

UNIVERSIDADE UNIGRANRIO/ AFYA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO,
EPILEPSIA E ALZHEIMER**

Letícia Campello Dionízio (4207361)
Maria Elisa Carvalho da Silva (4207823)
Yasmin Oliveira de Freitas (4207868)

Duque de Caxias –RJ

2022

Letícia Campello Dionízio (4207361)
Maria Elisa Carvalho da Silva (4207823)
Yasmin Oliveira de Freitas (4207868)

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO, EPILEPSIA E ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito básico para a disciplina de Projeto Curricular Articulador – Farmácia- TCC do curso de Graduação em Farmácia da Unigranrio/ AFYA.

Orientador (a): Prof.^a Lauracy Monzato

Duque de Caxias- RJ

2022

Dionízio, Letícia Campello.

Uso do Canabidiol para o tratamento de Depressão,
Epilepsia e Alzheimer, 2022.

X, 34f.: il.; 29 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Farmácia) – Faculdade de Ciências da Saúde Unigranrio/ Afya,
Universidade do Grande Rio/ AFYA, Duque de Caxias, RJ,
2022.

“Orientação: Profª Lauracy Monzato.”

1. *Cannabis sativa*. 2. Uso Medicinal. 3. ANVISA. I. Silva,
Maria Elisa Carvalho. II. Freitas, Yasmin Oliveira. III. Título.

Letícia Campello Dionízio (4207361)
Maria Elisa Carvalho da Silva (4207823)
Yasmin Oliveira de Freitas (4207868)

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO, EPILEPSIA E ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia, apresentado à banca examinadora como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 08/12/2022

BANCA EXAMINADORA
Prof^a. Lauracy Monzato
Ms Veruska Carvalho Caitano

Prof^o. Lauracy Monzato
UNIGRANRIO/AFYA

AGRADECIMENTO

Primeiramente gostaríamos de agradecer a Deus e a nossos pais pela oportunidade que nos foi dada e por todo o apoio que tivemos no meio do caminho.

Aos nossos pais por todo amor, irmãos e amigos pelo incentivo em todos os momentos durante a caminhada acadêmica, e por sempre nos fazer entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

E a todos os professores que tivemos durante esses 5 anos na nossa caminhada acadêmica que não foi fácil, em especial a nossa orientadora Lauracy, pelo suporte, dedicação e carinho no pouco tempo que lhe coube e que fez toda a diferença no resultado final.

RESUMO

O uso do Canabidiol para o tratamento de patologias neurológicas tem como objetivo mostrar a efetividade significativa e efeito colaterais diminuídos. Seu mecanismo de ação atua em receptores e canais celulares, reduzindo a excitabilidade e a transmissão neural. É preciso frisar que o CBD é indicado na Neurologia, Psiquiatria, Dermatologia, Pediatria afim de melhor qualidade de vida. Mesmo com toda dificuldade pelo fato de a substância ser proibida a primeira autorização veio em 2015. Mas tomou grande proporção depois da resolução 2019 (RDC 327), que trouxe regras mais flexíveis de comercialização e deu mais segurança jurídica.

Conclui se que foi abordado o uso medicinal da *Cannabis sativa* com o Direito Brasileiro e ainda aborda sobre a regulamentação existente da ANVISA.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Uso Medicinal. ANVISA.

ABSTRACT

The use of Cannabidiol for the treatment of neurological pathologies aims to show significant effectiveness and reduced side effects. Its mechanism of action acts on cell receptors and channels, reducing excitability and neural transmission. It should be noted that CBD is indicated in Neurology, Psychiatry, Dermatology, Pediatrics in order to have a better quality of life. Even with all the difficulty due to the fact that the substance is prohibited, the first authorization came in 2015. But it took on a large proportion after the 2019 resolution (RDC 327), which brought more flexible marketing rules and gave more legal certainty.

It concludes that the medicinal use of *Cannabis sativa* was addressed with Brazilian Law and also addresses the existing regulations of ANVISA.

Keywords: *Cannabis sativa*. Medicinal Use. ANVISA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Plantation of cannabis.....	17
Figura 2 Distribuição dos receptores CB1 e CB2.....	19
Figura 3 Sistema endocanabinoide.....	19
Figura 4 Epilepsia.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBD – Canabidiol

OMS - Organização Mundial da saúde

THC – delta-9tetrahydrocanabidiol

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

OPAS - Organização Pan-Americana de saúde

FAPESP - Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo

ABN – Academia Brasileira de Neurologia

DCB - Denominação comum brasileira

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

DA - Doença de Alzheimer

CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

FCFRP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

FMRP- Faculdade de Medicina de ribeirão preto

SISNAD- Sistema Nacional de Políticas públicas sobre drogas

USP – Universidade de São Paulo

GABA- Ácido gama-aminobutirico

SciELO – Scientific Eletronic Library Online

CFM – Conselho Federal de Medicina

BHE- Barreira hematoencefálica

PPAR-g – Fator de transcrição

APP- Proteína precursora de amiloide

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

SNC – Sistema Nervoso Central

CREB –Centro de reumatologia e ortopedia botafogo

NMDA- N-metil- D – Aspartato

AMP- adenosina 3,5- monofosfato cíclico

MS- Ministério da saúde

RDC- Resolução da diretoria colegiada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. OBJETIVO.....	14
3.1 Objetivo Geral.....	14
3.2 Objetivo Específico.....	14
4. METODOLOGIA.....	15
5. O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL.....	16
5.1 Mecanismo de Ação dos Canabioídes.....	19
6. TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS.....	21
6.1 Depressão.....	21
6.3 Epilepsia.....	23
6.3 Doença de Alzheimer (DA).....	26
7. LEGISLAÇÕES REGULAMENTADORAS.....	29
9. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIA.....	32

1. INTRODUÇÃO

O canabidiol, conhecido como CBD, é um medicamento que contém uma substância presente na planta *Cannabis* e que atua no sistema nervoso central, sendo assim tem sido utilizado nos tratamentos de diversas doenças. *Cannabis sativa* é o nome científico da erva conhecida popularmente no Brasil pelo nome de maconha.

