consumida em todo o mundo, pelas mais diversas sociedades ao longo de décadas, a cannabis sativa ou mais conhecida no Brasil como maconha vem sendo destaque no presente momento. Sendo considerada em vários países como uma droga ilegal, porém com uma determinada molécula específica o Canabidiol, dentre várias outras se demonstra eficaz para o tratamento de epilepsia, crises convulsivas e epilepsia refratárias (GURGEL et al., 2019).

Segundo site Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal AMA+ME, um dos primeiros relatos registrado sobre a maconha datada por volta de 2737 a.c. pelo imperador ShenNeng da China. Tais registros se dão pelo seu uso medicinais, no qual se receitava chá da cannabis para promover o tratamento para gota, reumatismo, malária e memória fraca (AMA+ME, 2019).

O nome científico da maconha, no Brasil é Cannabis sativa, do latim, significa cânhamo, no qual se denomina o gênero da família da planta (GONTIÈS; DE ARAÚJO, 2003). Em 1971, no governo Nixon, presidente dos Estados Unidos, começaram a ser aplicadas políticas bem rígidas combatendo o consumo, comércio e produção de drogas em geral. Resultando posteriormente ações da mesma rigidez ao nível internacional, ao programa de combate às drogas (MARCOMINI, 2015). O que veio durante a vários anos, porém pesquisas sobre uso da cannabis sativa foram realizadas de forma controlada ao longo dos anos, tendo em vista do desconhecido sobre as suas propriedades (CRIPPA et al., 2005).

Uma delas se dá em 1960, no qual um cientista israelense, proporcionou o isolamento de um dos componentes mais conhecido da cannabis sativa, que recebeu a maior atenção inicialmente, o delta 9-tetraidrocanabidiol (Δ^9 -THC), devido ao efeito psicoativo. Além de vários outros componentes foram encontrados como o Canabidiol (CBD), sendo um composto não psicotrópico da cannabis sativa (MATOS et al, 2017). Despertando o interesse no meio acadêmico em tratar pela defesa da não total proibição, para que houvesse mais estudos sobre a cannabis, em vista do grande potencial e das grandes descobertas do canabidiol poderia promover à saúde (GURGEL et al., 2019).

Podendo destacar como umas das possibilidades de uso do canabidiol, como analgésico e para problemas relacionados ao sono, transtornos de ansiedade,

estabilização das náuseas provocadas pela quimioterapia além de se demonstrar eficaz na redução de sintomas de esclerose múltipla, bem como crises de convulsões epiléticas por conta de sua ação principal direto no sistema neurológica (BASÍLIO; FERREIRO, 2019).

Fazendo com que alguns países começassem a liberar o uso de forma recreativa como no Canadá, no qual possibilita comprar, desde que seja legal, como óleo ou em sementes, para ser usado nos alimentos e bebidas com base da cannabis. Já no Uruguai, com permissão de compra de 10 gramas por semana, cabendo autorização para consumo, bem como o cultivo, desde de que comprove ser uruguaio ou que tenha residência aprovada no país. Nos Estados Unidos, a liberação se dá de forma parcial, dando opção aos estados a decisão, porém é válido ressaltar que a capital Washington DC é liberado, já em 29 estados têm somente a liberação pra fins medicinais. (SÍRTOLI; SCHAEGLER, 2019).

Já em Israel, e Argentina realizo se a legalização para o uso da medicação voltado para epilepsia (ZAGANELLI; CORREIA, 2018). Países como Holanda, México Colômbia, Austrália, Chile se encontra também em situação parcial sobre a cannabis sativa (SÍRTOLI; SCHAEGLER, 2019).

Com o uso da cannabis medicinal em vários países, o canabidiol tem se destacando especialmente no tratamento de epilepsia, embora exista vários medicamentos para o tratamento, alguns casos específicos na população (BRASÍLIO; FERREIRO, 2019). São portadores de crises convulsivas refratárias como síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut (MATOS et al., 2017).

Ou seja, não corresponde de forma desejada aos medicamentos tradicionais, embora haja também recursos cirúrgicos, o canabidiol apresenta um destaque no controle nos portadores de epilepsia refratária, tornando uma opção de uso em questão de fármaco (BASÍLIO; FERREIRO, 2019).

Entende-se, então, os motivos apresentados sobre sua proibição até sua retomada em se torna legal e se tornando um grande interesse para vários países, principalmente em analisar os fatores dos quais o canabidiol pode beneficia no tratamento de epilepsia, uma vez que há indicativos de uma relação de que o seu uso poderá minimizar as crises epiléticas. Dessa forma, o estudo abordará em descrever em como se dá os efeitos benéficos pelo uso do canabidiol em pacientes que tem epilepsia no qual, promove estabilização das crises.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

O estudo tem como objetivo estudar um dos princípios ativos da cannabis, que é canabidiol, no tratamento de crises convulsiva provocada pela epilepsia

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar os canabinoides;
- Descrever o canabidiol;
- Apresentar os mecanismos de ação do canabidiol na epilepsia.

3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura exploratório-descritiva com procedimento técnico e metodológico a apreciação teve uma abordagem qualitativa. Foram utilizadas como fontes as bases de dados eletrônicas Google Scholar, SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Foram utilizados como palavras-chave: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol; Canabinoides; Epilepsia; Cannabis Sativa; Sistema Endocanabinoide; Canabiodiol; Epilepsia refratária. Conforme os seguintes critérios de inclusão de artigos empírico e publicado em português e inglês.

4. EPILEPSIA

Sendo a Crise Epilepsia (CE), considerada uma síndrome, que tem como sintomas crises epiléticas no qual leva a ter descargas elétricas excessivas e sincrônicas (COSTA; BRANDÃO; SEGUNDO, 2020). Podendo ocorrer de forma espontânea, recorrente e acompanhada de consequências neurobiológicas, afetando a parte cognitiva, além de promover prejuízos nas áreas sociais (FERNANDES, 2013).

