



**Monografía Ultra CBD 30 mg/ml, 900 mg**



## Índice

História do Canabidiol	2
Farmacodinâmica	4
Farmacocinética	4
Química	5
Preparações Farmacêuticas	5
Sistema Endocanabinóide	7
Posicionamento CFM	12
Epilepsia	14
Autismo	18
Canabinóides para tratamento de Transtorno do Espectro do Autismo	19
Tratamento Alzheimer	20
Tratamento do Parkinson	23
Esclerose Múltipla	39
Distúrbios do movimento e doença de Huntington	40
Fibromialgia	43
Ação Anti-inflamatória do CBD	45
Canabinóides e Artrite Reumatoide	48
Osteoporose e lesões em atletas	49
Ansiedade e Depressão	52
Psicose, sintomas neuropsiquiátricos	53
CBD no auxílio a dependentes químicos	54
Endometriose e Cólicas menstruais	59
ULTRA CBD (Hidrossolúvel)	62
CBD Segurança e Efeitos Colaterais	64
Interações Medicamentosas	66
Uso na gravidez	67
Lactantes	68
Excreção	68
Referências	69

## Canabidiol na História

Em 1963 e 1964 pesquisadores isolaram e identificaram a estrutura do canabidiol e delta-9 tetrahydrocannabinol. (Gaoni & Mechoulam, 1964; Mechoulam e Shvo, 1963) Em 1988, Devane et al. identificaram receptores canabinóides no cérebro. Como os canabinóides não existem no cérebro, a existência dos receptores implicou que algum outro material endógeno normalmente se liga a esses receptores.

Em 1992, Devane et al. relataram o isolamento da ethanolamine of arachinocic acid, também conhecida como anandamida (N araquidonoyletanolamina - AEA), um material lipídico relacionado às prostaglandinas, que é formado localmente no cérebro e se liga aos receptores, exercendo ações similares às dos canabinóides, mas menos potente. Em 1995, Mechoulam e colaboradores isolaram o segundo neurotransmissor endocanabinóide, 2-arachidonylglycerol (2-AG). (Mechoulam et al. 1995). Na década de 60, o uso recreativo da cannabis rapidamente espalhou-se entre as faixas mais jovens da população em todo o mundo ocidental. (Kandel, 1984) O aumento no consumo de Cannabis, intensificou sua importância social e ampliou o conhecimento de suas composições químicas. O número de publicações sobre a Cannabis atingiu seu pico no início dos anos 70. (Zuardi, 2006). O pesquisador brasileiro Carlini, teve uma grande contribuição, especialmente sobre as interações do  $\Delta 9$  -THC com outros canabinóides. (Zuardi, 2006; Carlini 2004 e 2005). Após uma queda em 1970, o interesse em estudos sobre maconha foi renovado no início da década de 90, com a descrição e clonagem de receptores específicos para os canabinóides no sistema nervoso e o isolamento de canabinóides endógenos.

Posteriormente, o número de publicações sobre maconha foi crescendo continuamente, atestando o grande interesse em pesquisa envolvendo a planta. (Martin, 1999) Nos últimos anos houve um aumento significativo em publicações sobre cannabis e canabidiol (CBD), com a confirmação de seus efeitos farmacológicos e potencial terapêutico. (Zuardi, 2008) Os estudos com CBD têm relatado seus efeitos terapêuticos, tais como prolongamento do sono, anti-inflamatório, anticonvulsivante, ansiolítico e alívio da dor neuropática. (Zuardi, 2008; Rong et al., 2007).

Fármacos contendo CBD têm sido comercializados para estes efeitos (Zuardi, 2008; Pavlovic, 2018), em 2018, um composto de óleo de CBD altamente purificado, foi aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet. (Thiele et al., 2018; Devinsky et al., 2017) A biodisponibilidade oral de CBD é de 6% em humanos, isso ocorre porque o CBD é um composto altamente lipofílico e a baixa solubilidade em água implica em absorção deficiente. O metabolismo de primeira passagem também impacta negativamente a biodisponibilidade.

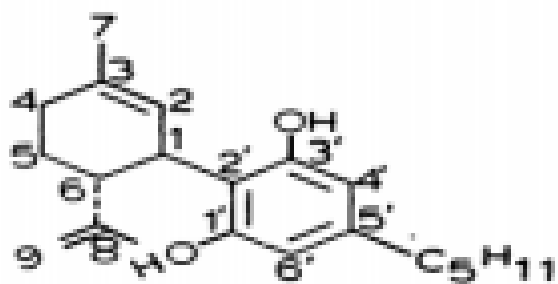
O CBD é hidrofóbico e sua metabolização é mediada pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19. (Zuardi, 2008) Os nanofármacos têm sido estudados e utilizados para melhorar a biodisponibilidade de compostos altamente lipossolúveis. (Zuardi, 2008). Cientistas estudaram o efeito da pronanoliphoespheres (PNL) no sistema de entrega do canabidiol por via oral e os resultados demonstraram o potencial dessa formulação na melhora da biodisponibilidade do CBD. (Cherniakov et al. 2017) A aplicação de nanotecnologia nas ciências biomédicas e na saúde tem sido nomeada como nanomedicina. Durante as últimas décadas, a FDA dos EUA aprovou a comercialização de fármacos com nanotecnologia, isso mostra o importante papel dessa tecnologia na medicina atual. (Fatemeh, 2018)

A Vatten Pharma é uma empresa que pesquisa e desenvolve produtos inovadores, entre eles, o Canabidiol hidrossolúvel, com alta biodisponibilidade e segurança para os pacientes.

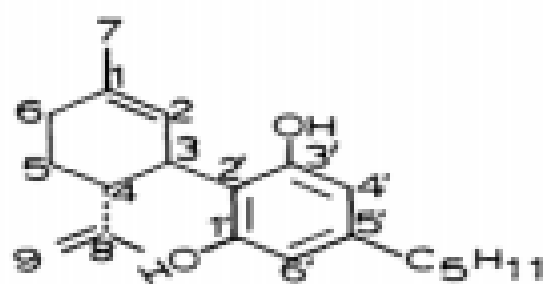
Sistema Endocanabinóide, os receptores de canabinóides e os endocanabinóides (moléculas endógenas capazes de ativar os receptores canabinóides) estão presentes em diferentes tecidos, incluindo os nervos periféricos, o sistema nervoso central e sistema imunológico.

**FORMAL NUMBERING**

**TERPENOID NUMBERING**



**DELTA-2-CBD**



**DELTA-1-CBD**

## **Farmacodinâmica**

O canabidiol tem baixa afinidade com os receptores canabinoides CB1 e CB2, embora possa atuar como antagonista dos agonistas CB1/CB2, apesar desta baixa afinidade o canabidiol pode ser um antagonista do GPR55, um receptor G acoplado à proteína e um receptor canabinoide putativo que é expresso no núcleo caudado e putamen no cérebro. Pode também atuar como um agonista inverso do GPR3, GPR6 e GPR12.

O CDB tem demonstrado atuar como um agonista parcial do receptor de serotonina 5-HT1A que é um modulador alostérico dos receptores  $\mu$ - e PPAR $\gamma$ -opioides também. Os efeitos farmacológicos do CDB podem envolver PPAR $\gamma$  agonismo, inibição dos canais catiônicos de tensão e liberação intracelular de cálcio.

## **Farmacocinética**

A biodisponibilidade oral do canabidiol em óleo é de aproximadamente 6% em humanos, enquanto a biodisponibilidade do Canabidiol solúvel em água é de aproximadamente de 30 a 60% (média de 47%), a meia-vida de eliminação do CDB é de 18-32 horas. O canabidiol é metabolizado no fígado assim como no intestino pelas enzimas citocromo P450 CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2 e CYP3A4, e pelas isoenzimas UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7, o CBD pode ter uma ampla margem na dosagem.

## **Química**

À temperatura ambiente, o canabidiol é um sólido cristalino incolor. Em meios fortemente básicos e na presença do ar, ele é oxidado a uma quinona. Sob condições ácidas ele cicla para THC, o que também ocorre durante a pirólise, mas não durante a combustão.

A síntese do canabidiol tem sido realizada por vários grupos de pesquisa.

## **Preparações farmacêutica**

### Óleo de Canabidiol

Esta é a forma mais simples de extrair os componentes e a primeira a ser utilizada. Tem resultados em todas as indicações e absorção em torno de 6%. O início de ação é de 30 a 60 minutos. Os óleos geralmente tem que ser administrados em dosagens mais altas devido a sua absorção baixa e deve ser ingerido isoladamente, sem adicionar água ou outros.

Nesse caso, é preciso entender que os óleos se classificam conforme sua composição, o que, por sua vez, influi na maneira como ele age no organismo.

Temos, então, três tipos:

- CBD isolado
- Óleo full spectrum: contém todos os compostos extraídos da Cannabis, tais como óleos essenciais, terpenos e outros canabinóides
- Óleo broad spectrum: composto em que o CBD isolado se mistura ao óleo full spectrum.

### Water Solubles (Hidrossolúveis)

Este é o método mais moderno do uso do Canabidiol, processo industrializado onde a molécula do Canabidiol passa por um processo de Nanotecnologia e é reduzida a tamanhos inferiores a 100 nanômetros, assim pode ser revestida por molécula de água. Este processo possibilita absorção até 10X maior que os óleos, reduzindo significativamente a dosagem, facilitando a titulação, evita a primeira passagem hepática, reduzindo riscos de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Pode ser ingerido diretamente ou ser adicionado a água, suco e outros.

### Cápsulas de Canabidiol

Tratamentos conservadores à base de remédios, via de regra, são prescritos na forma de comprimidos, cápsulas ou drágeas para ingestão oral.

Essa é uma das tantas possibilidades de se administrar medicamentos feitos com CBD.

Elas podem ser produzidas com extrato de Canabidiol com o componente isolado ou com outros elementos que não estão presentes na Cannabis e são adicionados sinteticamente.

### Produtos de uso tópico

Entre os tantos endocanabinoides naturais em nosso organismo, os cutâneos ajudam a restabelecer as funções da pele, bem como o seu aspecto saudável.

Tendo em vista a existência desses receptores, são produzidos pela indústria farmacêutica medicamentos contendo CBD na forma de pomadas, cremes e unguentos.

Aplicados diretamente sobre a pele, eles têm ação reparadora ou cosmética, podendo ser utilizados também para tratar de pequenas infecções.

## Vaporizadores

Por mais que a administração de CBD no formato de óleos e de cápsulas seja a mais difundida, nenhuma outra é tão eficaz como pela via respiratória, isto é, por inalação. Essa eficácia tem a ver com a biodisponibilidade maior ao inalar o canabidiol por esse meio.

Assim, ele age mais rápido, uma vez que é absorvido quase instantaneamente pela corrente sanguínea. Porém esta via de administração é proibida no Brasil.

## **SISTEMA ENDOCANABINOIDE**

Milênios depois, a ciência – mesmo se debruçando intensamente na caracterização química de seus mais de 530 componentes bioativos ainda não era capaz de gerar hipóteses passíveis de comprovação, afim de explicar duas das características mais notáveis do uso recreativo desse vegetal: porque pequenas alterações químicas potencializavam o efeito da droga em até 100 vezes e, principalmente, porque seria virtualmente impossível um indivíduo sofrer uma overdose letal da substância.

Para suplantiar este paradigma, alguns compostos derivados do delta-nove-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) principal componente da Cannabis foram marcados radioativamente em estudo experimental e após sua indução, descobriu-se que os mesmos apresentavam tropismo por membranas encefálicas e que sua ligação se dava de forma saturável e estereosseletiva. Tais indícios sugerem fortemente a existência de receptores endógenos para a droga e foram estes achados que levaram à descoberta do Sistema Endocanabinóide (SEC): um aparelho fisiológico constituído de receptores e ligantes endógenos, conservado filogeneticamente, responsável por diversos controles relacionados à homeostase neuronal.

Os receptores, de acordo com a ordem de descoberta, foram classificados em CB1 e CB2: enquanto o primeiro é responsável pela maior parte dos efeitos psicotrópicos – além de serem o de maior abundância no Sistema Nervoso Central (SNC) – os receptores CB2 tem sua expressão majoritária no sistema imunológico, na micróglia e em condições patológicas como a dor crônica. A densidade dos mesmos é descrita na tabela 1.

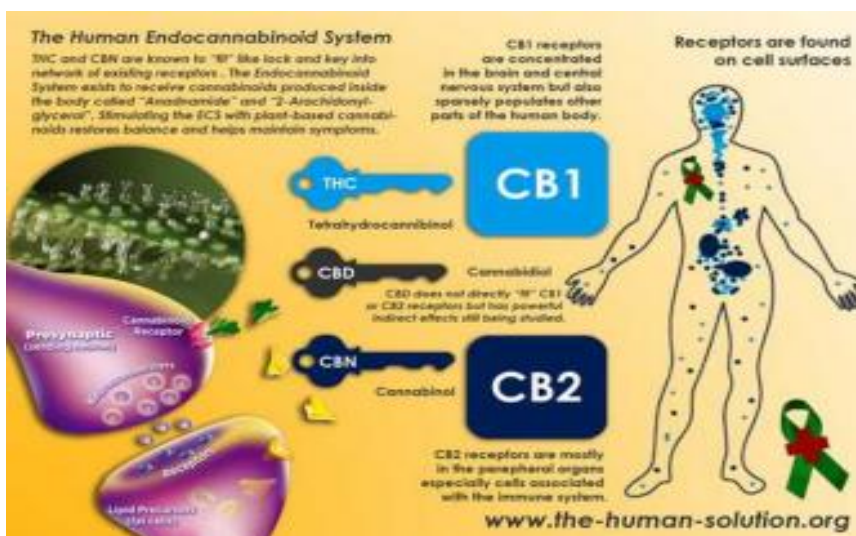


Tabela 1 – Densidade dos receptores CB1 e CB2.