Na década de 70 iniciou-se a investigação do potencial terapêutico do canabidiol (CBD) em pacientes com doenças psiquiátricas e observou-se que essa substância não possui efeitos alucinógenos, e sim algumas propriedades terapêuticas. Desta forma, tornou-se uma possível alternativa para o tratamento dessas condições neuropsiquiátricas (MECHOULAM, 2009; CAMPOS et al., 2016)

Os principais benefícios entrados pelos médicos para recomendar o uso do canabidiol, são o pequeno efeito colateral, diferente dos medicamentos convencionais e a não dependência química. Sendo assim, conforme destaca a Academia Brasileira de Neurologia. (ABN, 2015), a droga é recomendada no meio médico devido à sua eficácia, contribuindo para combater várias doenças, sem perda de qualidade de vida dos pacientes.

Para patologias neurológicas como a epilepsia, Parkinson e Alzheimer por exemplo o CBD é indicado devido ao seu mecanismo anticonvulsivante e suas substâncias neuroprotetoras. Existem informes que com a aplicabilidade terapêutica do CBD é possível superar a eficiência de fármacos habituais, no que diz respeito ao tratamento das crises convulsivas, pois seus efeitos benéficos, ultrapassam o impacto causado pelo efeito alucinógeno da planta resultado da sua utilização desordenada. Fica claro a importância de análises a respeito dessa substância a fim de expressar de forma clara seus resultados positivos e negativos (SILVA; SARAIVA, 2019).

Apesar dos reconhecidos benefícios, o uso destas substâncias permanece em disputa, pois trata-se de derivados da *Cannabis*, uma droga ilícita no Brasil. A importação de produtos à base de *Cannabis* pode ser feita por meio da autorização da ANVISA com receita médica de controle especial. Contudo, a aprovação do uso

medicinal dos diferentes ativos obtidos a partir da *Cannabis sativa* é outro entrave, mesmo com sua comprovada ação terapêutica, pois as autoridades temem a exclusão do uso medicinal dos canabinóides devido ao possível aumento do status favorável ao uso recreativo do medicamento.

O presente trabalho tem como objetivo informações sobre doenças degenerativas e apresentar as propriedades da cannabis, expor benefícios e efetividade do mesmo diante das doenças relacionadas.

2. JUSTIFICATIVA

A relevância do tema expõe que o canabidiol pode trazer resultados eficazes, sem prejuízos e efeitos colaterais graves no tratamento de doenças neurológicas e degenerativas, entretanto o seu uso ainda deve ser feito com prescrição médica e acompanhamento devido sua atuação direta no sistema nervoso central e periférico.

Ainda que a Organização Mundial da Saúde (OMS) tenha constatado que seu uso não apresente qualquer dependência ou risco para a saúde. Visto que o tema abordado tem como objetivo a utilização do cannabis e suas substâncias em diversas patologias, é preciso frisar que pesquisas realizadas tanto com animais quanto humanos é explícito que o canabidiol desempenhou efeitos benéficos, ou seja, onde são apresentadas a diminuição dos sinais das doenças citadas.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi fornecer informações acerca do potencial terapêutico do Canabidiol (CBD) em diversas patologias neurológicas.

3.2 Objetivo Específico

- Analisar os impactos causados durante o uso do canabidiol para tratamento de doenças neurológicas;
- Evidenciar a eficácia do CBD no tratamento da Depressão, Epilepsia e Alzheimer, e como isso tem contribuído para a mudança de mentalidade e para aceitação da sua utilização como medicamento medicinal;
- Esclarecer sobre as possibilidades e riscos do uso medicinal da substância, analisar seus benefícios sobre o uso terapêutico da Cannabis.
- Apresentar Legislação vigente sobre o uso da substância do canabidiol.

4. METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica e pesquisa documental, de natureza exploratória e descritiva, sendo realizadas buscas nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, PubMed, além de buscas em documentos legais (leis, normas e regulamentos) e sites disponíveis em meios eletrônicos sobre o tema. Foram utilizadas as palavras-chave: Cannabis, canabidiol, doença, medicinal, neurológicas, neuropatologias. Além destes descritores, foram analisados trabalhos que tratavam a respeito das questões legais sobre a utilização de Cannabis para fins medicinais.

Os idiomas definidos para a pesquisa foram o inglês e o português. Quanto ao tipo de pesquisa, foram selecionados Relatos de Caso e Revisão de Literatura.

Para agrupar todas as informações, foram encontrados cerca de 1.610 artigos sobre Canabidiol em doenças neurológicas. Após a leitura dos títulos desses artigos, notou-se que alguns deles não atendiam às necessidades deste estudo e que alguns se repetiram em bases. O foco da pesquisa foram artigos que abordam o uso medicinal de canabinóides, em especial no tratamento das doenças neurológicas e seus mecanismos baseados em Cannabis disponíveis para uso clínico, encontrados em português e inglês. Artigos que não abordavam sobre o foco da pesquisa foi um critério de exclusão, artigos da língua nativa. O período estabelecido é dos últimos dez anos.

5. O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL

A canabidiol (CBD) é a substância mais abundante na *Cannabis sativa*, representando, aproximadamente 40% dos extratos. Em termos de marketing, o CBD costuma ser vendido na forma de um óleo extraído da planta, através de um processo considerado artístico. O composto é insolúvel em água, mas solúvel em solventes naturais, como o pentano. À temperatura ambiente, a substância é um cristal sólido incolor e, em meios básicos e na presença de ar, é quinona. Em condições ácidas, o CBD se converte em THC (delta-9tetrahydrocannabinol), que é o principal canabinóide psicoativo. (Cilio; Thiele e Devinsky , 2014)

A planta *Cannabis sativa* é utilizada para fins medicinais há milhares de anos. De acordo com a organização Pan-Americana da Saúde (2019), desde 2700 ac na China, esse recurso já é utilizado para tratar distúrbios e afeções, como constipação, dor, malária, escarro, epilepsia e tuberculose. Na Índia, antes de 1000 ac., esta planta foi utilizada como hipnótico e ansiolítico, ambos apresentando efeitos satisfatórios no tratamento da ansiedade. (Pan-Americana da Saúde ,2019)

No século 20, extratos de cannabis começaram a ser vendidos na Europa e nos Estados Unidos para tratar distúrbios mentais. Ainda na década de 1960, com o avanço da tecnologia, conforme o professor Raphael Mechoulam separou as partes da planta e constatou a presença do canabidiol (CBD). Constatou-se a ausência de propriedades psicoativas. (Mechoulam, 2013).