O paciente, sem perceber por um momento pode apresentar uma ausência como se tivesse desligado e brevemente a um retorno ao estado normal. Podendo apresentar crises parciais simples como, distorção na percepção ou até mesmo determinados movimentos descontrolados de uma parte do corpo. Seguido de medo repentino, um desconforto no estômago, podendo ver ou ouvir de maneira diferente. É válido ressaltar que quando há uma perda da consciência, a crise é considerada parcial complexa, no qual após a crises tende a sentir-se confuso e apresentar déficits de memória. E nas crises tônico-clônicas, primeiramente tende há perde a consciência, o que ocasiona sua queda apresentando rigidez no corpo seguido de tremedeiras no qual se contraem (LBE, 2020).

Isso fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019), liberasse dados, dando uma estimativa de que no mundo todo cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de epilepsia, tornando a síndrome como um dos distúrbios neurológicos mais comuns no mundo.

Sem ter uma cura definitiva, o tratamento da epilepsia é pode ser feito de forma farmacológica, para se levar a vida de forma normal e controlada, através do uso de anticonvulsivos, tais como, Fenitoína e Topiramato, entretanto, somente 70% dos casos conseguem obter o benefício do medicamento, já os outros 30%, os medicamentos não agem devidamente de forma desejada (BASILIO; FERREIRO, 2019).

É válido ressaltar, que os primeiros fármacos utilizados foram o brometo de potássio no ano de 1857, após vários anos, foi sintetizado o fenobarbital em 1912, e no ano de 1978, novos medicamentos começaram aparecer como o fenitoína, primidona, etossuximida, diazepam, clonazepam, clobazam e ácido valpróico (OLIVEIRA; LIMA, 2016). Entretanto um terço da população que tem epilepsia

refratária, tende a ter resistência ao fármaco utilizados eventualmente nos tratamentos convencionais (MEDEIROS et al., 2020).

Considerados farmacorresistentes, como os portadores das síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut, no qual tende apresentar formas graves de epilepsia e com diferentes tipos de convulsões com altas taxas de recorrências com possíveis danos cerebrais no quadro clínico (MATOS et al., 2017).

Demonstrando a necessidade em desenvolver novos fármacos anticonvulsivantes eficazes, para esses 10% de pessoas com epilepsia não responsivas aos tratamentos usuais, que proporcionem melhores respostas no tratamento de forma segura e eficiente (CARVALHO et al., 2017).

Diante disso, pesquisas relacionadas a cannabis sativa, tem se demonstraram eficientes com a utilização de um composto extraído através da planta, que é o canabidiol, no qual apresenta indicativos de ótimos resultados na redução de crises convulsivas e melhora no estado de sono, além de não apresentar nenhum efeito nocivo relacionado com psicotrópicos (SANTOS; SCHERF; CARVALHO, 2019).

Além disso, os fármacos utilizados de primeira escolha, ou seja, os tradicionais tendem a ter muitos efeitos colaterais (MEDEIROS et al., 2020). Exemplo desses efeitos é o fenitoína, que apresenta alguns efeitos colaterais tais como, sedação, ataxia, além de apresentar tanto hiperplasia gengival e hirsutismo por conta da proliferação de fibroblastos e também linfadenopatia e rash cutâneo (COSTA; BRANDÃO; SEGUNDO, 2029). Já os efeitos relacionados ao topiramato apresentados, se dá pela sonolência, fadiga, além de apresentar uma dificuldade em se concentrar, com tonturas, náuseas e vômitos, perda de peso recorrentes, bem como, parestesia e depressão (MORENO et al., 2004).

5. ANÁLISE DOS CANABINOIDES E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Os canabinoides compõe uma classe de compostos químicos heterogêneos ativos, produzidos pela cannabis sativa, em que desempenha ações farmacológicas interagindo com o sistema endocanabinoide (CARVALHO et al., 2017). Ao analisar o resíduo da planta, é possível encontrar mais de 100 componentes, sendo que aproximadamente 60 deles são componentes canabinóides (MATOS et al., 2017).

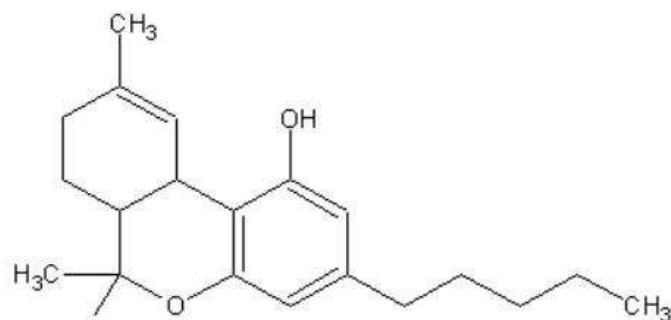
Porém, foi na década de 60, onde a principal composição química foi identificada, e bem conhecida entre os canabinóides o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), por ter efeitos psicotrópicos (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Podendo o tetraidrocanabinol promover garganta e a boca secas, sentir palpitações, efeitos de tranquilidade além de alterações nas funções motoras, redução na comunicação verbal bem como perda da noção do tempo além de se sentir desorientado (LIMA, 2009).

Com capacidade de agir no córtex pré-frontal medial, no efluxo pré-sináptico da dopamina (CRIPPA et al., 2005). Através da ligação de determinados receptores bem específicos agindo nos CB1 (receptor canabinoide tipo 1) e CB2 (receptor canabinoide tipo 2), localizados no sistema nervoso central (SANTOS; SCHERF; CARVALHO, 2019).

Embora apresente o efeito psicotrópico, o Δ^9 -tetraidrocanabinol, inúmeras pesquisas estão sendo realizadas para o seu uso medicinal, em tratamento aos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), aplicado para o aumento e no controle da fome, bem como no tratamento da redução do vômito em pacientes que fazem tratamento com quimioterapia (BASILIO; FERREIRO, 2019).