DENSIDADE	RECEPTOR	
	CB1	CB2
Alta	Bulbo olfativo, hipocampo, estriado lateral, núcleos estriatais e cerebelo	Células do sistema imune
Moderada	Prosencéfalo, lobo frontal, parietal e cíngulo, septum, amígdala, hipotálamo ventromedial, subnúcleo lateral do núcleo interpeduncular, núcleo parabraquial, núcleo do trato solitário e corno dorsal da medula	–
Baixa	Tálamo, corno ventral da medula e demais núcleos do tronco cerebral	Micrógliã

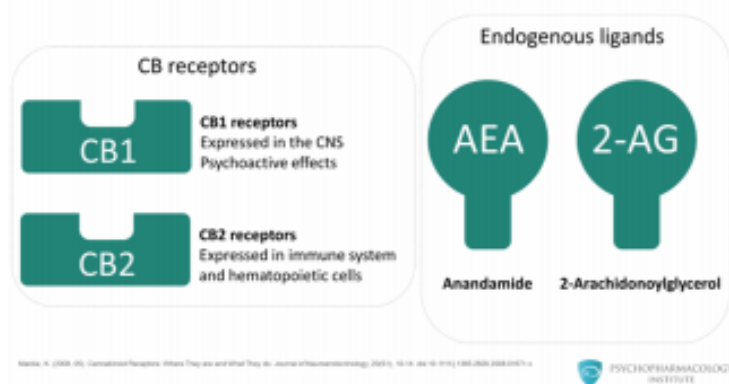
O mecanismo de ação de ambos são similares e culminam na hiperpolarização neuronal ocasionando a diminuição da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica: o CB1, quando ativo, inibe a adenilciclase que, por sua vez, leva a um déficit na conversão de ATP em AMPc diminuindo a ação da Quinase A (PKA); com a redução da fosforilação dos canais de potássio – gerando a saída destes íons nas células pré-sinápticas – ocorre a inibição dos canais de cálcio sensíveis à voltagem que leva à dessensibilização neuronal.



Já o CB2 – que apresenta estrutura físico-química homóloga em 44% aos receptores CB1 – possui atividade inibitória das proteínas G<sub>i</sub> que, por sua vez, inibem a adenilciclase ativando, assim, a cascata da proteína MAPK. Devido a estas características o SEC constitui uma das exceções à lei da polarização dinâmica postulada por Ramon e Cajal em 1891 uma vez que seguem o sentido retrógrado ao da transmissão sináptica.

Pouco tempo após a caracterização destes receptores a ciência se dedicou no estudo dos ligantes endógenos para o SEC dos quais dois são os mais relevantes quantitativamente: a anandamida (N-araquidoniletanolamida) – terminologia sânscrita para “felicidade eterna” – e o 2-araquidonilglicerol (2-AG). Enquanto o último apresenta alta seletividade para os receptores CB1/CB2 desempenhando ação agonista total para os mesmos, a anandamida é agonista apenas parcial para CB1/CB2 apresentando ainda baixa afinidade para TRPV1.

A síntese destes ligantes se dá por meio de precursores fosfolipídicos membranares de modo não contínuo, ou seja, são produzidos sob demanda nos neurônios pós-sinápticos sem armazenamento prévio vesicular com liberação direta na fenda sináptica ou via corrente sanguínea. Embora haja uma redundância considerável neste processo, a mediação e regulação da síntese é feita pelo acúmulo de íons de cálcio no neurônio pós-sináptico sendo este o passo limitante.



Para a produção de anandamida ocorre a ativação da N-acetiltransferase (NAT) que converte a fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina em N-araquidonil fosfatidiletanolamina (NAPE) levando à hidrólise do NAPE pela N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase-D (NAPE-FLD), gerando anandamida; já no caso do 2-AG, a principal via é a da fosfolipase-C-beta-diacilglicerol-lipase: a FLC<sub>β</sub> converte fosfoinosítídeos membranares em 1,2-diacilglicerol que ao sofrer hidrólise pela DGAL forma o endocanabinóide.

Uma das ações descritas do SEC, não obstante, é sua relação com o circuito do prazer. Na visão clássica as drogas de abuso acionam este circuito por meio dos neurônios dopaminérgicos de segunda ordem no eixo ATV-NAc seja por ação direta nos terminais dopaminérgicos ou de modo indireto sob os inputs modulatórios; hoje, contudo, é aceito que os endocanabinoides contribuem para a homeostase motivacional por meio da definição de um setpoint atuando nos inputs de controle da via levando a uma relação inversamente proporcional: o SEC atua mantendo a homeostase motivacional enquanto os canabinóides exógenos levam à perturbação da via por desestruturação neuromoduladora e alteração do setpoint do circuito levando o indivíduo ao comportamento denominado drug seeking & drug taken.

Ademais, a compleição do SEC em sítios pertinentes à memória e sua ação na modulação da mesma torna-se relevante no tocante à promoção e edificação do sequestro de GABA para assim dificultar a solidificação de memórias aversivas. A ingerência desempenhada neste processo pelo  $\Delta 9$ -THC, com bloqueio da LTD e consequente translocação do setpoint para extinção de memórias aversivas, pode alterar significativamente o impacto de memórias conexas ao sistema de recompensa.

Além disso, nos últimos anos novos modelos foram postulados quanto a este sistema de modo que há suspeita, com razoável grau de legitimidade, da existência de pelo menos mais um receptor endógeno para canabinóides denominado até então de “receptor putativo do tipo CB3” além da caracterização de mais ligantes ainda pouco descritos. Cogita-se ainda a hipótese de fatores não associados serem desencadeadores de mecanismos integrantes do SEC: é descrito, a exemplo, que determinadas perturbações membranares são capazes de ativar a cascata de reação de hiperpolarização pré-sináptica num efeito equivalente aos receptores do tipo CB1 e CB2.

Dessa forma o SEC desempenha efeito modulatório geral em vias decisivas, como visto, nos fenômenos relacionados às desordens por uso abusivo de drogas uma vez que colabora para o estabelecimento de setpoints em múltiplos processos neuronais; fármacos com atividade modulatória do SEC, portanto, podem compor nos próximos anos um foco terapêutico na profilaxia de distúrbios relacionados a um amplo espectro de patologias neuronais, desde o próprio transtorno por uso abusivo de drogas até mesmo o Alzheimer.

Os EC não são armazenados em vesículas, sendo imediatamente liberados após a ativação pós-sináptica para atuarem na modulação dos neurônios pré-sinápticos, processo este denominada neurotransmissão retrógrada. Atuam “sob demanda”: são acionados quando necessário e funcionam para reparar ou modular a função de outros mediadores. Sua ação é encerrada com a captação nas terminações pré-sinápticas.

Os receptores canabinóides se encontram inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas-G, primeiras componentes no processo de transdução de sinais, e à enzima adenilato ciclase (AC).

O aumento do cálcio intracelular é fator desencadeante para que o precursor de endocanabinóide acoplado à membrana seja sintetizado, clivado e liberado.

Após essa interação, há reações em vários componentes intracelulares, que incluem a inibição da AC, abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio voltagem-dependentes, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores

## Posicionamento do CFM



O Canabidiol (CBD) é um dos 80 canabinóides presentes na planta *Cannabis sativa* (Canabis – Izzo et al., 2009) e não produz os efeitos psicoativos típicos da planta (Hollister, 1973; Martin Santos et al., 2012).

Uma extensa revisão dos estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em animais e poucos em humanos, sugere que este canabinóide é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico (Bergamaschi et al., 2011). Todavia, não há estudos suficientes em humanos que possam ser caracterizados como das Fases 2 e 3 dos estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia. Os estudos existentes envolvem número limitado de participantes de pesquisa.

Os estudos de toxicidade e efeitos adversos do uso continuado de CBD em humanos envolveram voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, pacientes com doença de Huntington, pacientes com doença de Parkinson e pacientes com esquizofrenia. Nesses estudos, as doses de CBD variaram de 200 a 1.500 mg (dosagem mais frequente de 800 mg), por períodos entre quatro e 18 semanas. As medidas de acompanhamento incluíram: testes bioquímicos e laboratoriais de sangue, eletrocardiograma, eletroencefalograma, pressão arterial, frequência cardíaca, exame físico e neurológico e relato subjetivo de sintomas adversos. Nesses estudos não foram encontradas alterações consistentes associadas ao uso do CBD a não ser alguns relatos de sonolência com doses mais altas (Cunha et al., 1981; Carlini & Cunha, 1981; Consroe et al., 1991; Zuardi et al., 1995, 2006, 2009; Leweke et al., 2012).

O uso repetido do CBD, diferente do que ocorre com o THC ( $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol), não produziu tolerância de seus efeitos, nem qualquer sinal de dependência ou abstinência em testes com camundongos (Hayakawa et al., 2007).

Ao lado desse perfil favorável de efeitos adversos, nos últimos 40 anos vêm sendo acumuladas evidências experimentais que apontam o CBD como uma substância com um amplo espectro de ações farmacológicas. Muitas dessas ações têm um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles: a epilepsia, a esquizofrenia, a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, isquemias, diabetes, náuseas, câncer, como analgésico e imunossupressor, em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, (para revisão ver Zuardi, 2008; Izzo et al., 2009). As evidências de eficácia foram observadas em diferentes níveis, do pré-clínico em animais aos ensaios clínicos em pacientes, dependendo da cada doença estudada. Para as epilepsias refratárias da criança e do adolescente, existem evidências em todos os níveis, até os ensaios clínicos controlados e duplo-cegos, todavia, com número restrito de pacientes.

# Neuropediatrics



## **Epilepsia**

A epilepsia é um distúrbio cerebral que acomete em torno de 1% da população mundial (Schmidt, et al., 2012), prejudicando gravemente a qualidade de vida (Devinsky et al., 1995) e podendo provocar danos cerebrais, especialmente no período de desenvolvimento (Berg et al., 2012). Dentre os pacientes refratários a tratamento se encontra um grupo específico, correspondente às epilepsias da infância e da adolescência refratárias aos tratamentos convencionais, tais como as encontradas nas Síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut.

Na definição proposta pela International League Against Epilepsy, as epilepsias resistentes a tratamento são aquelas em que ocorre falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado (Fisher RS et al. A practical clinical definition of epilepsy, Epilepsia 2014).

A questão da definição de refratariedade aos tratamentos disponíveis tem sido muito discutida e despertado grande interesse para a tomada de decisão quanto à indicação de cirurgias ablativas que, por sua natureza, são irreversíveis. Nesse contexto, de acordo com Eliana Garzon, para se considerar um paciente com epilepsia intratável de forma medicamentosa, o controle satisfatório das crises não poderia ser obtido com nenhuma das drogas anti-epilépticas (DAE), usadas isoladamente ou em combinação, até doses ou níveis subtóxicos. Sendo assim, a intratabilidade é um conceito relativo que deve ser baseado na probabilidade de que o controle das crises não ocorrerá com outras drogas, uma vez que não se obteve controle satisfatório com algumas das DAE previamente usadas. Estudos em adultos e crianças sugerem que a probabilidade de remissão completa de crises não adequadamente controladas, após o uso de duas ou três DAE consideradas potencialmente eficazes, é de 5% a 10%.

Apesar de um grande número de drogas antiepilépticas, existe um consenso de que não ocorreram progressos substanciais no controle de crises epilépticas nos últimos 40 – 50 anos, desde a introdução da carbamazepina e do valproato (Löscher & Schmidt, 2011; Beyenburg et al., 2010). Nos últimos 30 anos foram introduzidas mais de 15 drogas antiepilépticas, de terceira geração, mas, ainda assim, 20 a 30 % dos pacientes com epilepsia não têm suas crises controladas por medicações (Sillanpää et al., 2006; Brodie et al., 2012).

Muitos desses pacientes têm indicação de neurocirurgia, que varia desde a retirada de parte de um lobo cerebral até completa hemisferectomia, na tentativa de controle das crises. Entretanto, muitos dos pacientes resistentes ao tratamento antiepiléptico também não preenchem os critérios clínicos para a indicação de cirurgia, e diversos dos pacientes operados não remitem completamente das crises.

Diante desse quadro fica clara a importância do desenvolvimento de novos tratamentos para a epilepsia, com drogas efetivas nos casos resistentes aos tratamentos disponíveis, que

apresentem menos efeitos adversos e que modifiquem a história natural da doença, protegendo dos danos cerebrais causados pela doença (Löscher et al., 2013).

O efeito antiepiléptico foi um dos primeiros efeitos farmacológicos do CBD, descrito em roedores por um grupo de pesquisadores brasileiros, no início dos anos 1970 (Carlini et al., 1973; Isquierdo et al., 1973). Até o momento, o CBD foi testado em 16 modelos de convulsões em animais, com resultados indicativos de efeito terapêutico em 15 deles (Isquierdo et al., 1973; Carlini et al., 1973; Turkanis et al., 1974; Consroe & Wolkin, 1977; Consroe et al., 1982; Jones et al., 2010; Jones et al., 2012; Shirazi-zand et al., 2013).