O THC, composto com propriedades psicoativas, apresenta ainda mais obstáculos, comparado ao canabidiol, no que diz respeito aos seus estudos e desenvolvimento terapêutico. No entanto, nos últimos anos, pesquisas sobre o THC e pesquisas que examinam seu potencial no tratamento de doenças neurológicas, como epilepsia e Alzheimer, têm incentivado o desenvolvimento de estudos e a quebra de paradigmas previamente estabelecidos em relação aos compostos da Cannabis Sativa. (Sales ,2019)

Com o desenvolvimento de pesquisas sobre seu uso no tratamento de sintomas de diferentes formas, A Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA) reconheceu o potencial medicinal do Canabidiol, que foi colocado no rol de substâncias controladas. Assim, foi liberado a sua importação e utilização em laboratórios, visando aprofundar os estudos sobre o tema. O uso terapêutico do canabidiol foi autorizando em janeiro de 2015. (ANVISA ,2015)

É possível comprá-lo também em processamento de alta qualidade, mas alguns medicamentos exigem aprovação individual da ANVISA. Assim, o primeiro deles a ser aprovado foi o Mevatyl, que se mostrou indicado no tratamento da esclerose múltipla. (ANVISA ,2015)

Dados do ministério da Saúde, apontam que desde 2015, produtos derivados da cannabis são prescritos por mais de 800 médicos brasileiros. O uso deste medicamento, exige um pedido, para cada paciente, de isenção da ANVISA compra. No ano de 2018, 4.617 brasileiros realizaram o pedido na ANVISA. (Ministério da Saúde, Brasil ,2020).

A nomenclatura *Cannabis sativa* é empregada com diversas finalidades, por exemplo, pesquisas, informação, importação, entre outros. Assim, a designação de uma DCB para uma planta, não implica em reconhecer que ela é planta medicinal, mas sim que ela tem potencial para ser planta medicinal para pesquisa ou pode ser reconhecida e importada como planta medicinal através de decisões judiciais, ou pode ser utilizada como insumo de um medicamento que receba registro. (ANVISA, 2017)

A lista (DCB) define os nomes oficiais de uma série de substâncias para que a Anvisa e os fabricantes de medicamentos falem a mesma língua. Se um fabricante, por exemplo, pedir o registro de um medicamento, as substâncias precisam aparecer na lista para que o fabricante faça o pedido e a Anvisa inicie a análise, independentemente do resultado. Ou seja, qualquer processo só começa a ser analisado se a substância já constar na lista. (ANVISA, 2017).

A inclusão, porém, não altera as normas regentes atuais. O cultivo e uso não autorizado da substância ainda é criminalizado, a Anvisa permite a prescrição de medicamentos derivados do canabidiol e tetrahidrocanabinol perante uma autorização especial dada por ela. Um dos exemplos mais conhecidos é o Mevatyl, responsável por diminuir a rigidez excessiva em pacientes que sofrem de

esclerose múltipla, indicado para o tratamento sintomático da espasticidade moderado a grave relacionada à esclerose múltipla. (VIANA, 2017)

A aprovação permite a importação e a comercialização do produto somente com autorização. A dispensação só pode ocorrer mediante a receita.

Figura 1 – Plantação de Cannabis Sativa.



Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205181/>

5.1 Mecanismo de Ação dos Canabíoides

A ação dos canabinóides ocorre através da proteína G transmembrana que pode inibir a liberação de glutamato, acetilcolina e dopamina. Dessa forma, tem a capacidade de alterar o estado neuronal no cérebro. O corpo humano vai produzir endocanabinóides, o local desse processo faz com que os dendritos dos neurônios liberam em resposta à atividade sináptica excitatória.