Estrutura do Δ^9 -tetraidrocanabinol



FONTE: CAMARGO, 2008

No início dos anos 90 se dava a descoberta do sistema endocanabinoide, o que possibilitava o descobrimento dos mecanismos neuronais subjacentes aos efeitos psicoativos relacionados ao Δ^9 -tetraidrocanabinol na cannabis (ROSENBERG et al., 2015). Permitindo assim identificar os receptores que são responsáveis pela ativação do tetraidrocanabinol e seus análogos e também os receptores canabinóides (FONSECA et al., 2013).

O sistema endocanabinoide tem como função regular diretamente o sistema nervoso central bem como o sistema imunológico, através dos receptores CB1 (receptor canabinoide tipo 1) e CB2 (receptor canabinoide tipo 2) (CARVALHO et al., 2017).

Sendo o CB1, no qual pode se encontrar no sistema nervoso central, basicamente aonde se localiza os neurônios inibitórios gabaérgicos e também nos neurônios excitatórios glutamatérgicos, ambos os dois se apresentam conjuntamente na membrana pré-sináptica destas células (SANTOS; SCHERF; CARVALHO, 2019), além de determinados órgãos e tecidos (SILVA; SARAIVA, 2019).

O CB2, apresenta-se nas células imunes, no baço e nas amígdalas, promovendo a liberação de citocinas, funções essas responsáveis pela regulação e inflamação do sistema imunológico (SILVA; SARAIVA, 2019).

É válido destacar que, ambos CB1 e CB2 se encontram acoplados a proteína G, porém quando aumenta atividade, começa a ter o impedimento de entrada do adenilatociclase, que como consequência promove a redução dos níveis AMP cíclico e suspensão dos canais de cálcio (MATOS et al., 2017).

Além disso, as proteínas tipo G são pertencentes há uma família de proteínas de membrana, no qual acabam se encontrando acopladas a sistemas efetores, no qual, elas tendem a se unir à guanosina difosfato (GDP) e ao guanosina trifosfato (GTP), além de ser compostas por três subunidades conhecidas como alfa (α), beta (β) e gama (γ) (RIBEIRO, 2014).

Diante disso, tais descobertas, se deu através de um processo de isolamento de ligantes, endógenos 2-araquidonilglicerol e anandamida, tendo como consequência as descobertas da capacidade do sistema endocanabinóides, pela sua funcionalidade de regular alguns processos, tanto patofisiológico referente aos transtornos psiquiátricos quanto fisiológicos (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

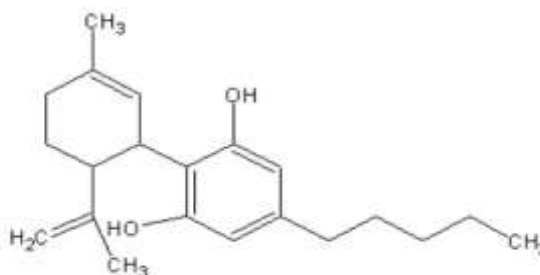
6. CANABIDIOL CBD E SEU EFEITO ANTICONVUSANTE

Por volta de 1940, ocorria o isolamento do composto canabidiol, entretanto foi em 1963, que se teve sua análise mais aprofundado e seu descobrimento de sua estrutura química (MATOS et al., 2017). Embora tenha uma certa semelhança ao Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) na sua estrutural química, duas moléculas foram o

suficiente para diferenciar de forma significativa tanto em relação a sua farmacologia quanto de sua função (ROSENBERG et al., 2015).

Além de ser um dos principais fitocanabinóides descobertos e presente na cannabis, foram possíveis verificar que o canabidiol pode conter aproximadamente 40% do seu extrato presente na planta (REDDY; GOLUB, 2016). Com seu grande potencial farmacológico, em inúmeras aplicações tanto, antipsicótico, ansiolítica, anti-tumorais, antiepiléticos, neuroprotetor, além de apresentar mais duas propriedades interessantes, como anti-inflamatórias e anti-tumorais (SANTOS; SCHERF; CARVALHO, 2019).

Estrutura do Canabidiol



FONTE: CAMARGO, 2008

Além de não apresentar nenhum efeito psicoativos, o seu concentrado proporciona o controle de convulsões refratárias, pois sua ação é realizado em determinadas áreas do cérebro, no qual, abrange alvos neuronais e não neuronais, entretanto ainda se desconhece tais ações que o proporciona (REDDY, GOLUB, 2016).

O cannabidiol tem se apresentando, com baixa afinidade para os receptores endocanabinóides no caso, canabinoide I (CB1), bem como ao canabinoide II (CB2) e realiza suas funções de ação, interagindo com outros alvos moleculares (SILVESTRO et. al., 2019).

Ou seja, tem a capacidade de neutralizar de forma controlada e de ativar os receptores (GONTIJO et al., 2016), alvos que agem no canal de íons, em que o canabidiol se mostra com maior afinidade, como Vanilóide Potencial Receptor Transiente (TRPV), é válido ressaltar que TRPV1 é considerado um canal não seletivo

em que se apresenta com alta permeabilidade ao Ca^{2+} , o que é compreendido na modulação de convulsões (SILVESTRO et al., 2019).

E recaptação específicos de neurotransmissores como o glutamato (FONSECA, et al., 2019), quando ativado promovendo a liberação, e tem como consequência aumento do Ca^{2+} na excitabilidade neuronal (SILVESTRO et al., 2019) e a adenosina (FONSECA, et al., 2019).

Promovendo assim, efeitos similares ao do ansiolítico entre o receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} (GONTIJO et al., 2016). E 5-HT_{2A}, com a função de despolarização ou hiperpolarizar os neurônios, podendo assim, alterar a condutância, além de promover concentração iônica dentro das células (FONSECA et al., 2019). Seja, na atuação do receptor CB₁, inibindo a transmissão sináptica por bloqueio dos canais tanto de cálcio quanto de potássio (KRUSE et al., 2015).