O primeiro estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, foi realizado com 15 pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal, com crises convulsivas secundariamente generalizadas, resistentes aos tratamentos habituais. Neste estudo, o CBD (200 a 300 mg/dia) comparado ao placebo, foi adicionado à medicação que os pacientes vinham utilizando, por um período de até 18 semanas.

Quatro dos oito pacientes tratados com CBD evidenciaram melhora significativa da sua condição, mantendo-se praticamente isentos de crises na maior parte do estudo. Outros três pacientes, em tratamento com CBD, apresentaram melhora parcial em sua condição clínica e apenas um dos oito pacientes não mostrou melhora. Além disso, três pacientes tratados com CBD mostraram melhora no eletroencefalograma (EEG).

Entre os pacientes que receberam o placebo, apenas um melhorou, enquanto sete permaneceram inalterados. O CBD foi bem tolerado por todos os participantes (Cunha et al., 1980).

Depois dessa publicação, passaram-se mais de 30 anos, sem que outros estudos fossem publicados, a não ser dois resumos com informações incompletas.

Um ensaio clínico aberto e prospectivo, do CBD em crianças e adultos jovens com crises convulsivas resistentes ao tratamento, vem sendo realizado, desde o final de 2013, no Centro Médico Langone da Universidade de Nova York e na Universidade da Califórnia em São Francisco.

Foi divulgada uma análise parcial deste estudo, com 27 pacientes, que completaram pelo menos 12 semanas de tratamento. Desses pacientes, o diagnóstico mais frequente foi síndrome de Dravet (n=9). Os demais pacientes compreendem uma gama de epilepsias resistentes. Os pacientes eram predominantemente crianças com uma idade média de 10,5 anos. Todos os pacientes que participaram desse estudo foram observados por quatro semanas com a medicação que vinham fazendo uso, em média 2,7 medicações antiepilépticas (linha de base).

Após esse período, passaram a receber o CBD (5 a 20 mg/kg/dia) durante pelo menos 12 semanas, em adição à medicação que recebiam na linha de base. A porcentagem de redução de crises na 12<sup>a</sup> semana foi comparada com as quatro semanas da linha de base. A redução média da frequência de crises em relação a frequência das crises da linha de base foi de 44%. Uma redução de pelo menos 70% de crises foi obtida em 41% de sujeitos e 15% de todos os pacientes ficaram livres de crises. Para os nove pacientes com Síndrome de Dravet a redução média de crises foi de 52% (GW Pharmaceuticals, 2014).

Os dados de efeitos adversos do CBD, nesse estudo aberto, foram obtidos de 62 crianças (27 com pelo menos 12 semanas de tratamento e as demais com um tempo menor do que 12 semanas). Nenhum paciente foi retirado do estudo por efeito adverso. Também, nenhum dos eventos graves pôde ser associado ao uso do CBD em análise realizada por investigadores independentes. Os efeitos adversos foram todos de intensidade leve ou moderada e os mais comuns (>10%) foram: sonolência (40%), fadiga (26%), diarreia (16%), diminuição do apetite (11%), aumento do apetite (10%) (GW Pharmaceuticals, 2014).

Como observado anteriormente, os estudos existentes realizados em humanos envolvem número limitado de participantes de pesquisa, não sendo suficientes para comprovar sua segurança e efetividade.

Em 2013 uma droga, que contém o CBD como seu ingrediente ativo recebeu a designação de Droga Órfã (DO) pelo FDA para o tratamento da síndrome de Dravet - uma forma rara e grave de epilepsia infantil resistente a drogas. Sete estudos de acesso expandido foram concedidos pelo FDA, dos EUA, para o tratamento com esta droga (Epidiolex) em crianças que sofrem de síndromes epiléticas intratáveis.

Atualmente, as conclusões disponíveis para a utilização do CBD permite inferir que: (1) somente as formulações farmacêuticas de CBD que possam satisfazer as exigências de produção e purificação, com padronização e controle de qualidade seriam adequadas para a administração em crianças; (2) estudos controlados com placebo devem ser realizados com urgência, a fim de fornecer evidências robustas acerca da segurança e eficácia do CBD.

Desta forma, o uso do CBD fora do escopo experimental e compassivo somente poderá ser autorizado frente a dados científicos obtidos dentro das normas internacionais de estudos clínicos que venham a demonstrar de forma definitiva a segurança, efetividade e aplicabilidade clínica.



A farmacologia do CBD é complexa, abrangendo interações diretas e/ou indiretas com receptores de vários sistemas de controle celular. Entretanto, diversos efeitos farmacológicos do CBD resultam de sua ação inibitória sobre o mecanismo de recaptação e degradação da anandamida. Esta, por sua vez, constitui um ativador parcial do receptor CB1 com alta afinidade por este. Porém, é provável que ela aumente a ativação de CB1 quando este se encontra desocupado, mas que reduza em parte a ativação se o receptor estiver ocupado por um ligante de baixa afinidade, como o CBD e o 2-AG, um endocanabinoide agonista seletivo de CB1.

A interação farmacológica do CBD e dos dois endocanabinoides (anandamida e 2-AG) sobre o receptor CB1 pode manifestar, pelo menos em parte, uma reação de inversão do efeito na medida em que a concentração do CBD é elevada. Portanto, a propagação da atividade epileptiforme oriunda de circuitos cuja localização dos receptores CB1 está nos neurônios glutamatérgicos, pode ser eventualmente reduzida mediante a ação do CBD, neste caso, com a interrupção no foco de origem. Além disso, a aplicação sistêmica de CBD pode provocar o acúmulo de anandamida em qualquer ponto de produção da mesma, seja por efeito da ação sináptica, por liberação tônica e/ou por ação hormonal.

O agonismo da anandamida sobre o CB1 é mais fraco que do 2-AG, porém, embora possua efeito apenas parcial sobre o receptor, a anandamida apresenta maior afinidade do que o 2-AG. Portanto, ao passo em que a anandamida é acumulada em seus sítios de ação, a mesma tende a retirar o 2-AG dos receptores a fim de substituí-lo. Em hipótese, a aplicação sistêmica de CBD e subsequente interação da anandamida e do 2-AG pode resultar na manutenção de um estado intermediário de ativação dos receptores CB1, onde os mesmos encontram-se nem desativados, nem inteiramente ativados pelo 2-AG. Dessa forma, onde ocorrer o estímulo à produção de endocanabinoides, o CBD intensificará a ativação de CB1 por anandamida em receptores que se encontrem previamente vazios. Em contraste, a ativação de CB1 mantida pela interação do 2-AG será reduzida pelo CBD, ocorrendo a substituição do endocanabinóide pela anandamida acumulada, aplacando assim, a ativação dos circuitos neuronais potencialmente envolvidos na propagação da atividade epileptiforme.

Conclusões Mediante as pesquisas bibliográficas realizadas para a composição deste estudo, é possível concluir que o canabidiol possui amplo potencial terapêutico em nível do sistema nervoso central, demonstrando grande importância no tratamento de diversos distúrbios neurológicos. Além disso, o reconhecido efeito anticonvulsivo do canabidiol revela-se capaz de reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes epiléticos fármaco resistentes, bem como evitar os irreversíveis danos cerebrais e impedir os efeitos retrógrados no desenvolvimento de crianças e adolescentes.

Dessa forma, é necessário que estudos clinicamente comprovados, envolvendo um elevado número de pacientes, sejam realizados em prol da análise minuciosa das propriedades farmacocinéticas do canabidiol, para que o processo de aprovação para o uso medicinal do canabinoide como fármaco de escolha no tratamento de epilepsias de difícil controle seja realizado o mais rápido possível. Enquanto isso, diversos indivíduos fármaco resistentes continuam sendo afetados diariamente pelos graves efeitos provenientes das convulsões, ao passo que os familiares dos mesmos buscam tratamento nos anticonvulsivantes disponíveis que, geralmente, mostram-se ineficazes em casos como estes.

## **AUTISMO**

Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é o nome que se dá a uma forma de neurodesenvolvimento atípico, caracterizado pela manifestação precoce de dificuldades de comunicação e interação social e pela presença de comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos. Esses são os sintomas nucleares do transtorno, mas a forma e gravidade de sua apresentação são variáveis. Trata-se de um transtorno pervasivo e permanente, não havendo cura, ainda que a intervenção multidisciplinar precoce focada em hiperestimulação (comportamental e educacional) possa alterar o prognóstico, melhorando a funcionalidade e qualidade de vida do paciente.

O tratamento farmacológico possui indicação formal apenas para quadros de importante irritabilidade ou agressividade, onde o paciente coloca a si ou terceiros em risco. Também pode ser indicado no tratamento de condições comórbidas, sendo os distúrbios do sono e o déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) as mais comuns.

### Canabinóides para tratamento de Transtorno do Espectro do Autismo

O uso de canabinóides – especialmente o canabidiol (CBD) – tem sido cada vez mais frequente no tratamento de crianças com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais e outras patologias, inclusive no Brasil. Depois de diversos relatos sobre o uso de cannabis medicinal na diminuição, por exemplo, de ansiedade, irritabilidade, insônia e agressividade, pais de crianças com autismo começaram a enxergar o uso de canabinóides como uma alternativa para aliviar tais sintomas em seus filhos.

Desde então, vêm se acumulando ao redor do mundo muitos relatos de casos evidenciando melhora substancial do comportamento, funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com TEA após iniciar tratamento com cannabis medicinal. Além de curiosidade sobre a possibilidade desse uso influenciar também na melhora dos sintomas centrais da doença.

Embora muitos portadores de autismo já estejam sendo tratados com preparados à base de CBD, há ainda grande desconhecimento acerca das evidências científicas e análises de perfil de segurança, tolerabilidade e eficácia para o uso em pacientes com TEA.

### Estudo da Elsevier

Recente estudo de Poley et al (2018), intitulado “Canabidiol como um candidato sugerido para o tratamento do Transtorno do Espectro do Autismo”, foi veiculado pela Elsevier.

O artigo avaliou estudos pré-clínicos e clínicos em busca de achados sobre o envolvimento do sistema endocanabinóide em neurodesenvolvimento e desordens físicas e mentais, bem como sobre segurança e eficácia do uso de CBD no tratamento de comportamentos e comorbidades mais comuns do portador de TEA. O trabalho concluiu que os déficits de interação social fazem parte dos principais fenótipos do TEA, e que o CBD tem demonstrado algumas propriedades pró-sociais em estudos pré-clínicos.

Além disso, demonstrou que é possível que o canabidiol possa ser eficaz como monoterapia ou tratamento adjuvante em algumas das comorbidades mais comuns do portador de autismo, como distúrbios do sono, TDAH, ansiedade e convulsões. O nível de evidência ainda é muito baixo com relação aos efeitos em outras comorbidades, tais como psicose, comportamento aditivo, distúrbios cognitivos ou do humor e agressividade.

O estudo ainda conclui que há certamente uma grande lacuna sobre o tema e muitos outros estudos são necessários antes de se afirmar quaisquer conclusões sobre o potencial terapêutico do uso dos canabinóides em pacientes com TEA. Destacou-se que todas as evidências atuais são indiretas e com base na eficácia do CBD em condições patológicas que poderiam estar também presentes no autismo. Portanto, a eficácia potencial do CBD no contexto da TEA é ainda uma hipótese.

### Estudo da Revista Nature

Mais recentemente, a conceituada revista científica Nature (cujo fator de impacto é altamente relevante) divulgou o artigo “Experiência da vida real no tratamento do autismo com cannabis medicinal: análise da segurança e eficácia”.

Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy Lihi Bar-Lev Schleider 1,2, Raphael Mechoulam<sup>3</sup>, Naama Saban<sup>2</sup>, Gal Meiri<sup>4,5</sup> & Victor Novack<sup>1</sup>

Neste estudo foram coletados e analisados dados de 188 pacientes com TEA tratados com cannabis medicinal entre os anos de 2015 e 2017 – o grupo tinha média de idade de 12,9 anos e alguns pacientes apresentavam comorbidades associadas, sendo epilepsia (14,4%) e TDAH (3,7%) as mais prevalentes.

Na maioria dos pacientes, o tratamento foi baseado no uso de óleo de cannabis contendo 30% de CBD e 1,5% de THC (proporção de 20 CBD para 1 THC). Os dados foram coletados através de questionários estruturados aplicados aos cuidadores, contendo inventário de sintomas, avaliação global e efeitos colaterais. A coleta foi realizada em três momentos distintos (antes do início do tratamento, um mês após o início e seis meses após o início).

Concluiu-se que, depois de seis meses de tratamento, 30,1% dos pacientes relataram melhora significativa dos sintomas; 53,7% relataram resposta moderada; 6,4% relataram melhora discreta; e 8,6% não relataram melhora alguma. Ademais, melhora ou desaparecimento de sintomas como inquietação, ataques de raiva, agitação, problemas do sono, ansiedade, constipação e problemas na digestão foram relatados em 75% dos pacientes ou mais. A mesma eficácia não foi observada na melhora ou desaparecimento de distúrbios da fala, déficits cognitivos, incontinência, mobilidade limitada, apetite aumentado e falta de apetite.

Efeitos colaterais foram observados por 25,2% dos pacientes, sendo a inquietação (6,6%) o mais comum. É importante salientar que este foi um estudo realizado sem grupo controle e, portanto, nenhuma causalidade entre a terapia com canabinóides e melhora no bem-estar pode ser estabelecida. O estudo foi baseado em relatos de observação fornecidos pelos pais/cuidadores, além da avaliação ser composta de variáveis subjetivas, como qualidade de vida, humor e efeitos gerais – fatores que podem ser influenciados pela opinião dos pais/cuidadores.