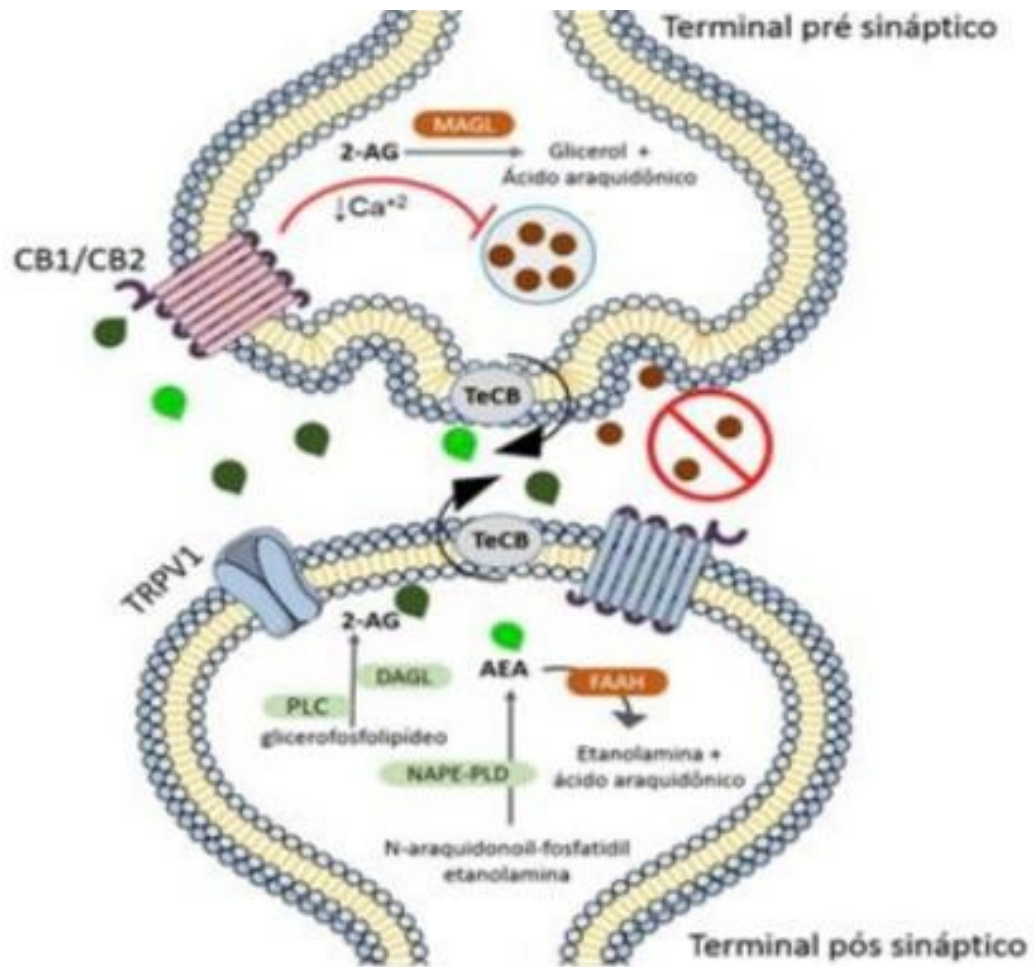
Ademais, à liberação de neurotransmissores dos terminais GABAérgicos e glutamatérgicos é inibida, causando efeitos parassimpáticos. Já o canabidiol externo, extraído da Cannabis sativa, atua nos receptores CB1, que estão presentes nos gânglios da base, cerebelo e córtex frontal na região límbica e nos receptores CB2, porém externos. (Sales,2019)

O uso do CBD vem sendo recomendado para o tratamento de diversas doenças. Na epilepsia, o uso é adequado porque o canabidiol tem efeitos antiepilépticos e tem a capacidade de reduzir as convulsões comuns em pacientes com esse tipo de doença. Na doença de Alzheimer, o CBD tem a capacidade de reduzir o acúmulo de beta- amiloide e a inflamação. do cérebro que ocorre nesta doença.

Além disso, essa substância foi estudada para uso no tratamento do estresse, pois, nos experimentos realizados, há um rápido aumento dos níveis de BDNF (fator neurotrófico encontrado no perebrio), uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e neurogênese (o processo de construção de novos neurônios) e aumento da sinaptogênese no córtex pré-frontal de animais. Por fim, apesar dos estudos existentes de várias patologias, estas são as principais doenças em que o tratamento com CBD é utilizado. (Crippa; Zuardi e Hallak 2010)

Figura 2 - Distribuição dos receptores CB1 e CB2

Figura 3 - Representação simplificada do sistema endocanabinoide.



Fonte: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292>

6. TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

6.1 Depressão

A depressão é um transtorno comum, mas sério, que interfere na vida diária, capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e aproveitar a vida. É causada por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos. Algumas pesquisas genéticas indicam que o risco de depressão resulta da influência de vários genes que atuam em conjunto com fatores ambientais ou outros. (OPAS/OMS)

Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ele. Na pior das hipóteses, a depressão pode levar ao suicídio. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos. (OPAS/OMS)

Em relação à sua fisiopatologia, o estresse severo tem sido associado a danos e mecanismos de sinalização que regulam a neuroplasticidade e a sobrevivência celular e à diminuição do número de células nervosas no hipocampo. A repetição ou persistência desta doença e a falta de tratamento antidepressivo podem favorecer uma diminuição gradual do volume hipocampal, o que pode explicar os problemas de memória de alguns pacientes e vários outros sintomas de depressão. (Serpell e Hovorka, 2014)

A investigação dos efeitos do canabidiol visa encontrar fármacos com potencial antidepressivo que atuem mais rapidamente no tratamento, diminuindo o período de latência observado nos antidepressivos convencionais. (Guimarães; FAPESP, 2018)

Guimarães observa que os antidepressivos disponíveis obtêm resultados em cerca de 60% dos pacientes, de modo que cerca de 40% dos pacientes permanecem sem receber o tratamento adequado, mesmo após tentarem diversas opções por vários meses. (Guimarães; FAPESP, 2018)

As pesquisas com canabidiol estão ligadas ao grupo do professor Francisco Silveira Guimarães, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP. (FAPESP, 2018)

O experimento foi realizado com linhagens de ratos e camundongos selecionadas por cruzamento para desenvolver sintomas de depressão. Foram feitos testes e analisado o comportamento de 367 animais. Antes do teste, uma parte dos animais recebeu uma injeção de canabidiol (com dosagens de 7, 10 e 30 mg/kg) em solução salina, enquanto outra parte dos animais, o grupo de controle, recebeu apenas a solução salina. Após 30 minutos, os animais foram colocados por 5 minutos em cilindros (25 cm de altura por 17 cm de diâmetro) com 30 cm de água (no caso dos ratos) ou 10 cm de água (camundongos). (Joca, FAPESP, 2018)

Os animais foram submetidos a situações de estresse, como o teste do nado forçado. O teste de nado forçado é utilizado para avaliar o efeito de drogas antidepressivas, uma vez que todos os antidepressivos conhecidos diminuem o tempo de imobilidade durante o teste (aumentam o tempo de nado). Portanto, a diminuição do tempo de imobilidade nesse teste é interpretada como efeito 'tipo antidepressivo' (Joca, FAPESP, 2018)

Para dizer que uma droga tem potencial efeito antidepressivo, ela deve ser capaz de reduzir o tempo de imobilidade (aumentar o tempo de nado) no teste do nado forçado, sem aumentar a atividade locomotora no campo aberto, pois isso indicaria que os efeitos no teste do nado forçado não seriam secundários a alterações inespecíficas de atividade locomotora (Joca, FAPESP, 2018)