Assim, tais funções anticonvulsivas ocorrem diretamente no neuroprotetores e nas partes responsáveis na ação do estresse e proporcionando o equilíbrio tanto na inibição ou excitação do neurônio (BRAGATTI, 2015). **REFORMULAR, NÃO ESTÁ CLARO “...OCORREM DIRETAMENTE NO NEUROPROTETORES E NAS PARTES...”**

Demonstrando que canabidiol apresenta de alguma forma propriedades anticonvulsivante capazes de reduzir as crises epiléticas consideradas farmacorresistentes, além de promover os efeitos que possa beneficiar para não ser irreversível aos danos cerebrais aos pacientes (MATOS et al., 2017).

É válido ressaltar, que Associação Brasileira de Epilepsia - ABE, 2017, indicou que ainda há poucos relatos e estudos satisfatórios sobre cannabidiol e que mais estudos devem ser realizados com um público maior. Ainda assim a Associação Brasileira de Epilepsia, destaca sobre um estudo que foram realizados no Estados Unidos para testes para um medicamento a base do canabidiol para epilepsias refratárias para crianças (ABE, 2017).

Tal procedimento envolveu vinte e sete crianças por 12 semanas na pesquisa, em que, nove possuía síndrome de Dravet, as demais crianças apresentavam outros tipos de epilepsia refratárias. De início foram iniciando e observados por pelos menos 4 semanas com medicamentos que já estavam fazendo uso anteriormente. Após esse período foram utilizados de 5 a 20 mg/kg/ de canabidiol, por dia, por doze semanas em combinação com a medicação que já utilizada. Os resultados apresentados da pesquisa, se deu na redução média de 44% **DAS CRISES CONVULSIVAS**. Além

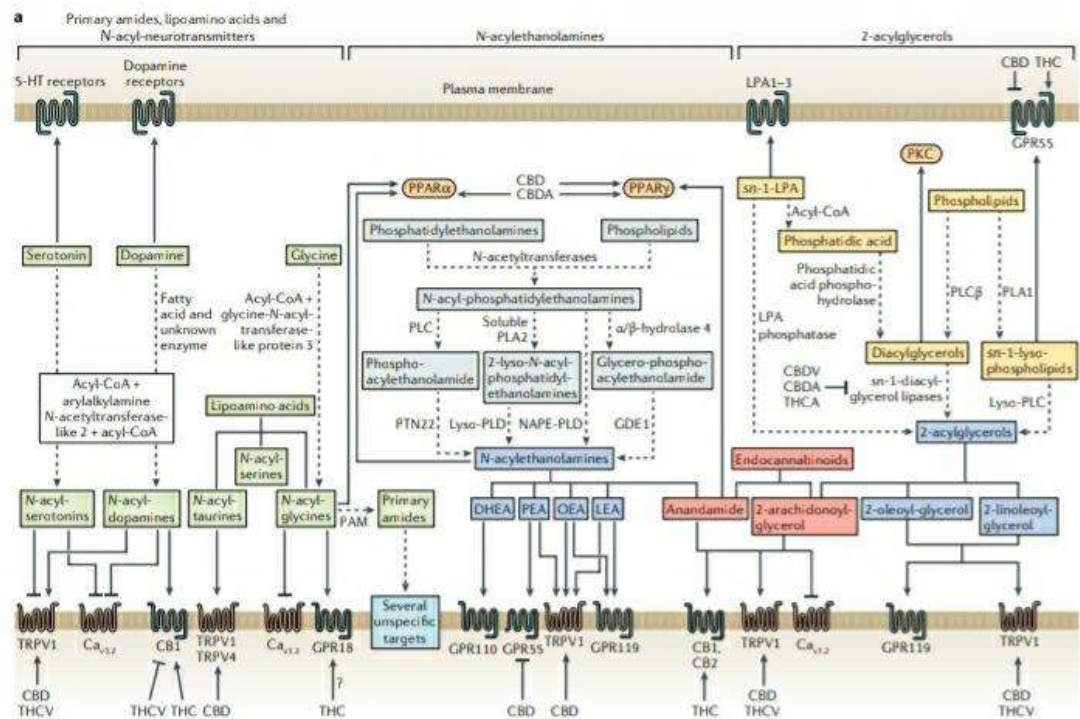
disso, 70%, das crises foram reduzidas em 41% dos pacientes, foram verificados que 15% ficaram livres das crises. Os pacientes com síndrome de Dravet, a redução média de crises foi em torno de 52% (MATOS et al., 2017).

Em outro estudo realizado e publicado pelo New England Journal of Medicine em maio de 2017, conduzido por Orrin Devinsky, J. Helen Cross, Linda Laux, Eric Marsh, Ian Miller, Rima Nabhout, Ingrid E. Scheffer, Elizabeth A. Thiele. Contou com 120 crianças e adolescentes entre 2 a 18 anos com síndrome de Dravet. No qual crianças nascem com um problema genético raro, provocado por uma mutação no gene SCN1A, conhecida como encefalopatia epiléptica, em que tende a apresentar convulsões de difícil controle e resistentes a medicamentos. Onde foram realizados por 14 semanas. A dose usada na pesquisa foi de uso oral, um comitê independente de monitoramento de dados e segurança, revisou quantidade de dose exata para se utilizar. Foram utilizados três dose de canabidiol de 5, 10 e 20mg/kg, para se chegar à dose máxima para segurança e prevenção de efeitos colaterais que poderia trazer riscos à saúde.

Foram utilizados juntamente com placebo e se manteve o uso dos medicamentos anteriores habituais de cada participante. O uso do canabidiol apresentou ao longo da semana uma diminuição de 12,4 para 5,9 das crises convulsivas. Já os resultados apresentando com o placebo foram de 14,9 para somente 14,1.