Em 2018, a U.S. Food and Drug Administration aprovou o uso do Epidiolex, solução de prescrição de CBD altamente purificada desenvolvida pela Greenwich Biosciences, sediada em Boston, para tratar convulsões associadas à síndrome de Dravet e à síndrome de Lennox Gastaut.

Foi descoberto que a CBD modula as mensagens das células nervosas em regiões do cérebro regulando a ansiedade, a função executiva e o comportamento, bloqueando os sinais para os principais receptores neuronais que, quando superestimulados, podem desencadear convulsões.

"Estudos usando animais modelando ASD mostraram que a CBD tem efeitos similares: Os neurotransmissores excitatórios são inibidos, levando a uma redução dos déficits comportamentais e sociais característicos do ASD", disse Doris Trauner, MD, Professora Distinta de Neurociências e Pediatria da Faculdade de Medicina da UC San Diego e neurologista pediátrica do Rady Children's Hospital-San Diego com especial experiência em deficiências de desenvolvimento neurológico. "A CBD pode ter potencial para muitas deficiências neurológicas, mas há um interesse particular pelo autismo, pois os problemas comportamentais podem ser graves e limitar a capacidade da criança de aprender e socializar".

# **Doenças Neurológicas**



## **Tratamento do Alzheimer**

O aumento da expectativa de vida observada no Brasil no início de 1940 ocorreu devido à redução da mortalidade. Isso resultou em um aumento de doenças crônico-degenerativas, tais como a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA). A DA é definida como uma doença neurodegenerativa com perda progressiva de memória e sintomas cognitivos comportamentais.

É uma das causas mais comuns de demência e tem acometido cada vez mais indivíduos, tornando-se um grande problema econômico e social. Além disso, a progressão da doença é caracterizada pelo surgimento de sintomas tanto neuropsiquiátricos como não-cognitivos, impactando a vida do enfermo e de seu cuidador. Dentre os diversos sintomas, pode listar-se perda da memória, agitação psicomotora, depressão, transtornos afetivos com isolamento social, falha no reconhecimento facial, entre outros.

Exames anatomopatológicos post-mortem do córtex temporal de pacientes com DA mostraram depósitos extracelulares de proteínas beta-amiloides, que formam placas neurais. No meio intracelular, observou-se o desenvolvimento de emaranhados de neurofibrilas de proteína tau hiperfosforilada. Esta proteína em sua ação normal é responsável pela organização do citoesqueleto dos neurônios.

Esses achados, juntamente com o processo neuroinflamatório e o aumento do estresse oxidativo presente nos tecidos neurais, estão relacionados com o surgimento e progressão da DA. A neuroinflamação relaciona-se com a ativação da micróglia, que fagocita os depósitos beta-amilóide liberando citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-alfa e quimiocinas). Ocorre também a liberação de glutamato e espécies reativas de oxigênio, resultando em neurotoxicidade e dano oxidativo, levando ao aumento do dano cerebral.

Outro fator desencadeante é a redução da síntese de colesterol, processo que está ligado à neurodegeneração e à etiologia da DA. As atuais terapias medicamentosas para a doença de Alzheimer apresentam eficácia questionável, atuando somente no alívio de sintomas. O tratamento não impede a progressão da doença, apenas oferece benefícios limitados na função cognitiva. Além disso, estão relacionados a vários efeitos adversos.

Entre as drogas aprovadas, os inibidores da acetilcolinesterase, como o Donepezil (Eranz®) são as mais usadas, embora apresentem efeito terapêutico em no máximo 20% dos pacientes com Alzheimer. Essa classe apresenta como efeitos adversos náusea, diarreia, vômito, perda de peso, insônia, infecção no trato urinário, entre outros. Alguns sintomas típicos comportamentais da DA são controlados com o uso de outros medicamentos de classes diversas, como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, aumentando o número de reações adversas e interações medicamentosas.

O mecanismo de ação dos canabinóides baseia-se na ativação do sistema endocanabinoide, através de receptores canabinóides, que resulta na liberação de neurotransmissores, com destaque para o glutamato. No sistema nervoso são encontrados dois tipos de receptores canabinóides, o CB1, predominante no sistema nervoso central, e o CB2, que constitui o principal receptor nos tecidos periféricos.

Os receptores CB1 e CB2 fazem parte da grande família dos receptores acoplados à proteína G e possuem um agonista endógeno, cuja estrutura química é derivada do di-benzopiran: o próprio  $\Delta^9$ -THC.

Existem ainda 3 outros grupos de agonistas sintéticos, que diferem em estrutura química. O segundo grupo é representado pelo composto CP55, semelhante ao  $\Delta^9$ -THC, mas sem anel piran. O terceiro grupo é formado por aminoalquil-indol, representado pelo WIN 55. O quarto grupo sintético é derivado do ácido araquidônico. A ligação entre o agonista e o seu receptor irá desencadear uma cascata de sinalização intracelular resultando tanto na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem, como também na ativação dos canais de potássio e proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAP quinases).

Os derivados canabinoides estudados já estão sendo utilizados na terapia de diversas doenças, como o glaucoma, esclerose múltipla e câncer. Seus efeitos incluem redução de efeitos adversos do tratamento quimioterápico e alívio sintomático dessas doenças.

Suas ações envolvem: melhoria da náusea e vômito, estimulação da fome em pacientes portadores de HIV e em tratamento por quimioterapia e analgesia, bem como redução da pressão intraocular. Entretanto, o uso de canabinóides já foi relacionado a efeitos adversos, como sonolência, infecções do trato urinário, recaídas da esclerose múltipla e dispneia.

As propriedades do CBD, amplamente estudadas por diversos pesquisadores, têm amparado a ciência com resultados que demonstram o amplo espectro de ação da substância em diferentes sistemas, além de seu efeito protetor em doenças neurodegenerativas, tais como o Alzheimer, o Parkinson, Huntington e outras. Sua eficácia como agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante já foi estudada.

Ademais, ESPOSITO (2005, 2011) demonstrou que o CBD preveniu a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína tau, e promoveu neurogênese no hipocampo de ratos que foram submetidos a inoculação de peptídeo humano  $\alpha\beta$  no líquido cerebrospinal. Tais achados favorecem o uso terapêutico de CBD na terapia de DA.

De maneira semelhante, o  $\Delta^9$ -THC reduziu a agitação e a atividade motora involuntária em pacientes com DA. No Brasil, o uso medicinal da Cannabis ou de seus derivados ainda é limitado. Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o uso medicinal de CBD após análise de diversos estudos clínicos, os quais demonstraram a possibilidade do uso terapêutico da substância. A decisão está contida na lista C1 da Portaria 344/98. Um ano mais tarde, a empresa discutiu a aprovação de um novo medicamento para importação, a base de CBD e  $\Delta^9$ -THC (em concentração de no máximo 30 mg de  $\Delta^9$ -THC por mililitro e 30 mg de CBD por mililitro).

A lista, atualizada em 2016, está contida no anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17/2015. É importante ressaltar que nenhum dos produtos tem registro no Brasil ou passaram por testes clínicos aprovados pela ANVISA; são apenas autorizados para importação. Diversos estudos demonstraram resultados benéficos na terapêutica de doenças como glaucoma, manejo de efeitos adversos de quimioterapia, entre outras.

Considerando que os tratamentos atuais de Parkinson e Alzheimer são limitados, devido à baixa eficácia e terapia predominantemente sintomatológica, esta revisão de literatura tem como objetivo descrever os principais efeitos terapêuticos e adversos dos derivados canabinoides utilizando estudos in vitro e in vivo relacionados com a doença de Parkinson e Doença de Alzheimer.

Estudos realizados em humanos sobre a Doença de Alzheimer AHMED et al. (2014) estudou a tolerância e a segurança do  $\Delta^9$ -THC em idosos saudáveis. Os pacientes foram submetidos a doses de Namisol® (produto que contém  $\Delta^9$ -THC em tabletes, registrado na Holanda), que variaram de 3 a 6,5 mg em 4 ocasiões, intercaladas por duas semanas de washout.

O autor avaliou a segurança e farmacocinética da droga por análise laboratorial hematológica e química, e uso de escalas de performance visual e cognitiva (Visual analog scales e Test for Attentional Performance). A pesquisa demonstrou boa segurança e tolerância ao uso de THC, sendo que os efeitos adversos, como sonolência e boca seca, foram observados com maior frequência em pacientes que usaram a maior dose (6,5 mg).

De maneira semelhante, VAN DEN ELSEN et al. (2015) investigaram, em dois estudos randomizados duplo-cego, a tolerância do  $\Delta^9$ -THC em pacientes com demência e o efeito da substância nos sintomas psiquiátricos associados à doença. Em um dos estudos, os pacientes receberam  $\Delta^9$ -THC em doses de 0,75 mg duas vezes ao dia por 6 semanas, seguidas por 1,5 mg duas vezes ao dia por mais 6 semanas.



Já no outro, foram aplicadas doses de 1,5 mg três vezes ao dia por 3 semanas. A avaliação dos resultados foi baseada em sinais vitais, efeitos adversos relatados e aplicação da escala de avaliação de sintomas neuropsiquiátricos (Neuropsychiatric Inventory - NPI), tanto aos pacientes, como aos seus cuidadores.

Embora não tenham sido relatados melhora ou piora dos sintomas pesquisados, o  $\Delta^9$ -THC demonstrou um bom padrão de segurança e boa tolerabilidade, pois os efeitos adversos analisados (classificados como leves a moderados) através de perguntas abertas e observações clínicas foram similares aos relatados no grupo que recebeu placebo.<sup>65,66</sup> No ano seguinte, VAN DEN ELSEN et al.(2016) realizaram mais um estudo clínico, no qual foi avaliado os benefícios do  $\Delta^9$ -THC em sintomas motores estáveis associados à demência. A dose utilizada foi de 1,5 mg de  $\Delta^9$ -THC (Namisol®) duas vezes ao dia por 3 dias consecutivos intercalados por 4 dias de intervalo.

Duas horas após a aplicação da substância ou do placebo foi avaliado quantitativamente a marcha, o efeito no equilíbrio (balanço) estático (em pé) e em movimento (durante a marcha), além da realização, ou não, de tarefas simultâneas como fechar os olhos e/ou tarefa cognitiva (ex.: aritmética). O equilíbrio durante a postura em pé na marcha foram avaliados através de um acelerômetro e a análise quantitativa Canabinóides nas doenças de Parkinson e de Alzheimer. Revista Brasileira de Neurologia » Volume 55 » Nº 2 » ABR/MAI/JUN 2019 da marcha foi realizada utilizando uma passarela eletrônica.

As reações adversas foram questionadas aos pacientes e seus cuidadores em todas as visitas de estudo usando questões abertas e observações clínicas. Os autores observaram que o  $\Delta^9$ -THC alterou o equilíbrio estático (em pé) por aumentar significativamente a oscilação (balanço) com os olhos fechados, mas não com os olhos abertos. Em relação a avaliação quantitativa da marcha, pode-se observar que durante a caminhada de velocidade preferida, o  $\Delta^9$ -THC aumentou o comprimento da passada e a oscilação do tronco. Apesar disso, não foram relatadas quedas ou outros efeitos adversos diferentes dos já observados em outros estudos. Dessa forma, o  $\Delta^9$ -THC na dose especificada (3 mg/dia) tem efeitos benignos na mobilidade e foi bem tolerado pelos pacientes.

## CONCLUSÃO

O envelhecimento da população brasileira é uma realidade que contribui para o aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, tais como a doença de Alzheimer e de Parkinson. As limitações terapêuticas que encontramos atualmente para minimizar os sintomas e retardar a progressão destas doenças, evidencia a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novas opções de tratamento para o Alzheimer e para o Parkinson. A presente revisão de literatura destaca os possíveis benefícios do uso de  $\Delta^9$ -THC e CBD para a DP e DA.

Foi observado, a nível celular, ação neuroprotetora, antioxidante, anti-apoptótica, e aumento da diferenciação celular e da expressão de proteínas axonais e sinápticas, além de apresentar efeito neuro restaurador independente do NGF, que pode contribuir para ação protetora contra MPP+. Em animais, houve relato de restituição de déficits social e do reconhecimento de objetos, e modificação na composição das placas beta-amiloides.

Já em humanos, observou melhora no bem-estar emocional, mobilidade, sintomas psicóticos e no sono REM, sem haver relato de mais efeitos adversos no uso dessas substâncias, comparado ao placebo. Os resultados dos estudos trazidos nesta revisão mostram um possível potencial de aplicabilidade terapêutica dos derivados da Cannabis em pacientes acometidos com DP e DA. Porém exalta-se a necessidade de novas pesquisas com acompanhamento a longo prazo dos pacientes, cientes, bem como para avaliar os efeitos e a segurança do uso dessas substâncias em doses maiores.

## **Tratamento do Parkinson**

### ***Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?***

José Alexandre S. Crippa<sup>1,2,4</sup> · Jaime E. C. Hallak<sup>1,2</sup> · Antônio W. Zuardi<sup>1,2</sup> · Francisco S. Guimarães<sup>2,3</sup> · Vitor Tumas<sup>1,2</sup> · Rafael G. dos Santos<sup>1,2</sup>

A doença de Parkinson (DP) é um neurodegenerativo crônica desordem com uma incidência na população mundial em 65 anos de idade de 1-2%. Caracteriza-se principalmente por sintomas motores clássicos como bradicinesia, tremor de repouso, distúrbios posturais e rigidez. Os pacientes com DP frequentemente também sofrem com sintomas não motores, incluindo constipação, incontinência urinária, disfunção sexual, hipotensão ortostática, distúrbios do sono, déficits cognitivos e distúrbios psiquiátricos como psicose, depressão e ansiedade.