Por fim, os cientistas presentes neste estudo, constataram que o canabidiol induziu efeitos semelhantes a antidepressivos agudos e sustentados nos camundongos submetidos ao teste de nado forçado que permanecem por até sete dias após uma única administração, em animais submetidos a diferentes modelos de depressão (incluindo modelos de estresse e modelos de suscetibilidade genética). (Joca, FAPESP, 2018). Os dados encontrados foram reproduzidos em três modelos animais diferentes, em laboratórios na FCFRP, na FMRP, ambos na USP, e na Aarhus University. Ao estudar os mecanismos envolvidos nesses efeitos, foi observado que o tratamento com canabidiol induz rápido aumento dos níveis de BDNF [fator neurotrófico derivado do cérebro], uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e neurogênese, que é o processo de formação de novos neurônios no cérebro. Também foi observado no córtex pré-frontal dos animais o aumento da sinaptogênese, que é o processo de formação de sinapses entre os neurônios do sistema nervoso central (Joca, FAPESP, 2018)

Sete dias após o tratamento, foi possível observar aumento do número de proteínas sinápticas no córtex pré-frontal, que está intimamente relacionado à depressão em humanos. Diante disso, acredita-se que o canabidiol inicie rapidamente mecanismos neuroplásticos que contribuem para recuperar circuitos neurais que estão prejudicados na depressão (Joca, FAPESP, 2018)

Vieira (2014) destaca que devido à força sináptica, um aumento no PSD95

está associado a um efeito antidepressivo. O BDNF é um neutrófilo, ou seja, faz parte de uma família de proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência dos neurônios e participam da modificação da transmissão e plasticidade sináptica. A diminuição dos níveis de BDNF em pacientes deprimidos está associada à gravidade da depressão, pois após a exposição ao estresse crônico, há diminuição dos níveis de BDNF e de outras neurotrofinas. Como resultado, há redução da neurogênese, formação dendrítica e aumento da vulnerabilidade celular. Além disso, o BDNF se liga ao receptor tirosina quinase (trkB), sofrendo dimerização e autofosforilação. (Vieira ,2014)

Portanto, Vieira (2014) afirma que isso produz a ligação de cascatas de sinalização, como MAPK/ERK e MAPK3-quinase/A cascata de cascatas de quinase. Em relação ao CREB, é um alvo a jusante desse processo, pois esse componente é responsável pela transcrição de vários genes que promovem a resistência celular, incluindo o Bcl-2, que inibe a liberação do citocromo C.

6.3 Epilepsia

A epilepsia é considerada um transtorno neurológico que afeta pessoas de qualquer faixa etária, estimando-se que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo são portadoras da doença, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2017). No Brasil cerca de 1,9 milhões sofrem com epilepsia, desde o uso de medicamentos por toda vida até casos que necessitam de cirurgias, acreditando-se que 25% dos brasileiros apresentam o estágio mais grave da doença (Biblioteca virtual em saúde, 2006).

Bonfá, Vinagre e Figueiredo (2021) destacam as principais causas de epilepsia são malformação do cérebro durante o desenvolvimento, traumatismo craniano, hemorragia, anóxia durante o parto, tumores, encefalopatia, convulsões prolongadas e convulsões febris. A fisiopatologia da Epilepsia não foi bem explicada, mas os pesquisadores mostram que as principais causas desta doença são a diminuição do neurotransmissor GABA (principal inibidor do sistema nervoso), a diminuição da atividade dos receptores NMDA (permitem o influxo constante de outros íons e a liberação de potássio, que provoca aumento do

potencial excitatório pós-sináptico e, por fim, o colapso dos moduladores da adrenalina, como a ação da adrenalina (causada pela redução do tempo em que os canais de adrenalina permanecem), no fato de que ocorreu hiperpolarização, o que permite que a célula reverta muitas vezes e mais). (Bonfá; Vinagre e Figueiredo 2021).

Schmidt e Sillanpää (2012) descrevem que existe três tipos de síndromes apresentam situações problemáticas. A primeira é a Síndrome de Dravet, onde ocorrem contrações e convulsões musculares espontâneas, causando atraso na linguagem, ataxia e hiperreflexia. A segunda síndrome é a síndrome de Lennox-Gastaut, ou seja, caracterizada por retardo mental. Já a terceira doença é a de Doose, que é um tipo de epilepsia em que os problemas reproduzem o desenvolvimento de nervos, ataxia e retardo mental (Schmidt e Sillanpää , 2012).

Em termos de farmacologia, os medicamentos para o tratamento de convulsões devem elevar o tônus inibitório, causando assim uma diminuição da excitabilidade do tecido cerebral. A *Cannabis sativa*, mas conhecida como “maconha”, tem esse tom inibidor de crescimento através do uso de seus dois componentes, Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD). O THC é a principal droga psicoativa no cérebro e tem um efeito agonista nos receptores de canabidiol 1 (CB1), que são encontrados principalmente no cérebro, e um efeito agonista parcial nos receptores de canabidiol 2 (CB2), que são encontrados em células imunes e hematopoiético (Schmidt e Sillanpää , 2012).

Os pesquisadores afirmam que os receptores CB1 são específicos para neurônios não inibitórios que produzem o neurotransmissor GABA e neurônios excitatórios que produzem glutamato, pois esses receptores são acoplados à proteína G (localizados na membrana plasmática). A ligação do endocanabidiol (endógeno) ou THC (exógeno) causa a inibição da adenilato ciclase, o que causa diminuição do AMP cíclico e inibição dos canais de cálcio. A falta de cálcio intracelular impede a liberação de vesículas onde se encontram (GABA e Glutamato, em particular).