A pesquisa apontou quem teve redução de 50% das crises convulsivas, em destaque foram para os que utilizou canabidiol tendo 43% dos participantes. Já pelo placebo foram 27%. Sobre os efeitos adversos causados pelo canabidiol, em comparação ao grupo do placebo, os que apresentaram sintomas foram o grupo do canabidiol como: diarreia, vômito, fadiga, febre, sonolência além de resultados anormais nos exames laboratoriais nas funções hepática.

Entretanto na pesquisa, os resultados avaliados no primeiro mês as crises convulsivas reduziram de 12,4 para 5,0 no grupo que utilizou o canabidiol e 14,9 para 13,0 no grupo que utilizou o placebo. Podendo concluir que, embora o canabidiol tenha apresentado bons resultados para reduzir as crises entre crianças e adolescentes, ainda necessitasse de mais pesquisa para verificar seu uso ao longo prazo e analisar melhor os dados sobre dosagem corretas para se utilizar do canabidilol.



Fonte: CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2019

Pode-se observar na Figura 3 que no sistema endocanabinóides, o CBD, canabidiol, CBD e o ácido canabidiólico, CBDA se encontra no topo agindo como receptores específico. Dois endocanabinóides anandamida e 2-araquidonoilglicerol localizados nas caixas em vermelho, são repetidamente seguidos por seus congêneres, no caso os N-aciletanolaminas e os 2-acilgliceróis representados nas caixas azuis escuras. Os congêneres partilham de vias biossintéticas e enzimas com os endocanabinóides representados pelo azul claro para N-aciletanolaminas e amarelo para 2-acilgliceróis, e modular alvos outros do que o receptor de canabinoide 1 (CB1) e o receptor de canabinoide 2 (CB2), como transiente receptor potencial canal catiônico subfamília V membro 1 (TRPV1), peroxissomo receptor- α nuclear ativado por proliferador (PPAR α) e PPAR γ , Ca²⁺ tipo T (Cav3.2) canais, e receptores órfãos acoplados à proteína G, demonstrado na figura como GPR18, GPR55, GPR110 e GPR119. Os precursores biossintéticos de 2-acilgliceróis têm os seus próprios alvos, que no caso são proteínas quinase C (PKC), GPR55 e receptores de ácido lisofosfatídico 1-3 (LPA1-3). Outras amidas de ácidos graxos de cadeia longa, como amidas primárias, lipoaminoácidos e alguns N-acil-neurotransmissores também foram

identificados como elementos do endocanabinóide expandido sistema com alvos promíscuos, enquanto nenhum receptor para N-acil-serinas foi identificado. Existem vias biossintéticas distintas para diferentes lipoaminoácidos e também no Neurotransmissores N-acil localizados nas caixas verdes claras. Nas caixas arredondadas em laranja são os alvos intracelulares (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2019).

7. MEDICAMENTOS A BASE DO CANABIDIOL IMPORTADOS PARA O BRASIL

Com as mudanças relacionadas a obtenção do canabidiol a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estipulou determinadas regras para que a importação seja realizada de acordo com a resolução RDC 17/2015 (ANVISA, 2016).

O que fez com que em 2017, fosse permitido a entrada de forma legal do medicamento com base do canabidiol e tetracannabinol, mediante de estudos em ensaios clínico, que foram passadas para liberação do registro do primeiro medicamento, o Mevatyl conhecido internacionalmente e sendo comercializado como Sativex (CARDOSO, 2019). Podendo conter até 27 mg/ml de tetraidrocanabinol mais 25 mg/ml de canabidiol em formato de spray, e sua solicitação se deu pela empresa farmacêutica Beaufour Ipsen Ltda, no dia 28 de novembro de 2014, com indicação para ser usado em casos de esclerose múltipla, para tratar espasticidade tanto moderada quanto sua forma grave (ANVISA, 2017).

Entretanto segundo o site da ANVISA o medicamento Mevatyl, não pode ser utilizado para o tratamento de epilepsia, por conter tetraidrocanabinol, o que pode agravar as crises, além disso, é deixando uma recomendação de que crianças e adolescentes menores de 18 anos não poderá fazer uso uma vez que não existe dados que assegure eficácia sobre essas faixa etária (ANVISA, 2017).

Medicamento Mevatyl



Do site: < <https://portaldozacarias.com.br/site/noticia/primeiro-remadio-a-base-de-maconha-aprovado-no-brasil-chega-ao-mercado-com-preaos-altos/>> Acessado dia: 20 set 2020.

Outros medicamentos estão aprovados para importação conforme a lista da ANVISA (2017), entretanto no próprio site não tem a descrição dos outros medicamentos aprovados, somente do Mevaty.

Porém no site da, Associação de Apoio à Pesquisa e a Pacientes de Cannabis Medicinal (APEPI), que tem com o objetivo buscar a regulamentação da produção nacional da cannabis para seu uso medicinal no Brasil, no qual tem pautado o interesse em pesquisa clínica do uso medicinal da planta bem como disseminação de informações para pacientes sobre o uso medicinal da cannabis. Além de trazer em seu site informações dos medicamentos aprovados pela Anvisa como endereço do fabricante, o país de origem e informações se o produto em questão é encontrado como em comprimido, spray ou óleo.

É válido ressaltar que a (APEPI), deixa claro no site, que a intenção é somente de facilitar o acesso à informação para o paciente quanto para o médico, além de deixar claro que a compra só poderá se for autorizada pela ANVISA, de acordo com seus protocolos.

Além disso, o cadastro deve conter algumas etapas que estão disponíveis no site como, consultas com prescrição médica, cadastro perante a ANVISA, análise do pedido do requerimento, autorização permissão dada pela ANVISA, a aquisição do produto requerido pela agência e liberação pós fiscalização do produto importado pela ANVISA (ANVISA, 2020).