A fisiopatologia da DP envolve uma perda progressiva de neurônios contendo dopamina nos gânglios basais, especificamente na região pars compacta da substantia nigra. Esta degeneração dos neurônios parece estar relacionada à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e redução da degradação proteica, resultando na degeneração do trato nigrostriatal.

Os tratamentos farmacológicos para a DP envolvem basicamente o administração de precursores de dopamina, tais como levodopa (L-DOPA) e inibidores de degradação de dopamina [inibidores de dopadecarboxilase, monoamina oxidase (MAO) inibidores, e catecol-O metiltransferase (COMT). Entretanto, alguns pacientes não respondem a L-DOPA, o principal medicamento utilizado para tratar os sintomas motores na DP. Além disso, a L-DOPA produz importantes efeitos após o uso a longo prazo (discinesia), diminuindo assim seus efeitos terapêuticos ao longo do tempo.

Além disso, os pacientes da DP também usam outros medicamentos para tratar seus sintomas não motores, incluindo antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e antipsicóticos, que também têm eficácia limitada e induzem reações adversas significativas. Estes sintomas não motores fazem não responder a drogas dopaminérgicas, e o manuseio destes sintomas não motores é um dos mais difíceis desafios atuais no tratamento farmacológico da DP.

O canabidiol (CBD) é um dos mais de 100 canabinóides identificada na planta de Cannabis sativa, sendo a segunda mais constituinte abundante depois de  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Ao contrário do THC, a CBD não induz efeitos psicológicos; entretanto, vários estudos demonstraram que este canabinóide modula os efeitos dos diferentes compostos da planta.

Estudos básicos, pré-clínicos e clínicos têm sugerido continuamente a incentivar os efeitos positivos da CDB sobre o tratamento de distúrbios do movimento, como distonia, Huntington (HD), e Parkinson (PD). Além disso, a CBD apresenta múltiplas ações no sistema nervoso central que pode ter um papel essencial na farmacoterapia dos efeitos não motores da DP, incluindo ansiolíticos e antipsicóticos, antidepressivo, e efeitos do sono. Portanto, revisamos aqui os dados clínicos e pré-clínicos sobre o potencial dos canabinóides no tratamento dos efeitos não motores da DP com uma maior ênfase na CDB.

DP e o sistema endocannabinoide (ECS) Receptores canabinoides (receptores canabinoides 1 e 2 ou CB1 e CB2), seus ligantes ou endocanabinoides (N-arachidonoyl etanolamina ou anandamida, e 2-arachidonoyl glycerol ou 2-AG), e as enzimas que as sintetizam e metabolizam (ácido graxo amida hidrolase ou FAAH e monoacylglycerol lipase ou MAGL) formam o sistema endocanabinóide (ECS). Os endocanabinóides são encontrados em grandes concentrações em áreas do cérebro envolvidas no processamento e execução de movimentos corporais, tais como os gânglios basais.

Estudos em animais e humanos demonstram que o sistema endocanabinóide sofre alterações neuroquímicas durante o curso da DP, incluindo a desregulação dos receptores CB1 nos estágios iniciais da doença e a regulação desses receptores (assim como dos receptores CB2) e o aumento do tônus endocanabinoide nas fases intermediárias e mais avançadas da doença. Estudos pré-clínicos realizados nos últimos 20 anos mostram que, dependendo do estágio PD e das diferentes subáreas dos gânglios basais envolvidos, a modulação do ECS por canabinóides (naturais e sintéticos) pode regular as mudanças neuroquímicas nos sistemas neurais do glutamato e GABA (ácido gama aminobutírico) causadas pela redução dos níveis de dopamina através da ativação e/ou inibição dos receptores CB1/2. Além disso, estes estudos também mostram a complexidade anatômica e funcional da distribuição dos receptores CB1 e endocanabinóides em diferentes subáreas dos gânglios basais. Tanto a expressão desses receptores quanto o tom endocanabinoide são modificados nas diferentes fases da DP.

De acordo com estudos pré-clínicos indicam que os agonistas e antagonistas dos receptores CB1 e o metabolismo dos endocanabinóides moduladores de drogas têm um uso medicinal potencial nesta desordem. Vários mecanismos foram propostos para serem responsáveis pelo possível efeito terapêutico dos canabinóides na DP, incluindo efeitos antioxidantes, anti excitotóxicos e anti inflamatórios (mediados não apenas pela ativação do receptor CB1, mas também do receptor CB2), inibição da hidrólise de anandamida e outros mecanismos de ação independentes dos receptores canabinóides, como a modulação do canal receptor TRPV1 (vanilóide potencial receptor transitório 1) e do receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55), entre outros.

Estudos clínicos sobre os efeitos de canabinóides na doença de Parkinson desde 2014, várias revisões sobre os possíveis efeitos terapêuticos dos canabinóides nas doenças neurológicas em geral e em distúrbios motores especificamente têm sido publicados. Entretanto, a maioria destas revisões se concentrou em efeitos comportamentais e neuroquímicos nos modelos pré-clínicos.

De fato, uma revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança de Cannabis medicinal em distúrbios neurológicos da Diretriz Subcomitê de Desenvolvimento da Academia Americana de Neurologia concluída, com base em dois controles aleatórios ensaios (RCTs) que "o extrato oral de cannabis é provavelmente ineficaz para tratar as discinesias induzidas por levodopa em pacientes com a doença de Parkinson".

Desde a publicação da referida revisão de 2014, outros dois RCTs avaliaram os efeitos dos canabinóides em pacientes com DP. Assim, quatro RCTs com uma amostra total de 49 pacientes avaliaram os efeitos dos agonistas/antagonistas receptores CB1 em pacientes da DP. Estes estudos incluíram 2 ensaios com o analógico sintético THC e o agonista receptor CB1 nabilone, 1 ensaio com um extrato padronizado de cannabis (2,5 mg THC/1,25 mg CBD) e 1 ensaio com o CB1 sintético antagonista do receptor rimonabant.

Em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, crossover (n=7), administração oral de nabilone (única dose oral, 0,03 mg/kg) reduziu significativamente a levodopa induzida discinesia na DP de acordo com a Escala de Incapacidade Rush Dyskinesia. A administração de Nabilone era segura. Ambos nabilone e placebo induziram uma queda postural no sangue sistólico (nenhuma diferença significativa entre nabilone e placebo), mas dois pacientes foram retirados após tratamento com nabilone devido a vertigem (n=1) e hipotensão postural sintomática (n=1). Nabilone também induziu outros efeitos adversos transitórios (n=5), incluindo sedação suave, "sensação de flutuação", tonturas, hiperacusia, desorientação parcial e visual alucinações.

Em outro estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, cruzado (n=19) com pacientes DP, placebo cápsulas foram comparadas a cápsulas de um extrato de canábis etanólico contendo 2,5 mg de THC e 1,25 mg de CBD por cápsula (dose máxima de THC: 0,25 mg/kg por dia). Não foram observadas diferenças significativas entre cápsulas de extrato de cannabis e placebo nem em a medida de resultado primário (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) nem em medidas de resultado secundário (Balança de Banho Dyskinesia, Balança de Rush Dyskinesia, Qualidade do questionário sobre a doença de Parkinson da vida, McGill Pain Escala, escala visual analógica do sono, atividades da vida diária e indicadores fisiopatológicos de discinesia). O extrato de cannabis foi bem tolerado, e nenhum evento adverso grave foi relatado.

Tanto o extrato de cannabis quanto o placebo produziram efeitos adversos transitórios e suaves, tais como se sentisse "sonolento/letárgico" e "tonto/cabeça-luz", dores musculoesqueléticas, e boca seca, mas os seguintes estavam associados apenas ao extrato de cannabis: náusea, constipação, sensação de "desapego", paranoia, sonhos vívidos/pesadelos, confusão, ataques de pânico e baixa concentração.

A incidência de eventos adversos aumentou com doses mais altas de extrato de cannabis, e todos os efeitos adversos foram melhorada pela redução de dose.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com braço paralelo (n=8), oito pacientes DP com flutuações motoras e discinesias induzidas por levodopias por pelo menos 6 meses recebeu placebo ou o antagonista do receptor CB1 rimonabant (dose oral única, 20 mg), mas nenhuma diferença significativa entre os tratamentos foram observados nos sintomas motores e discinesia avaliada com a doença de Parkinson Unificada Escala de classificação . O Rimonabant foi bem tolerado, sem eventos adversos marcados.

Em relação à cannabis medicinal, desde 2004, três estudos observacionais envolvendo pesquisas/entrevistas com pacientes usando cannabis para tratar seus sintomas de DP relatou que uma proporção significativa desses pacientes descreveu melhorias nos sintomas gerais, bradicinesia, rigidez muscular, tremores e discinesia, assim como melhorias no humor e dormir.

Mais recentemente, um estudo aberto com 22 pacientes PD que usam cannabis medicinal descreveram redução dos sintomas motores (bradicinesia, rigidez muscular e tremores), assim como diminuição da dor e melhora dormir Em todos os quatro estudos, a maconha foi bem tolerada. Para o melhor de nosso conhecimento, não há RCT com RCT médico cannabis em pacientes da DP.

Tomados em conjunto, os dados clínicos disponíveis do RCT envolvendo a modulação direta do receptor CB1 com agonistas ou antagonistas não fornecem uma evidência clara de eficácia ou falta dela, já que há poucos estudos, com pequenas amostras, e com variedade limitada de doses (poucos estudos com mais do que a dose de um canabinóide).

Os dados sobre a cannabis medicinal são, em sua maioria, de estudos observacionais e não controlados, portanto, a avaliação da causalidade é difícil. Além disso, o uso de produtos de cannabis não padronizados e desconhecidas doses dos diferentes fitocanabinóides também fazem a causalidade da avaliação complicada. Não está claro se é a combinação de diferentes fitocanabinóides que estão produzindo ambos os efeitos desejados e indesejados, ou se um fitocanabinóide é mais eficaz e mais seguro do que o outro.

### **CBD e DP: estudos pré-clínicos**

Para o melhor de nosso conhecimento, o primeiro estudo pré-clínico investigando as propriedades antiparkinsonianas da CBD foi publicado em 2005. Desde então, pelo menos oito novos estudos foram publicados. Quatro dos oito estudos utilizaram um modelo animal clássico de sintomas motores da DP que consiste em dopamina (DA) esgotamento usando a neurotoxina 6- hidroxidopamina (6-OHDA). Esta toxina causa o esgotamento de teor de DA e redução da tirosina hidroxilase (TH) atividade no estriato e dos níveis de TH-mRNA na substância nigra, entre outras mudanças bioquímicas.

O primeiro estudo mostrou que a CBD (3 mg/kg) produziu um reduções nos efeitos neurotóxicos induzidos pelo 6-OHDA em ratos, um efeito neuroprotetor provavelmente mediado pelo canabinóide antioxidante e antiinflamatório independente do receptor potenciais.

Estas descobertas foram replicadas pelos mesmos em um segundo estudo utilizando o mesmo modelo e o mesmo Dose CBD. Este estudo também mostrou que os efeitos neuroprotetores da CDB estavam associados a uma regulação dos níveis de mRNA de Cu, Zn-superóxido dismutase, uma enzima que regulava o estresse oxidativo, sugerindo assim que os efeitos da CDB foram produzidos por propriedades antioxidantes canabinóides independentes dos receptores.

Além disso, um terceiro estudo do mesmo grupo replicou estes resultados com a administração crônica (14 dias) da CBD usando o mesmo modelo de rato, mas envolvendo a administração de um extrato de cannabis enriquecido com CBD (4,63 mg/kg). Segundo os autores, este extrato contém 64,8% de CBD, 2,3% THC, 1,1% cannabigerol, 3,0% cannabis chromene, e 1,5% outros fitocanabinóides. A dose administrada de CBD era equivalente à dose de 3 mg/kg de CBD pura utilizada nos estudos anteriores do grupo.

Um estudo subsequente por este grupo usou a mesma dose desta cannabis enriquecida com CBD extraído durante um mês em um modelo de roedor multi sistêmico doença neurológica (demência frontotemporal, Parkinson e amiotrose/ doença do neurônio motor inferior).

Os animais que receberam o extrato apresentaram reduções significativas em comportamentos relacionados ao estresse, auto e hetero-agressão, estereótipos, níveis de radicais livres no sistema límbico, gliose em córtex e hipocampo, e em óxido nítrico induzível níveis de sintase (iNOS) no córtex. Os ratos tratados com CBD também mostraram aumentos significativos na relação de redução/oxidação glutatião no sistema límbico e nos níveis corticais do complexo IV.

Finalmente, este grupo de ratos também mostrou uma redução significativa da deposição de proteína tau e amilóide no córtex e hipocampo e um aumento significativo na autofagia. As melhorias no estresse oxidativo são especialmente relevantes para a fisiopatologia da DP. Importante, estes estudos avaliaram o efeito neuroprotetor da CBD, não seus efeitos sintomático/antiparkinsoniano. Um estudo recente avaliou os efeitos da CBD (15, 30 e 60 mg/kg, por 3 dias) em discinesia induzida por L-DOPA em ratos.