Já, a produção de endocanabidiol ocorre nos corpos e dendritos neuronais em resposta ao influxo de cálcio, causado pelo glutamato ou GABA. Portanto,

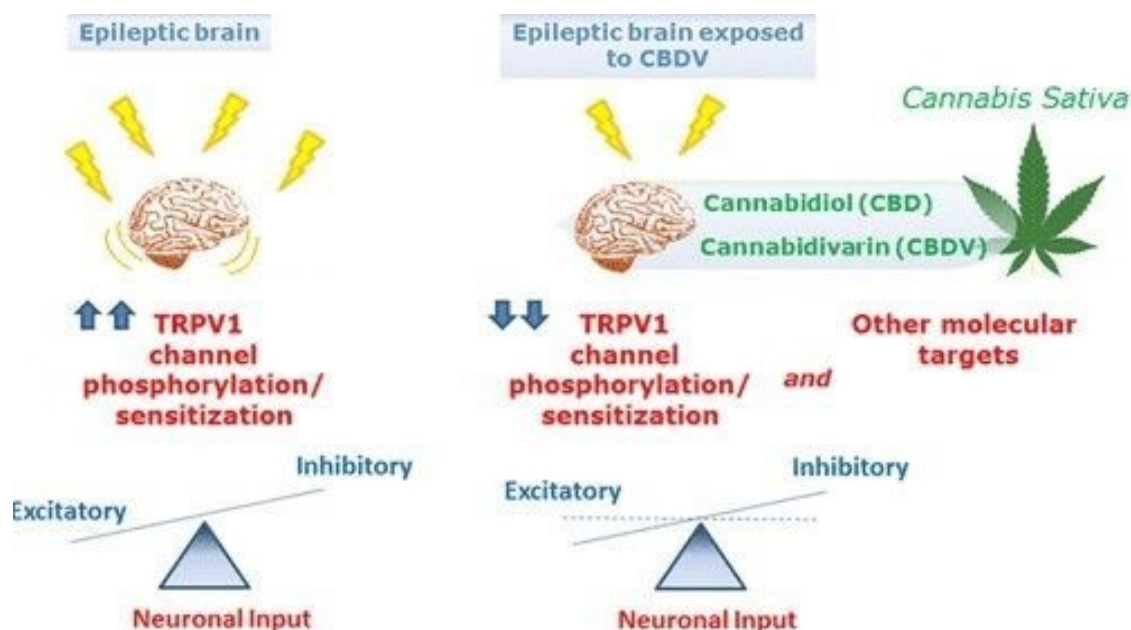
deve-se notar que o excesso de neurotransmissores produz o de substâncias inibitórias, como o endocanabidiol, através da produção de neurotransmissão de fosfolipases que transformam fosfolipídios neste composto para evitar a hiperexcitabilidade. Em relação ao CBD (canabidiol), tem baixa afinidade pelo CB1, atuando como agonista inverso do receptor CB2. Embora o mecanismo de ação do CBD não seja totalmente compreendido, é possível que esse componente interaja com determinados receptores, como o THC, além de auxiliar na sinalização de endocanabinóides, impedindo a recaptação ou hidrólise enzimática da anandamida. (Schmidt e Sillanpää , 2012).

Scionti et. al (2016) relatam um estudo realizado por Orrin Devinsky, professor da Escola de Medicina da Universidade de Nova York, envolvendo crianças e adultos afetados por epilepsia resistente a medicamentos, teve como objetivo analisar a eficácia do uso do CBD no tratamento da epilepsia. Na fase inicial, todos os pacientes foram observados por quatro semanas com os medicamentos que já estavam em uso (basal). Logo a seguir, passaram a receber CBD (5 a 20 mg/kg/dia) por pelo menos doze semanas conjuntas. com os medicamentos utilizados (linha de base) (Scionti et. al, 2016).

Prosseguindo com o relato, Scionti et al. (2016) afirmam que constatou-se a redução dos episódios convulsivos no terceiro mês, em relação ao primeiro mês, chegou a 44%, e em 15% dos pacientes houve o fim das crises. Os estudos clínicos realizados até o momento demonstram a segurança e eficácia do CBD para uso terapêutico, podendo ser o primeiro canabinóide a ser utilizado no tratamento da epilepsia (Scionti et. al, 2016).

Entretanto, os dados de estudos clínicos controlados, especialmente estudos farmacocinéticos, permanecem insuficientes, dificultando a determinação das doses adequadas. O Conselho Federal de Medicina (2015) autorizou neurocirurgiões e psiquiatras a prescrever medicamentos à base de canabidiol para crianças e adolescentes quando o tratamento convencional não surtiu efeito (CFM, 2015).

Figura 4 - Ação do Canabidiol contra Epilepsia



Fonte: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/canabinoides>

6.3 Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado pela deposição do peptídeo β -amilóide em placas senis, pela presença de emaranhados fibrilares, perda neuronal seletiva e progressivo déficit cognitivo, além da invariável ativação microglial (MARTÍN-MORENO et al., 2011).

Em condições normais, conforme explica Cheng et al. (2014) o beta-A é encontrado em baixa concentração no sistema nervoso central, porém, problemas na sua liberação e aumento da produção do peptídeo 10 podem levar ao seu acúmulo. Como resultado, pode ocorrer neuroinflamação, que reduz a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e, assim, prejudica o transporte de vitaminas, eletrólitos e nutrientes importantes para o funcionamento cerebral. Ademais, há morte neuronal (principalmente no hipocampo) e constrição vascular cerebral devido à liberação de citocinas inflamatórias, que é estimulada pela

formação de placas senis, caracterizadas pelo acúmulo de citocinas. Como resultado, aparecem sintomas comuns da doença, como perda de memória, comprometimento cognitivo, alterações comportamentais e dificuldade em realizar atividades básicas da vida diária. Vale ressaltar que a DA é a causa mais comum de demência na velhice. (Cheng et al. 2014)

Espósito et al. (2011) descreve que foi possível observar, por meio da imunohistoquímica, a “down-regulation” de genes relacionados à doença de Alzheimer, como o gene GSK3beta, que também está relacionado à patogênese da DA12. Um estudo observacional descritivo foi realizado quando o CBD foi usado em uma concentração de 10^{-9} a 10^{-6} M em 24 horas em cultura de células neuronais SHSY5Y. Posteriormente, foi realizado um estudo de imunofluorescência, onde os resultados revelaram que o CBD é capaz de ativar seletivamente o PPAR-g (fatores de transcrição), o que promove a descoberta da APP (proteína precursora de amiloide) e, conseqüentemente, reduz a concentração de beta - Corpos amilóides.(Espósito et al. 2011)