Agora uma lista dos medicamentos aprovados para importação conforme ANVISA (2017):

~~CIBDEX HEMP CBD COMPLEX da empresa HEMPMEDSPX:~~

~~O medicamento pode ser encontrado no formato de óleo e também em cápsulas, sua composição não tem informação e nem indicação.~~

~~CBD da empresa Elixinol:~~

~~O site da daily CBC não dá especificações sobre o CBD da Elixinol, porém ela indica o seu uso para alívio de sintomas físicos, psicológicos ou fisiológicos mais graves.~~

~~<https://dailycbd.com/pt-br/produto/extrato-rico-em-cbd-elixinol/?amp> **RETIRAR**~~

~~HEMP BLEND da empresa BLUEBIRD BOTANICALS:~~

~~O medicamento pode ser encontrado no formato de óleo com 2000mg e, sua composição contém canabidiol de 8,33mg/ml. No site da bluebird, ele não deixa claro para que o produto é indicado, mas restam que é para finalidades é voltada para regimes alimentares. Ou seja, como complemento alimentar.~~

~~<https://bluebirdbotanicals.com/pages/about-us> — **RETIRAR TODOS OS MEDICAMENTOS QUE NÃO ESTÃO CLAROS QUANTO A SUA CONCENTRAÇÃO E INDICAÇÃO DE USO.**~~

REAL SCIENTIFIC HEMPB Oil (RSHO) CBD da empresa HEMPMEDSPX:

O medicamento pode ser encontrado 3g, 10g e 1000mg (liquido). sua composição de 3g e 10 g contém 14 a 25% de canabidiol o de 1000mg contém 1000mg de canabidiol. Segundo o site é indicado para ser usado como **SUPLEMENTO** ~~suprimento~~ legal como fonte de ácidos graxos ômega, vitaminas, aminoácidos, clorofila e terpenos.

~~<https://www.medicalmarijuanainc.com/shop/real-scientific-hemp-oil#full-description>~~

REVIVIDLLC HEMP TINCTURE da empresa REVIVID:

O medicamento pode ser encontrado com 500- 3000mg (22:1 CBD/THC) e 25-60ml (Gotas), sua composição 22:1 Canabidiol/THC. Segundo site a empresa tem uma filial no Brasil, e sua indicação se dá para reduzir a inflamação, aliviar a dor, melhorar os ciclos de sono, reduzir o stress e a ansiedade.

~~<https://revividbrasil.com/>~~

ENDOCA HEMP Oil da empresa ENDOCA:

O medicamento pode ser encontrado com 300- 3000mg, sua composição é de canabidiol. Segundo o site da encoca seu produto é indicado se dá para reduzir dores na articulação, aliviar a dor, ansiedade, digestão.

~~<https://www.endoca.com/cbd-products/cbd-oil#>~~

MARY'S Elite CBD REMEDY OIL da empresa MARY'S NUTRITIONALS:

O medicamento pode ser encontrado com (55:1 CBD/THC) 3000 mg/60 ml, sua composição é de, 55:1 canabidiol/THC. No site, não é indicado, para pele, ou seja, para cuidados da pele e para tinturas para pet e como cápsulas complementar.

<https://marysnutritionals.com/full-spectrum-hemp-extract-expla>

~~CBDRX CBDOIL da empresa CBDRX:~~

~~O medicamento pode ser encontrado com 10-50mg em cápsula, sua composição é de canabidiol 10-50mg.~~

Os demais medicamentos permitidos pela ANVISA como; Charlotte Web Hemp Extract da empresa CW Botanicals; EVR Hemp Oil CBD da empresa EVR e Purodiol CBD da empresa Purodiol Limited UK. Não se encontra a descrição no site APEPI, mas ao verificar os site oficial de cada medicamento é possível verificar que existe inúmeras opções de produtos há venda, o que é resalta no site APEPI, para entrar em contato através do site ou por e-mail para melhores esclarecimento para importa de acordo com produto autorizado que podem ser enviado para o Brasil.

8. CONCLUSÃO

Tendo em vista de todo exposto em relação a cannabis sativa, e de seus componentes, o canabidiol vêm se demonstrando importante como sendo o último recurso de fármaco para o tratamento de epilepsia refratária.

Está claro que ainda precisa de muitos estudos para levantamento de dados referente ao canabidiol mais aprofundadas com o seu real funcionamento no organismo como, se ela pode ser absorvida em doses aceitáveis para cada caso em óleo, comprimidos, cápsulas ou soluções. Bem como pela região bucal, sublingual, por inalação ou pela pele e entre outras formas.

Uma vez que, esteja fazendo uso de medicamentos específicos de primeira escolha no tratamento já existentes, consideram-se importantes estudos que sejam eficientes para mudanças das contingencias no Brasil. Em relação a importação que pode levar dias para que se chegue, bem como os valores para os estado em questões de importação e familiares que optem em importar.

É necessário incentivar os profissionais para pesquisas e produção uma vez, que os canabinoides, vêm apresentando não somente o canabidiol, exemplo disso o

tetraidrocanabinol e entre outros componentes da cannabis, determinadas particularidades eficiente para o tratamento de outras doenças, que possa ajudar aprimorar o atendimento à população que necessita. De maneira geral, a revisão feita por Cristino, Bisogno e Di Marzo (2019), ressalta sobre pesquisas que o próprio canabidiol pode proporcionar em aplicação para outros problemas na parte neurológico, mesmo que ainda seja direcionamento em modelos animais para **Alzheimer, Esclerose Múltipla e Lateral amiotrófica, Acidente Vascular Cerebral (AVC), Lesão Cerebral Traumática, Parkinson, doença de Huntington e Glioblastoma.**

APENAS NESTE PARTE FOI EXPLICADO O USO DO CBD PARA OUTRAS DOENÇAS, DEVE-SE COLOCAR ESTA INFORMAÇÃO EM TÓPICO. SUGIRO COLOCAR UM TÓPICO 7 COM O TÍTULO: EFEITOS DO CANABIDIOL EM OUTRAS DOENÇAS MOTORAS E NEURODEGENERATIVAS.