Após o tratamento 6-OHDA, os animais receberam L-DOPA por 21 dias. Embora nenhum efeito significativo tenha sido observado apenas com a administração de CBD, sua combinação com capsazepina (antagonista do Potencial Receptor Transitório Vanilloid-1 ou TRPV-1) na dose de 30 mg/kg induziu uma redução significativa nos movimentos involuntários induzidos por L-DOPA. Além disso, esta combinação também reduziu significativamente a expressão dos marcadores pró inflamatórios ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e fator nuclear-kappa B (NF-κB). Todos estes efeitos foram bloqueados por antagonistas de CB1 e PPARγ (Peroxisome Proliferator-Ativado tipo gamma) receptores. Assim, este estudo sugere que os efeitos neuroprotetores da CBD (em associação com um TRPV-1 antagonista) são produzidos por propriedades anti-inflamatórias mediada pelos receptores CB1 e PPARγ.

Em um modelo de cultura celular de PD, o neuroblastoma humano, células foram expostas a três toxinas que modelam a bioquímica anormalidades relacionadas à DP: redução da atividade mitocondrial(1-metil-4-fenil piridínio ou MPP+), produção de radical (paraquat), e sistema proteasome ubiquitin (UPS) inibição (lactacystin). Administração de MPP+ e lactacystin produziu um aumento significativo da regulamentação dos receptores de CB1. Nenhum efeito protetor da CBD (0,01-1,0 μM) foi observado neste modelo.

Estes resultados sugerem que os pacientes da DP tiveram uma melhoria significativa em seu bem estar e qualidade de vida. Não foram observados efeitos significativos para outras medidas (inclusive na pontuação motora do Mal de Parkinson Questionário-39), e nenhuma reação adversa foi registrada.

### **CBD para sintomas não motores da DP**

Abaixo, discutiremos os possíveis usos terapêuticos da CBD sobre sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos não motores da DP incluindo distúrbios psiquiátricos (psicose, ansiedade, e depressão), distúrbios do sono, declínio cognitivo, e em qualidade de vida.

## Psicose

A psicose é comum na DP, afetando cerca de um terço dos pacientes, particularmente em estágios posteriores da doença. A fisiopatologia da psicose na DP é mal compreendida, mas parece ser multifatorial, envolvendo medicamentos antiparkinsonianos, neurotoxicidade dopaminérgica, e patologia corporal. O tratamento da psicose na DP é difícil e continua sendo um desafio clínico, já que geralmente envolve redução da dosagem ou eliminação completa dos medicamentos antiparkinsonianos (que poderiam aumentar os sintomas) e/ou terapia adicional com antipsicóticos convencionais (que podem causar piora nos sintomas motores).

O tratamento com antipsicóticos atípicos, como a clozapina, não está associado ao agravamento de sintomas motores, mas podem produzir efeitos secundários hematológicos, cardiovasculares e neurológicos significativos. Assim, existe a necessidade de tratamentos farmacológicos mais seguros e eficazes para a psicose na DP.

Várias revisões publicadas nos últimos 6 anos mostraram que os estudos em animais e humanos (incluindo ensaios aleatórios e controlados com pacientes psicóticos) demonstram consistentemente que a CBD tem efeitos antipsicóticos.

É importante salientar que um estudo de marca aberta com seis DP com efeitos psicóticos mostraram que a administração da CBD (150-400 mg durante 4 semanas) foi associada a melhorias significativas em sintomas psicóticos e no funcionamento global e foi bem tolerada. Entretanto, o número de ensaios clínicos com a administração da CBD a pacientes psicóticos assim publicados de longe é pequena, e a maioria dos estudos tinha amostras de tamanho pequeno e uma curta duração, centrada nos sintomas ou no primeiro episódio pacientes, e não se concentrou em sintomas negativos/cognitivos especificamente.

Portanto, são necessários ensaios clínicos em larga escala para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo da CBD. Os mecanismos de ação por trás do antipsicótico os efeitos da CBD não são completamente compreendidos, mas a CBD mostrou um padrão de ativação dos neurônios imunoativos Fos como o da clozapina (antipsicótico atípico) e diferente do haloperidol (antipsicótico típico), ativando áreas límbicas, mas não áreas motoras.

Além disso, os efeitos antipsicóticos dos CBDs parece envolver o endocanabinóide por inibição do amido de ácido graxo enzimático hidrolase (FAAH) e subseqüentes aumentos na anandamida e/ou ativação do vanilóide TRPV1 e Receptores serotonina 5-HT1A .



## **Ansiedade e depressão**

Ansiedade, depressão e apatia estão entre os sintomas psiquiátricos mais prevalentes na DP, estando presentes em mais de 30-40% dos pacientes. Assim como a psicose, a fisiopatologia dos sintomas depressivos e de ansiedade na DP também é não totalmente compreendido, mas parece envolver neuroquímica/alterações neurotóxicas nos circuitos de humor ricos em glúten matéria, GABAérgica, e neurônios serotoninérgicos causados por neurotoxicidade dopaminérgica. A eficácia do antidepressivo de primeira linha e medicamentos ansiolíticos (geralmente inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou SSRIs) é baixa em pacientes com DP e pode levar a um agravamento dos sintomas motores. Portanto, é uma necessidade crítica de novos tratamentos farmacológicos para ansiedade e depressão na DP.

Vários estudos pré-clínicos, modelando diferentes tipos de ansiedade e sintomas e desordens depressivas mostraram que a CDB tem efeitos ansiolíticos, panicolíticos, anti compulsivos e antidepressivos. Estudos pré-clínicos têm mostrado que o CDB induz diminuições significativas na excitação autonômica, expressão condicional do medo, e ao longo prazo efeitos relacionados ao estresse, e aumento significativo do medo, bloqueio de extinção e reconsolidação.

Sobre estudos humanos, os efeitos ansiolíticos de doses únicas de CDB (300-600 mg) foram demonstrados tanto em voluntários saudáveis como em pacientes diagnosticados com ansiedade social desordenada. Embora os efeitos ansiolíticos da CDB tenham sido relatados em estudos pré-clínicos e clínicos, o número de ensaios clínicos é pequeno e limitado à ansiedade social dos pacientes, e estes estudos têm tamanhos de amostra pequenos e uma curta duração.

Os mecanismos de ação envolvidos na ansiedade e os efeitos antidepressivos do CDB parecem envolver principalmente agonismo nos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> e Canabinóides CB<sub>1</sub>.

Uma característica chave do receptor CB<sub>1</sub> mediador ansiolíticos e antidepressivos é sua associação com neurogênese hipocampal, que é hipotética a depender da elevação dos níveis de anandamida. Além disso, outros mecanismos também parecem estar envolvidos, tais como os anti-inflamatórios e ações antioxidantes mediadas pelo receptor vanilóide TRPV<sub>1</sub>.

## **Distúrbios do sono**

Os pacientes com DP também têm uma maior incidência de distúrbios do sono, tais como qualidade reduzida do sono, insônia, inquietação, síndrome das pernas, e distúrbio do comportamento do sono de movimento rápido dos olhos (RBP) . Como com outros sintomas não motores na DP, a fisiopatologia dos distúrbios do sono na DP é não totalmente compreendido, mas parece estar relacionado à neurotoxicidade dopaminérgica e subsequentes alterações neuroquímicas em áreas do cérebro envolvidas na regulamentação do sono-vigília ciclo controlado por neurônios colinérgicos, GABAérgicos e serotoninérgicos. A gestão farmacológica do sono os distúrbios nesta população são limitados, sendo tratados frequentemente com benzodiazepinas e menos frequentemente com inibidores de melatonina e colinesterase. Os benzodiazepínicos são associados a reações adversas, tais como sonolência e coordenação motora prejudicada, o que pode piorar o sono e sintomas motores em pacientes com DP, e também estão associados com tolerância, abuso/dependência, e sintomas de abstinência. A administração de melatonina pode induzir sonolência e psicose, que pode levar a um agravamento do sono e dos sintomas psicóticos, enquanto os inibidores da colinesterase podem induzir distúrbios gastrointestinais, anorexia e bradicardia.

Estudos pré-clínicos recentes em roedores mostram que a CBD a administração pode produzir ambos os efeitos sedativos-hipnóticos e aumenta a vigília, dependendo da dose, rota de administração, e duração da experiência.

Por exemplo, as doses moderadas e altas de CBD aumentaram a porcentagem total de sono e latência de sono REM em ratos, enquanto a dose moderada diminuiu a latência do sono REM.

Estudos humanos que investigam os efeitos da CBD sobre o sono são escassos.

Em voluntários saudáveis, CBD (600 mg) induziu efeitos sedativos, mas não produziu nenhum efeito sobre medidas cognitivas, subjetivas ou polissonografias com uma dose menor (300 mg) , enquanto aumenta vigília quando coadministrado a uma dose menor (15 mg/dia) com THC (15 mg/dia).

Em indivíduos com insônia, a CBD (40-160 mg/dia) reduziu o recall do sono, e a maior dose também aumentou o tempo total do sono e reduziu a frequência dos despertares. No caso específico de pacientes DP, uma série de casos de quatro pacientes com diagnóstico de DP de RBD que participou de uma RCT envolvendo a administração de 75 ou 300 mg de CBD durante 6 semanas, mostrou que a CBD foi bem tolerada e induziu uma rápida e persistente (para cima) para 4 semanas) redução da frequência dos sintomas. Entretanto, após a interrupção do tratamento da CBD, os sintomas retornaram. Assim, são necessários testes em larga escala para avaliar a eficácia da CBD nos distúrbios do sono e sua segurança a longo prazo.

Os mecanismos de ação envolvidos nos efeitos da CBD do ciclo sono-vigília parecem depender do ECS, que está envolvido na regulamentação do ciclo circadiano. De fato, provas pré-clínicas mostram que o receptor CB1 é expresso em áreas do cérebro diretamente relacionadas com a regulamentação de o ciclo sono-vigília e que sua ativação por anandamida e outros antagonistas aumenta a duração da onda lenta e REM sono e reduz a vigília, enquanto a administração de antagonistas aumenta a vigília e reduz sono de onda lenta e REM.

Portanto, os efeitos do CBD sobre o sono também poderia depender de sua interação com o Receptor CB1, possivelmente por inibição de absorção de anandamida e hidrólise e posterior ativação dos receptores CB1 (doses altas, efeitos hipnóticos), ou por antagonismo e isto receptor (doses baixas, efeitos de vigília).

## **Disfunção cognitiva**

Disfunção cognitiva - incluindo déficits na atenção, processamento de informações, fluência verbal e memória episódica e demência estão entre os sintomas não-motores mais significativos da DP, ocorrendo em até 40% dos pacientes.

A disfunção neuro cognitiva e a demência parecem ser causadas por atividade colinérgica e glutamatérgica prejudicada após neurotoxicidade dopaminérgica, especialmente em estágios posteriores da doença. Assim, os sintomas cognitivos são geralmente tratados com inibidores de colinesterase e N-metil-d-aspartato (NMDA) antagonistas dos receptores, respectivamente, que têm eficácia limitada e podem induzir reações adversas significativas.

Os efeitos neuroprotetores da CBD têm sido relatados em vários modelos animais, incluindo os modelos PD. De fato, é relevante destacar o fato de que todos os modelos pré-clínicos. Os estudos analisados acima envolvendo a administração da CBD são modelos de efeitos neurotóxicos, induzidos por toxinas (6-OHDA, MPP+, paraquat, lactacystin, e reserpina) ou modelagem de uma doença neurológica. Exceto para um estudo, todos os outros estudos mostraram um efeito neuroprotetor da CBD. Os mecanismos de ação responsável pelos efeitos neuroprotetores da CBD sobre neurônios dopaminérgicos nigroestriatais parecem estar relacionados a suas ações anti-inflamatórias e antioxidantes e sua capacidade de atenuar a ativação da microglia na substantia nigra.

Em modelos pré-clínicos de DP especificamente, a CBD redução de radicais livres, gliose, iNOS, tau e deposição amilóide e aumento do complexo IV, autofagia e a proporção de glutationa reduzida/oxidada em ratos e co-administração de CBD e capsazepina também em ratos de forma significativa expressão reduzida COX-2 e NF-κB.

Além disso, a CBD também tem potencial para melhorar a expressão cognitiva função como a aprendizagem e a memória em modelos animais, e estes efeitos parecem mediados por aumentos em tom endocanabinóide (anandamida), ativação dos receptores CB1/2, e a neurogênese hipocampal subsequente. Resultados recentes (não publicados) de nosso grupo indicam que a facilitação da neurotransmissão mediada por 5-HT1A também pode ser envolvida.

Em humanos, o CDB não parece afetar as funções psicomotoras ou cognição. Isto é especialmente relevante para os pacientes da DP, uma vez que os sintomas motores e cognitivos têm um papel central na doença. Entretanto, os efeitos neuroprotetores do CDB não foram claramente demonstrados em humanos, especialmente na população clínica.

## **Dor**

Um dos sintomas não-motores mais prevalentes nos pacientes com DP é a dor crônica, que afeta entre 60 e 80% dos pacientes. Um estudo recente de quase 2000 pacientes DP sugere que esta dor crônica não pode ser explicada apenas por fatores periféricos, mas as causas centrais parecem jogar um papel muito mais importante do que se acreditava anteriormente.