Ainda de acordo com Espósito et al. (2011) conclui-se que o CBD possui efeito neuroprotetor e antiapoptótico, o que permite a sobrevivência neuronal. Esses benefícios promovidos pelo CBD vêm de sua capacidade de ativar o sistema endocanabinóide, por meio de sua interação com os receptores CBD1 e CBD2. A ligação a esses receptores desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que leva à inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem, bem como à ativação dos canais de potássio e das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP quinases). Desta forma, as atividades anti-inflamatória, antiapoptótica, neuroprotetora e antioxidante do CBD são ativas, impedindo a hiperfosforilação do peptídeo beta-A. Além disso, o CBD é capaz de estimular a formação de neurônios na região do hipocampo, que está associada à memória e ao aprendizado. No entanto, em humanos, estudos envolvendo tetrahydrocannabinol (THC) também são mais comuns. (Espósito et al. 2011)

Atualmente, o potencial do canabidiol (CBD) no tratamento desta doença é largamente dependente dos efeitos a nível animal e celular. No artigo de FILHO et al (2019), foi citado um estudo experimental de CHENG D. et al (2014), no qual foram citados os efeitos do canabidiol em camundongos transgênicos, mostrando

alterações comportamentais, perda sensorial e a deposição de placas senis. verificado.

Em animais, os estudos realizados por Cheng et al. (2014) concluem que 20 mg/kg de CBD foram administrados a partir dos seis meses de idade durante oito semanas. Após as doses, houve melhora na interação social e na memória espacial dos camundongos, sem afetar a ansiedade e a memória relacionada ao medo. LIBRO et al realizaram, em 2016, um estudo envolvendo duas culturas de células-tronco mesenquimais, um grupo controle e outro grupo experimental, este último recebendo um pré-tratamento de 5 μ M de CBD por 24 horas. (Cheng et al. 2014).

7. LEGISLAÇÕES REGULAMENTADORAS

A Lei 11.343 de 23 de agosto de 2006, constituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD), prescreveu medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas, estabeleceu normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas, definiu crimes, entre outras providências. De acordo com o artigo 2º desta lei, proibiu-se as drogas, seu plantio, cultura, colheita e exploração de vegetais e substratos dos quais as drogas possam ser extraídas, ressalvada a hipótese de autorização legal ou regulamentar a respeito de uso ritualístico-religioso. Ainda neste artigo, em seu parágrafo único, determinou que a União pode autorizar o plantio, a cultura e a colheita destes vegetais exclusivamente para fins medicinais e científicos, mediante fiscalização.

A Lei 11.343/2006 definiu, em seu artigo 66, que as drogas seriam as substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial da Portaria do Ministério da Saúde (MS) SVS nº 344, de 12 de maio de 1998.

A RDC Nº 327, de 9 de dezembro 2019, dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. De acordo com esta lei, Capítulo II, Art. 4º Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Ainda de acordo com a RDC N 327, Capítulo II, o Art. 5º dispõe que os produtos de Cannabis podem ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.

No capítulo V, Parágrafo 1º o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal, deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE), o qual deve estar complementado com os dados específicos do produto de Cannabis. Já no mesmo capítulo, Art. 51. A prescrição do produto de Cannabis com THC até 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita “B”, nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações.

Já no âmbito da dispensação, De acordo com o Art.53, A dispensação dos produtos de Cannabis deve ser realizada mediante a apresentação de Notificação de Receita específica, emitida exclusivamente por profissional médico, seguindo as demais determinações da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações.

9. CONCLUSÃO

Frente ao exposto, foi esclarecida a relação entre Canabidiol no tratamento e prognóstico de doenças neurológicas. Até agora, seus mecanismos de ação eram entendidos, bem como sua duração de efeito, sua proibição por órgãos reguladores, suas doses controladas e seus possíveis efeitos colaterais. Entretanto, através desta análise, constatou-se que os canabinóides promovem efeitos ansiolíticos e eufóricos, analgesia, ações anticonvulsivantes e antiapoptóticas. Esses potenciais medicamentos são benéficos em doenças neurológicas. Por outro lado, os efeitos colaterais de seu uso não foram totalmente esclarecidos, mas estudos dizem que estão relacionados à sonolência, infecção do trato urinário, esclerose múltipla, dispnéia e alergias inesperadas.

Abordando a adesão dos canabinóides como tratamento futuro, observou-se que esse processo, em parte, já está sendo realizado no Brasil, uma vez que o canabidiol tem a exclusão de seu uso sob certas condições. O principal ponto a favor desses adesivos é seu alto espectro terapêutico, que pode substituir os tratamentos convencionais, e os pontos negativos de iniciação são as indicações desses compostos na forma recreativa da Cannabis sativa e a falta de estudos sobre seus perfis químicos, suas dosagens e seus efeitos colaterais.

Por outro lado, há a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre esses potenciais medicamentos, pois é difícil definir as etapas de tratamento adequadas para cada doença, pois seus efeitos são bifásicos, com efeitos diferentes de acordo com as doses administradas. Além disso, ainda faltam informações importantes como a descrição do perfil químico e a descrição detalhada da farmacocinética dos medicamentos, o que impede o desenvolvimento de medicamentos completamente seguros.

Conclui-se que apesar da dificuldade de comercialização pelo fato da substância ser proibida, o medicamento avança cada vez mais em direção a sua legalidade para fins medicinais tendo em vista que é alvo de constantes debates e polêmicas. A Cannabis Sativa para fins medicinais está em um processo de desenvolvimento não só cientificamente, mas também juridicamente, e após está evidente evolução científica o seu uso tem sido regulamentado.