USAR O ARTIGO DE REVISÃO DA NATURE DE 2019 QUE ESTÁ EM ANEXO NO EMAIL. LÁ FALA SOBRE O USO DO CBD NO PARKINSON, ALZHEIMER E ESCLEROSE.

Determinados indicativos de que o canabidiol possa ser eficiente nós em relatos de tratamentos anteriores de quadros graves de pessoas que sofrem recorrentemente de crises involuntárias de convulsões **MELHORAR ESTE TRECHO NÃO ESTÁ CLARO** afetando sua qualidade de vida, no qual obteve melhoras significativas em seu quadro. O presente trabalho teve como objetivo em compreender como ocorre o uso do canabidiol em pacientes com crises de epilepsia, apontando também que seu processo se demonstra essencial para produção e comercialização dos canabinóides, podendo melhorar o avanço de pesquisas científica, produção e comercialização nacional e internacional, além de aplicar uma parte do dinheiro em políticas públicas de saúde, em que o dinheiro arrecadado pelos impostos possa ser destinado.

9. REFERÊNCIA

A APEPI – **Associação de Apoio à Pesquisa e a Pacientes de Cannabis Medicinal.** Disponível em: <<https://apepi.org/acesso/>>. Acesso em: 21 set 2020.

ABE – **Associação Brasileira de Epilepsia.** Uso do Canabidiol para tratamento de epilepsia. São Paulo, 2017. Disponível:

<<https://www.epilepsiabrasil.org.br/noticias/uso-do-cannabidiol-para-tratamento-de-epilepsia>> Acesso em 9 set 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL (AMA+ME). Conheça a história da cannabis medicinal. [S.l.] 2019. Disponível em: <<https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>> Acesso em: 29 jul. 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **(RDC) 128/2016.** Atualizada lista de produtos com canabidiol importados, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3112819&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=atualizada-lista-de-produtos-com-canabidiol-importados&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DCanabidiol%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true> Acessado em: 15 set 2020.

_____. Registrado o primeiro medicamento à base de cannabis sativa. **ASCOM/ANVISA, 16/01/2017.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3190981&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=agencia-aprova-primeiro-remedio-a-base-de-cannabis-sativa&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DCanabidiol%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true> Acesso em 15 dezembro 2020.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada –RDC nº 17, de 06 de maio de 2015.** Brasília, 2015. Publicada no DOU nº 86 em 08 de maio de 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=219968&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=importacao-de-canabidiol-fica-mais-agil-para-pacientes&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1>

1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DCanabidiol%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true> Acessado 15 de ser 2020.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 335 de 24/01/2020**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/413870> > Acessado em: 15 set 2020.

Uso do Canabidiol para tratamento de epilepsia. **ABE – Associação Brasileira de Epilepsia**. São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://www.epilepsiabrasil.org.br/noticias/uso-do-cannabidiol-para-tratamento-de-Epilepsia>>. Acesso em 9 set 2020.

BARROS, A; PERES, M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. **Revista Periferia**: UERJ, v. 3, n. 02., 2012. Disponível em:<<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=552156375006>> Acesso em:30 jul. 2020

BASÍLIO, P. V., FERREIRA, R. D. C. V. A importância do uso canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba, SP, v. 3, n.2, p. 86-96, dez. 2019. Disponível em: <<http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/viewFile/3435/566>> Acessado em: 7 de ago. 2020.

BRAGATTI, J. A. O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia. Universidade Federal do Rio grande do Sul. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 59 n.1: 60, jan.-mar. 2015.

BRANDÃO, M.D. Ciclos de atenção à maconha no Brasil. **Rev. da Biologia**, v. 13, n.1, p. 1-10, 2014.

CAMARGO, S. P. S. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de canabidiol e tetraidrocanabidiol em amostras de plasma por cromatografia em fase gasosa/ espectrometria de massas**. 2008 dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

CARDOSO, S. R. **Canabidiol**: estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil. 2019. 144 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. J Brás. **Psiquiatri**, Rio de Janeiro, v. 55, n.4, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852006000400008> Acesso em: 30 jul.2020.

CARVALHO, C. R., et at. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n.1, 2017. Disponível

em: <<https://periodicos.furg.br/vitalle/article/download/6292/4740>> Acessado em: 8 de ago. 2020.

CINTRA, C. H. M. O USO MEDICINAL DA CANNABIS E O CONFLITO ENTRE DIREITOS E NORMAS. **Revista Juris UniToledo**, v. 4, n.1, 2019.

COSTA, L. L. O; BRANDÃO, E. C; SEGUNDO, L. M. D. B. M. Atualização em epilepsia. **Revista de Medicina**, v. 99, n.2, p. 170-181, 2020. Disponível em: <<http://www.periodicos.usp.br/revistadc/article/view/157412>> Acessando em: 27 ago. 2020.

CRIPPA, J. A. S; ZUARDI, A. W; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.32 n.1 São Paulo, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500009> Acessado em 9 ago. 2020.

CRIPPA, J. A., et al. Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 27, n.1, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-44462005000100016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt> Acessado em: 9 ago. 2020.

CRISTINO, L; BISOGNO, T; Di MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**. 2020 Jan;16(1):9-29. doi: 10.1038/s41582-019-0284-z. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31831863. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831863/>> Acessado em: 29 ago. 2020

CORRÊA, T. D. **Utilização dos canabinóides no tratamento de epilepsia em pacientes refratários**. 2016. 15 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016.