Vários estudos pré-clínicos têm demonstrado o efeito da CDB sobre alívio da dor. Uma revisão recente não encontrou estudos duplo-cegos em humanos testando os efeitos da CDB sozinho no alívio da dor, mas um estudo de caso com sete pacientes que tiveram dor crônica após o transplante renal mostrou que a CDB foi bem tolerada e mostrou um efeito analgésico.

## **Declínio na qualidade de vida**

Há uma relação direta entre os sintomas acima mencionados não motores da DP (psicose, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, disfunções cognitivas e dor) e a qualidade de vida (QOL) dos pacientes da DP. Estes sintomas são principais preditores do declínio do QOL. Apesar de este fato, poucos estudos avaliaram os efeitos da farmacologia sobre o QOL de pacientes com DP, e os resultados são inconsistentes.

Como explicado em detalhes acima, um TCR com pacientes da DP mostrou que, comparado com placebo, a administração de CBD (300 mg/dia) foi associada a melhorias significativas no QOL (como avaliado pela doença de Parkinson Questionário-39). Foram observadas melhorias na pontuação total do questionário e nos fatores individuais "atividades da vida diária" e "estigma". Os autores sugeriram que estes efeitos poderiam estar relacionados com os efeitos benéficos do CDB sobre outros sintomas não motores (psicose, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e disfunções cognitivas).

Assim, a CBD seria diferente dos tratamentos farmacológicos tradicionais que normalmente visam locais específicos de ação para tratar sintomas particulares, já que este composto agiria de forma mais global e simultaneamente em vários sintomas e por diferentes mecanismos de ação que não são completamente entendidos.

Aparentemente, porque a patogênese da DP (e outras doenças em geral) é frequentemente multifatorial, esta característica multi-alvo da CBD é o que poderia fazer é mais benéfico que outros medicamentos nestes pacientes. Os possíveis mecanismos de ação envolvidos na terapêutica.

## **Segurança, tolerabilidade e nível de evidência**

A literatura sobre a segurança humana e a tolerabilidade do CBD relatam poucas reações adversas significativas associadas a tanto a administração aguda como crônica do CBD em uma ampla gama de doses (até 1.500 mg/dia), o mais comum destes efeitos são o cansaço, diarreia e mudanças no apetite/peso, e o CBD não parece induzir tolerância ou efeitos significativos na cognição. Em o caso específico da DP, em todos os ensaios analisados, acima da CBD foi bem tolerada e não foram relatadas reações adversas.

Quanto ao nível de evidência para o possível uso terapêutico da CBD sobre sintomas não-motores da DP, de acordo com as recomendações do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), revisões sistemáticas dos RCTs forneceria os estudos mais confiáveis (Nível 1), seguido de RCTs individuais (Nível 2), estudos de coorte (Nível 3), séries de casos (Nível 4), e estudos pré clínicos (Nível 5).

No caso de CBD e sintomas não motores da DP, há evidências de sua possível eficácia a partir de estudos pré-clínicos (Nível 5), séries de casos (Nível 4), e RCTs individuais (Nível 2). Portanto, embora a CBD pareça ter uma boa segurança e perfil de tolerabilidade para pacientes com DP e a evidência para sua eficácia atinge o Nível 2 das recomendações da OCEBM, ainda não há dados suficientes para recomendar o CBD como tratamento farmacológico para esses sintomas.

São necessários ensaios clínicos em larga escala com maior duração para superar as atuais limitações dos estudos disponíveis sobre CBD e sintomas não motores da DP. É importante ressaltar que, em junho de 2018, os EUA a administração aprovou a CBD para tratar as apreensões associadas às síndromes Lennox-Gastaut e Dravet em pacientes com 2 anos de idade ou mais, e a Agência Europeia de Medicamentos também está avaliando esta possibilidade.

Estas decisões confirmam a segurança da CBD e de sua terapêutica potencial e abrirá novas possibilidades de exploração de outras propriedades terapêuticas da CBD. Além disso, o CBD é vendido como um suplemento dietético em vários países, onde é usado para várias condições médicas. Uma pesquisa on-line publicada em julho de 2018 com pessoas que estavam regularmente usando CBD mostrou que 1483 respondentes (de um total de 2400) utilizaram a CBD para tratar pelo menos uma condição médica.

As quatro condições médicas mais citadas foram: dor crônica, ansiedade, depressão e distúrbios do sono, e apenas 4,3% não relataram nenhuma melhoria com o tratamento do CDB. A observação sugere fortemente a utilidade da CDB para sintomas não-motores da DP.

## **Esclerose múltipla**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, inflamatória, neurológica e crônica que provoca lesões cerebrais e medulares. É caracterizada pela imprevisibilidade de seu curso, devido episódios repetidos de disfunção neurológica com remissão variável. (Santos & Dias, 2007)

A Academia de Neurologia Americana destacou a segurança da cannabis, bem como seus benefícios. Alguns estudos têm sugerido que os canabinóides podem exercer efeitos positivos na saúde, diminuindo a inflamação e a dor. (Bergamaschi et al., 2011) A inflamação periférica crônica e uma sobre atividade do nervo vago estão relacionados à fadiga em pacientes com EM. (Sander et al., 2017) Há evidências de que reduções na espasticidade, dor e fadiga podem resultar em melhorias na mobilidade de pacientes com esclerose múltipla.

A depressão é um importante fator que contribui para a mobilidade prejudicada observada em esclerose múltipla entre outros sintomas. (Rudroff & Sosonoff, 2018)

Os efeitos antiinflamatórios, analgésico e anti-depressivo do canabidiol podem melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado em três centros, recrutando 160 pacientes ambulatoriais com EM que apresentavam problemas significativos de pelo menos um dos seguintes: espasticidade, espasmos, problemas de bexiga, tremor ou dor. As intervenções foram sprays oromucosal de placebo combinado, ou extrato medicinal à base de cannabis (planta inteira) contendo quantidades iguais THC e CBD (combinação CBD+THC dose entre 2.5mg-120 mg/dia). A medida de resultado primário foi uma Escala Visual Analógica (EVA) para o sintoma mais problemático de cada paciente. Medidas adicionais incluíram escores de EVA de outros sintomas, e medidas de incapacidade, cognição, humor, sono e fadiga. A pontuação do sintoma primário foi reduzida da média de 74,36 (11,1) para 48,89 (22,0) no grupo intervenção e de 74,31 (12,5) para 54,79 (26,3) no placebo. Os escores de Spasticity EVA foram significativamente reduzidos pelo Sativex em comparação com placebo (P/0.001). Não houve efeitos adversos significativos na cognição ou no humor. (Wade et al., 2004)

## **Distúrbios do movimento e doença de Huntington**

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa progressiva fatal caracterizada por disfunções motoras, perda cognitiva e manifestações psiquiátricas.

A farmacoterapia da HD ainda é direcionada para a alívio sintomático da doença, ou seja, os distúrbios motores que se acredita ser devido à hiperatividade dopaminérgica. (McColgan e Tabrizi, 2018)

Os efeitos protetores do CBD e outros canabinóides foram avaliados em um modelo de cultura celular de DH. Neste modelo induzido, a indução de Huntington promove rápida e extensa morte celular. (Aiken et al., 2004) O CBD e os outros três compostos canabinóides testados ( $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC, e canabinol) mostraram 51-84% de proteção contra a morte da célula induzida por Huntington. (Aiken et al., 2004) Estes efeitos parecem ser independentes da ativação do CB1 (Molderings et al., 2002), sugerindo mais uma vez a extensa ação do canabidiol em receptores diversos, inclusive os não canabinóides. Os autores sugerem que os canabinóides exercem este efeito protetor por mecanismos antioxidantes. (Aiken et al., 2004)

Em estudos com modelos animais, o tratamento com 3 ácido nitropropilônico (3-NP), um inibidor do complexo II da cadeia respiratória, induz o dano estriatal - principalmente pela ativação de calpaínas e lesão oxidativa, sendo sugerido como relevante para estudar DH. (Brouillet et al., 2005) Administração subcrônica de 3-NP em ratos reduz o conteúdo de GABA e os níveis de mRNA para vários marcadores de neurônios GABAérgicos. (Sagredo et al., 2007) Além disso, o 3-NP diminui os níveis de mRNA para as enzimas antioxidantes superóxido dismutase-1 (SOD-1) e -2 (SOD-2). (Sagredo et al., 2007) A administração da CBD reverte ou atenua estes 3-NP induzidos (Sagredo et al., 2007)

A neuroproteção do CBD não é bloqueada pela administração de antagonistas dos receptores CB1, TRPV1 ou A2A, sugerindo novamente que o canabidiol atua através de vários mecanismos. (Sagredo et al., 2007) Mais recentemente, os estudos clínicos e pré-clínicos de DH começaram a investigar os efeitos do Sativex® (CBD em combinação com 19-THC em uma proporção aproximada de 1:1). Igualmente ao que via apenas com a CBD, a administração da combinação de CBD com THC atenuou todos os efeitos neuroquímicos e histológicos induzidos pelo 3NP. (Sagredo et al., 2011)

Os autores também observaram um efeito protetor na redução do aumento da expressão do gene iNOS induzido por administração de malonato. (Sagredo et al., 2011) A administração de malonato leva a danos estriatais por apoptose e eventos inflamatórios relacionados com acionamento glial, sendo usado como modelo agudo para HD. (Sagredo et al., 2011; Valdeolivas et al., 2012) Em um estudo subsequente, observou-se que a combinação de CBD e THC atenua todas as alterações de malonatos induzidos: aumento do edema, diminuição do número de células sobreviventes, aumento do número de células degenerativas, ativação glial, e aumento da expressão de marcadores inflamatórios (iNOS e IGF-1). (Valdeolivas et al., 2012)

Embora os efeitos benéficos do Sativex® na sobrevivência celular sejam bloqueados por ambos antagonistas CB1 ou CB2, os receptores CB2 parecem ter um maior papel no efeito protetor observado. (Valdeolivas et al., 2012) As distonias são o resultado de um tônus muscular anormal, causando contração muscular involuntária, e resultando em contração muscular repetitiva, movimentos ou postura anormal (Breakefield et al., 2008).

Consroe et al. (1986) foram os primeiros a avaliar os efeitos do CBD sozinho em distúrbios de movimento. Neste estudo, pacientes com distúrbios do movimento distônico apresentaram 20-50% de melhora dos sintomas distônicos quando tratados com CBD por 6 semanas. Os efeitos da CBD sobre os movimentos distônicos também foram avaliados em estudos pré clínicos. Em um modelo de hamster de distonia paroxística idiopática, a dose mais alta de CBD mostrou uma tendência para atrasar a progressão da distonia (Richter e Loscher, 2002). Além disso, o CBD auxilia no controle da discinesia orofacial idiopática promovida pela administração repetida da reserpina (Peres et al., 2016).

O tratamento com capsazepina e CBD diminui a expressão de marcadores inflamatórios, reforçando a sugestão de que as ações anti inflamatórias do CBD podem ser benéficas para o tratamento da discinesia. (Dos-Santos-Pereira et al., 2016) Os mecanismos moleculares associados aos CBD e melhoria dos distúrbios motores são provavelmente multifacetados. Os dados mostram que isso pode depender das ações do CBD no 5-HT<sub>1A</sub>, CB1, CB2, e/ou receptores PPAR $\gamma$ . Além disso, todos os movimentos estão, em certa forma, ligados ao estresse oxidativo e inflamação, e o CBD foi relatado para exibir um perfil antioxidante e anti-inflamatório, in vitro e em modelos animais para anormalidades de movimento. (Peres et al., 2018)



# Tratamento da Dor



## **Fibromialgia**

### **Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia**

[Iftach Sagy](#),<sup>1,2\*</sup> [Lihl Bar-Lev Schleider](#),<sup>2,3\*</sup> [Mahmoud Abu-Shakra](#),<sup>4</sup> and [Victor Novack](#)<sup>2\*</sup>

A fibromialgia é uma síndrome comum de dor crônica, frequentemente acompanhada de distúrbios do sono, deficiência cognitiva, e sintomas psiquiátricos e somáticos. A prevalência da fibromialgia é de 2-8% de toda a população, e é a razão mais comum da dor generalizada entre as mulheres em idade ativa em todo o mundo.

A terapia da fibromialgia é um desafio e baseia-se numa abordagem multidisciplinar. Os doentes com fibromialgia podem responder a uma combinação de intervenções farmacológicas (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina/norepinefrina, e anticonvulsivos) e não farmacológicas (por exemplo, exercício aeróbico, terapia cognitivo comportamental, e programas de reabilitação). Por outro lado, verificou-se que a utilização de opiáceos estava associada a sintomas mais pobres e a um estatuto funcional e ocupacional mais deficiente em comparação com os não utilizadores.

A cannabis médica representa uma opção terapêutica promissora para os doentes com fibromialgia devido à sua eficácia e taxa relativamente baixa de efeitos adversos graves. Embora a identificação dos receptores canabinóides e dos seus ligandos endógenos tenha desencadeado um grande número de estudos, existe uma escassez de ensaios clínicos em grande escala e prospectivos relativamente ao seu papel na fibromialgia.

Apenas alguns poucos estudos examinaram o efeito da cannabis medicinal na fibromialgia. Estes estudos tinham amostras bastante pequenas (31-40 sujeitos) e uma curta duração de seguimento, o que torna questionável a generalização dos resultados. Na atual análise do registo prospectivo, o nosso objetivo é investigar a segurança e eficácia dos doentes com fibromialgia que recebem cannabis medicinal.