REFERÊNCIA

ANGHINAH, RENATO. **Canabidiol: uso e importância no tratamento de doenças**. 30 ser. 2021. Disponível em:

<<https://eepchcfmusp.org.br/portal/online/canabidiol-no-tratamento-de-doencas/>>. Acesso em: 01 out. 2022

BONFÁ, L; VINAGRE, R. C. O; FIGUEIREDO, N. V. **Uso de canabinóides na dor crônica e cuidados paliativos**. 2021. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000300010&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000300010>>. Acesso em 22 set. 2022

BRASIL. Academia Brasileira de Neurologia. Canabinoides e seu uso em Neurologia: a posição da ABN. Boletim ABNews 2015. Acesso em 25 set,2022.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Canabinoides e seu uso em Neurologia: a posição da ABN. 2015. <https://portal.cfm.org.br/>. Acesso em 25 set,2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Depressão. 2020. Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-az/depressao>>. Acesso em 18 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária /portal.cfm.org.br/. 2015.

CAMARGO FILHO, M. F. A; et al. Canabinóides como uma nova abordagem terapêutica na doença de Parkinson e Alzheimer: uma revisão de literatura. Rev. Bras Neurologia. 2019. Disponível em: ,<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>>. Acesso em 9 set. 2022.

CASEY, SHERELLE L; VAUGHAN, HRISTOPHER W. **Canabinóides à base de plantas para o tratamento da dor neuropática crônica**. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966400/>>. Acesso em: 12 set. 2022

CHENG, D. et al. **O tratamento a longo prazo com canabidiol previne o desenvolvimento de déficits de memória de reconhecimento social em camundongos transgênicos de Alzheimer**. Jornal da Doença de Alzheimer. 2014. Disponível em: <<https://content.iospress.com/articles/journal-ofalzheimers-disease/jad140921>>.

Acesso em 15 set. 2022.

CILIO, M. R.; THIELE, DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014, 55, 787

CRIPPA, José Alexandre S; ZUARDI, Antonio Waldo; HALLAK, Jaime E. C. **Uso terapêutico dos canabinóides em psiquiatria.** 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLJjHfPvnpyKPQX79wbztp/?lang=pt>>. Acesso em. 18 set. 2022.

ESPOSITO, G. et al. **Canabidiol na doença inflamatória intestinal: uma breve visão geral.** Pesquisa em Fitoterapia. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.478>> Acesso em 18 set. 2022.

EVANS, F. J. Canabinóides: **classificação dos efeitos centrais e periféricos com base na estrutura.** 1981. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1659702/>>. Acesso e 19 set. 2022

LAUX L, et al. **Avaliação do canabidiol para constipação resistente a drogas na síndrome de Dravet.** *New England Journal of Medicine.* 2017. Disponível em:<<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611618>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

MATOS, R. L. A et al. **O uso de canabidiol no tratamento da epilepsia.** 2017. *Revista Virtual de Química.* Disponível em:< http://rvq.s bq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=744>. Acesso em: 01 out. 2022.

MECHOULAM, R . **O sistema endocanabinóide e o cérebro.** 2013;64:21-47. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739. Acesso em: 5 set.2022.
MECHOULAM, R, Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010, 32, S5. [CrossRef] [PubMed]

Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. 2019. *Revista Pan-Ameriana de Saúde Pública.* Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topics/depressao>> Acesso em 8 set. 2022.

SALES, Amanda et al. **O canabidiol induz rápidos efeitos antidepressivos ao aumentar a sinalização do BDNF e a sinaptogênese no córtex pré-frontal.** Fev 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869197/>>. Acesso em 23 set. 2022.

SILVA, SUÉLLE AMARO DA; SARAIVA, ANDRÉ LUIS LOPES. **Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil.** *Rev. UNINGÁ, Maringá,* v. 56, n. 1, p. 1-16, jan./mar. 2019. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2131/1877>. Acesso em: 29 out.20022

SILVA, Renan Cicero Coelho. **Uso Terapêutico dos Canabinóides encontrados na *Cannabis sativa***. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 04, Ed. 07, Vol. 01, pp. 106-120. Julho de 2019. ISSN: 2448-0959

SCIONTI, D. et al. **O canabidiol modifica o imunofenótipo e inibe a ativação do inflamassoma em células-tronco mesenquimais gengivais**. Fronteiras em fisiologia. 2016. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00559/full>>. Acesso em : 15 set. 2022.

SCHIMIDT, D.; SILLANPAA, M. **Evidence-based review on the natural history of the epilepsies**. Current Opinion in Neurology 2012, 25, 159. [CrossRef] [PubMed]. Acesso em: 14 set.2022.

SERPELL, M; Ratcliffe S; HOVORKA, J, et al. **Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos de spray thc/cbd no tratamento da dor neuropática**. Jornal Europeu da Dor 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.15322149.2013.00445>>. Acesso em 09. Set. 2022.

VIEIRA, D. G. et al. **Deposição de peptídeo beta-amilóide e alterações vasculares estão presentes na doença de Alzheimer**. Revista de Saúde e Ciências Biológicas. 2014. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13236> [10]>. Acesso em 10 set. 2022.

WILSEY, B. et al. **Uma dose baixa de cannabis vaporizada melhora significativamente a dor neuropática**. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23237736/>>. Acesso em 01 out. 2022

Carvalho, C. R., Franco, P. L. C., Eidt, I., Hoeller, A. A., & Walz, R. (2017). **CANABINOIDES E EPILEPSIA: POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL. VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde**, 29(1), 54–63. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>

CANNABIS SATIVA: A COMPREHENSIVE ETHNOPHARMACOLOGICAL REVIEW OF A MEDICINAL PLANT WITH A LONG HISTORY

Abbasi, A.M., Khan, S.M., Ahmad, M., Khan, M.A., Quave, C.L., Pieroni, A., 2013. Botanical ethnoveterinary therapies in three districts of the Lesser Himalayas of Pakistan. J. Ethnobiol. Ethnomed. 9, 84. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-9-84>. Abel, E.L., 1980. Marijuana: The First Twelve Thousand Years. Springer, US, New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2189-5>. (ISBN 978-0-306-40496-2).