CORRÊA, L. T., et al. Revisão bibliográfica sistematica- sistema de endocanabinoides Tendências de uso na farmacologia. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 9 n. 2, p. 146-167. Disponível em: <<https://www.ipebj.com.br/bjfs/index.php/bjfs/issue/view/133>> Acesso em 29 jul. 2020.

DE SOUZA, R. J. P. **Política de drogas: Da ilegalidade à regulamentação do uso e da venda de maconha**. Trabalho de conclusão de curso de Direito – Faculdade Damas da Instrução Cristã, Portal de Trabalhos Acadêmicos. v. 1, n. 2, 2017.

DEVINSKY, O. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **New England Journal of Medicine**; 25 de maio de 2017 N Engl J Med 2017; 376: 2011-2020 OI: 10.1056 / NEJMoa1611618 2011, v. 376, n.21, 2017.

DIOTTO, N.; RODRIGUES, A. G. O uso do canabidiol em pacientes portadores de epilepsia: a possibilidade jurídica de garantia do direito fundamental à vida. **Derecho y Cambio Social**, p. 1-30, 03 out. 2016.

Epilepsia. **Organização Mundial da Saúde–OMS**, 20 de jun. de 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

FERNANDES, M. J. S. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Estudos avançados**, São Paulo, v. 27, n.77, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142013000100007> Acesso em: 4 ago. 2020.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n.2, p.37-44. 2013.

_____. B. M. et al. Canábis e canabinoides para fins medicinais. **Revista portuguesa de Farmacoterapia**, v. 11, n.1, p. 21-31. 2019.

FRANCO, G. D. R. R. **Síntese e avaliação de novos análogos aril-acilidrazônicos do canabidiol**. 2019. 139 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2019.

GONTIÈ, B.; DE ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **Mneme-Revista de Humanidades**, v. 4, n.7, 2003. Disponível em: <https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Maconha%3A+uma+perspectiva+hist%C3%B3rica%2C+farmacol%C3%B3gica+e+antropol%C3%B3gica&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3DtBmZkJvaDeAJ> Acesso em 29 jul. 2020.

GONTIJO, É. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Refacer-Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 5, n.1, 2016.

GURGEL, et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco. **Brasil. Saúde soc.** v. 28 n.3, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/sausoc/2019.v28n3/283-295/#>> Acesso em: 29 jul. 2020.

KRUSE, M. et al. A importância do princípio ativo canabidiol (cbd) presente na Cannabis sativa L. no tratamento da epilepsia. **IV Simpósio De Ciências Farmacêuticas**. São Camilo: 29 e 30 de outubro de 2015. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventosnoticias/simposio/15/SCF014_15.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2020.

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

MATOS, R. L., et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <<http://rvq.sbgq.org>> Acesso em: 29 jul. 2020.

MARCOMINI, L. **A legalização da maconha: uma análise dos impactos econômicos e sociais**. 2015. 1 CD-ROM. Trabalho de conclusão de curso

(bacharelado - Ciências Econômicas) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências e Letras (Campus de Araraquara), 2015.

MEDEIROS, F. C., et al. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n.6, p. 41510-41523, 2020.

MORENO, R. A., et al. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, p. 37-43. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000700009#:~:text=Os%20principais%20efeitos%20colaterais%20relatados,altera%C3%A7%C3%B5es%20hep%C3%A1ticas%20foram%20tamb%C3%A9m%20descritas> Acessado em: 27 ago. 2020.

OLIVEIRA, K.L.B.; LIMA, T. P. S. **Cannabis sativa: Potencial terapêutico**. TCC (Graduação em Biomedicina) - Faculdade São Lucas, Porto Velho-RO, 2016.

O que é epilepsia. **LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA (LBE)**, 2020. Disponível em: <<https://epilepsia.org.br/o-que-e-epilepsia/>> Acessado em: 2 ago. 2020.

RECKZIEGEL, J; DA SILVA, S. T. O uso da maconha medicinal no tratamento de doenças em face da dignidade humana. **Revista Direitos Culturais**, v. 14, n.32, p. 43-67, 2019.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

ROSENBERG, E. C, et al. Cannabinoids and epilepsy. **neurotherapeutics**. doi:10.1007/s13311-015-0375-5, Oct; v. 12, n.04, p. 747-768. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282273/>> Acessando em: 29 ago. 2020.

SANTOS, A. B., SCHERF, J. R., CARVALHO, R. M. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n.1, 2019. Disponível em: <<http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra/index.php/actabra/article/download/131/60>> Acesso em: 9 ago. 2020.

SÍRTOLI, E. M., SCHAEGLER, P. F. As vantagens e desvantagens da descriminalização da maconha. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc São Miguel do Oeste**, v. 4, 2019. Disponível em: <<https://unoesc.emnuvens.com.br/apeusmo/article/download/21207/12476>> Acessado em 3 ago. 2020.

SILVA, S. A; SARAIVA, A. L. L. Uso do Canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil. **Revista UNINGÁ**, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 1-16, mar. 2019. ISSN 2318-0579. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2131>> Acesso em: 11 ago. 2020.

SILVESTRO, S, et. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. **Molecules**. 2019;24(8):1459. Published 2019 Apr 12. doi:10.3390/molecules24081459 disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013866/>>Acessado em 2 ago. 2020.

ZAGANELLI, M. V; CORREIA, J. V. G. A restrição do uso medicinal da cannabis sativa face ao princípio da autonomia da vontade. **Revista Eletrônica do Curso de Direito da UFSM**, Santa Maria RS, v. 13, n.2, p. 610-639, ago. 2018. ISSN 1981-3694. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistadireito/article/view/29501>> Acesso em: 3 ago. 2020.

WELTY, T. E; ADRIENNE, L; BARRY, A. Cannabidiol: Promise and Pitfalls: Cannabidiol: Promise and Pitfalls. **Epilepsy currents**, v. 14, n.5, p. 250-252, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25346628/>> Acesso em: 13 ago.2020.