#### População do estudo

Em Israel, os pacientes a quem é prescrito cannabis medicinal são obrigados a receber uma aprovação da Israel Medical Cannabis Agency (IMCA), um departamento do Ministério da Saúde de Israel. Atualmente, existem mais de 30.000 pacientes aprovados para o uso de cannabis medicinal em Israel. Após a autorização, os pacientes são convidados a contactar um dos oito fornecedores de cannabis médico especificados. Os pacientes recebem orientação estruturada por uma enfermeira certificada no campo do cannabis, relativamente às estirpes disponíveis e à via de administração. A dose mensal é estabelecida pela autorização do IMCA de acordo com a indicação clínica. O paciente inicia então o processo de titulação gradual após escolher uma estirpe de acordo com a sua própria decisão. Tikun-Olam Ltd. (TO) é o maior fornecedor de cannabis medicinal em Israel, que serve anualmente um terço de todos os utilizadores de cannabis medicinal em Israel.

Esta análise dos dados recolhidos prospectivamente incluiu todos os pacientes com diagnóstico de fibromialgia (primária ou secundária a outras condições) que iniciaram o tratamento com cannabis medicinal no TO de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2017.

Os dados foram extraídos e analisados retrospectivamente. O diagnóstico de fibromialgia foi estabelecido por um reumatologista certificado pelo American College of Rheumatology, segundo os critérios preliminares de diagnóstico da fibromialgia. Os pacientes foram encaminhados para tratamento de cannabis pelo médico de família, médico da dor, ou reumatologista especializado após receberem tratamento durante pelo menos um ano sem melhorias. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional do Centro Médico da Universidade de Soroka (SUMC) e foi conduzido pelo Instituto de Investigação Clínica sobre Cannabis da SUMC.

#### Resultados:

Entre os 367 pacientes com fibromialgia, a idade média foi de  $52,9 \pm 15,1$  anos, dos quais 301 (82,0%) eram mulheres. Vinte e oito pacientes (7,6%) interromperam o tratamento antes do seguimento de seis meses. A taxa de resposta de seis meses foi de 70,8%. A intensidade da dor (escala 0-10) diminuiu de uma mediana de 9,0 na linha de base para 5,0 ( $p < 0,001$ ), e 194 pacientes (81,1%) obtiveram resposta ao tratamento. Numa análise multivariada, a idade acima dos 60 anos (odds ratio [OR] 0,34, 95% C.I 0,16-0,72), preocupações com o tratamento da cannabis (OR 0,36, 95% C.I 0,16-0,80), espasticidade (OR 2,26, 95% C.I 1,08-4,72), e uso anterior de cannabis (OR 2,46 95% C.I 1,06-5,74) foram associadas ao resultado do tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram ligeiros e incluíram tonturas (7,9%), boca seca (6,7%), e sintomas gastrointestinais (5,4%).

#### Conclusão:

Apesar destas limitações, o presente estudo observacional inova ao mostrar que a cannabis medicinal pode ser um tratamento eficaz e seguro para a fibromialgia em uma grande coorte com acompanhamento de seis meses. Nossos dados indicam que a cannabis medicinal pode ser uma opção terapêutica promissora para o tratamento da fibromialgia, especialmente para aqueles que falharam em terapias farmacológicas padrão. Mostramos que a cannabis medicinal é eficaz e segura quando titulada de forma lenta e gradual. Considerando as baixas taxas de dependência e os graves efeitos adversos (especialmente em comparação com os opióides), a terapia com maconha deve ser considerada para aliviar a carga de sintomas entre aqueles pacientes com fibromialgia que não estão respondendo aos cuidados padrão. Além disso, nossos resultados destacam a necessidade de mais pesquisas para identificar o efeito da cannabis em outras condições clínicas que estão associadas à fibromialgia: comprometimento cognitivo, fadiga e síndromes adicionais de dor crônica. Estudos futuros devem comparar a cannabis médica com a terapia padrão de fibromialgia, para estabelecer o lugar adequado da cannabis no arsenal terapêutico da fibromialgia.

## **Ação Anti-inflamatória**

A farmacologia dos canabinóides fez importantes avanços nos últimos anos após a descoberta dos receptores canabinóides (CB1 e CB2). Os receptores canabinóides e seus ligantes endógenos proporcionaram uma excelente plataforma para a investigação dos efeitos terapêuticos dos canabinóides. É bem conhecido que o CB1 e o CB2 são receptores heterotriméricamente acoplados de Gi/o-proteína e que ambos são expressos na periferia e no SNC. Entretanto, a expressão do CB1 é predominante no SNC, especialmente em nervos pré-sinápticos, e o CB2 é expresso principalmente em células imunes.

Foi demonstrado que os metabólitos do ácido araquidônico apresentam propriedades similares aos compostos encontrados na Cannabis sativa. Estes metabólitos são, portanto, chamados de endocanabinóides. Estes onipresentes canabinóides endógenos atuam como ligantes naturais para os receptores canabinóides expressos em tecido de mamíferos, constituindo assim um importante sistema de sinalização lipídica denominado sistema endocanabinóide.

O sistema endocanabinóide é um importante sistema regulador biológico que se mostrou altamente conservado desde os invertebrados inferiores até os mamíferos superiores. Além dos transmissores lipídicos que servem como ligantes para os receptores canabinóides, a família dos endocanabinóides também compreende as enzimas para biossíntese e degradação dos ligantes. Os endocanabinóides incluem N-aracidonoyl ethanolamina, anandamida (AEA), 2-aracidonoyl glicerol (2-AG), N-aracidonoyl dopamina, éter noladina e virodhamina. A AEA foi descoberta por Devane et al. e é uma amida formada por ácido araquidônico e etanolamina. A AEA se liga ao cérebro CB1 com alta afinidade e imita as ações comportamentais do canabinóide exógeno  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC) quando injetado em roedores.

O 2-AG foi descoberto independentemente 3 anos depois por Mechoulam et al. e Sugiura et al. Foi descoberto em concentração muito maior no soro e no cérebro do que a AEA. O 2-AG tem afinidades similares para os receptores CB1 e CB2, assim como a AEA, mas apresenta maior eficácia. Os endocanabinóides são derivados do ácido araquidônico conjugado com etanolamina ou glicerol. São sintetizados a pedido dos precursores fosfolipídicos residentes na membrana celular em resposta a um aumento dos níveis de cálcio intracelular.

No interior das células, os endocanabinóides são catalisados hidrolisados pelo ácido graxo amidohidrolase (FAAH), que degrada a AEA em ácido araquidônico e etanolamina. O 2-AG é hidrolisado em AEA e glicerol pela FAAH ou pela monoacilglicerol lipase (MAGL). As proteínas de ligação de ácidos graxos (FABPs) têm tido um papel importante como transportadoras intracelulares no transporte da AEA da membrana plasmática para a FAAH para sua subsequente inativação. Estudos até o momento indicam que a principal função farmacológica do sistema endocannabinoide está na neuromodulação: controle das funções

motoras, cognição, respostas emocionais, homeostasia e motivação. Entretanto, na periferia, este sistema é um modulador importante do ANS, sistema imunológico e microcirculação.

Os canabinóides são potentes agentes anti-inflamatórios e exercem seus efeitos através da indução da apoptose, inibição da proliferação celular, supressão da produção de citocinas e indução de células T-regulatórias (Tregs). Nesta revisão, fornecemos uma descrição aprofundada dos quatro diferentes mecanismos e discutimos ainda as propriedades imunossupressoras dos canabinóides no contexto de estados inflamatórios e autoimunes, desencadeados por componentes celulares e não humorais do sistema imunológico.

### Ação canabinóide sobre citocinas

As citocinas são as proteínas sinalizadoras sintetizadas e secretadas pelas células imunes após a estimulação. Elas são os fatores moduladores que equilibram a iniciação e a resolução da inflamação. Um dos possíveis mecanismos de controle imune por canabinóides durante a inflamação é a desregulação da produção de citocinas pelas células imunes e a interrupção da resposta imune bem regulada. Além disso, os canabinóides podem afetar as respostas imunes e a resistência do hospedeiro, perturbando o equilíbrio entre as citocinas produzidas pelos subconjuntos T-helper, Th1 e Th2.

Foram realizados estudos in vitro para comparar o efeito do THC e do canabinol na produção de citocinas pelas linhas de células T, B, CD8+, NK e eosinófilas humanas. Entretanto, os resultados foram variáveis, dependendo da linha celular e da concentração utilizada. Tanto os efeitos pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios do THC foram demonstrados neste estudo, propondo que diferentes populações celulares têm limiares variados de resposta aos canabinóides. Geralmente, os níveis de TNF- $\alpha$ , GM-CSF e IFN- $\gamma$  diminuíram com o tratamento medicamentoso. Curiosamente, enquanto a citocina anti-inflamatória IL-10 diminuiu após o tratamento com THC, houve um aumento da citocina pró-inflamatória IL-8.

Em outros estudos, o canabinóide CP55.940 em concentrações nanomolares mostrou ter um efeito estimulante em várias citocinas na linha de células promielocíticas humanas HL-60. A nível molecular, o THC também demonstrou inibir a expressão do mRNA estimulado por LPS de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  em células microgliais de rato cultivadas; entretanto, o efeito foi independente dos receptores canabinóides.

Em um estudo diferente, os ratos foram desafiados com *Corynebacterium parvum*, in vivo, após a administração dos canabinóides sintéticos WIN55,212-2 e HU210. Os animais foram então desafiados com LPS. Os resultados mostraram diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-12, mas aumento dos níveis de IL-10 no soro [29]. Este efeito mostrou ser dependente do receptor CB1.

Durante a inflamação crônica, a supressão da IL-6 pode diminuir a lesão tecidual. A AjA foi relatada para prevenir lesões por articulações em modelos animais de artrite adjuvante . Estudos recentes mostraram que a adição de AjA a macrófagos derivados de monocitos humanos in vitro reduziu a secreção de IL-6 das células ativadas, sugerindo que a AjA pode ter um valor para o tratamento da inflamação articular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR) e osteoartrite . Foi observado que o agonista CB2 HU-308 atenuou a lesão de isquemia/reperfusão hepática diminuindo os níveis de TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  e MIP-2 no soro e nos homogeneizados hepáticos.

Estudos in vitro recentes também demonstraram o potente efeito antiinflamatório dos canabinóides sintéticos (CP55.940 e WIN55.212-2). Ambos CP55.940 e WIN55.212-2 reduziram a produção de citocinas IL-6 e IL-8 a partir de sinoviócitos reumatóides semelhantes aos sinoviócitos (FLS) estimulados por IL-1 $\beta$ , através de um mecanismo não mediado por CB1/CB2. Também foi relatado que os endocanabinóides afetam a biologia das citocinas de vários sistemas celulares. Os efeitos antiproliferativos dos endocanabinóides nas linhas celulares cancerígenas estão bem estabelecidos e são discutidos na última seção da revisão. Entretanto, a AEA também foi relatada para aumentar a proliferação induzida pela citocinese. Células da medula óssea do rato, quando cultivadas na presença de IL-3 e AEA, foram observadas para produzir mais colônias hematopoéticas do que apenas com IL-3.

Uma supressão significativa da expressão de IL-2 por 2-AG e o éter não hidrolisável 2-AG foi observada nos leucócitos através da ativação do receptor peroxisome ativado pelo proliferador- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Além disso, em células HL-60 não diferenciadas e diferenciadas como macrófagos, o 2-AG induziu uma aceleração dependente do CB2 na produção de IL-8. Na doença desmielinizante imunológica do vírus Theiler, inativação de endocanabinóides através do uso de dois inibidores seletivos de seu transporte; (R)-N-oleoyl-(1'-hydroxybenzyl)-2'-ethanolamina]. (OMDM2) e [(S)-N-oleoyl-(1'-hydroxybenzyl)-2'-ethanolamina (OMDM1) levaram à diminuição da produção das citocinas pró inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-12 [38]. Pelo contrário, as citocinas também demonstraram afetar o sistema endocanabinoide. A IL-12 e a IFN- $\gamma$  demonstraram reduzir a atividade FAAH e a expressão de proteínas da FAAH, enquanto a IL-4 ou a IL-10 estimularam a atividade FAAH [39]. A Tabela 2 fornece um resumo do efeito dos canabinóides sobre as citocinas e quimiocinas em vários modelos celulares

## **Canabinóides e Artrite Reumatóide**

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica que afeta aproximadamente 1% da população humana e se manifesta na destruição das articulações, deformidade e perda da função associada à rigidez articular, dor, inchaço e maciez. As principais populações de células imunes envolvidas na lesão articular são macrófagos, células T, sinovios semelhantes a fibroblastos e DCs. As principais citocinas são TNF- $\alpha$  e IL-1. Os canabinóides e suas propriedades anti-inflamatórias foram estudados em modelos animais de AR e em células humanas de pacientes com AR e estes estudos demonstram as propriedades anti-artríticas destes compostos vegetais naturais. Curiosamente, a maioria dos estudos sobre AR e canabinóides concentra-se no uso de canabinóides não psicoativos.

O CBD é o principal componente não-psycoativo da planta de cannabis e seu efeito protetor foi demonstrado na artrite induzida pelo colágeno murino. Neste estudo, os autores mostraram que a administração diária oral (5 mg/kg) ou intraperitoneal (25 mg/kg) de CBD inibia a progressão da doença. Além disso, o estudo demonstrou que ratos tratados com CBD tinham menos proliferação em células linfonodais drenantes ex vivo-ativadas, diminuíram os níveis de IFN- $\gamma$  secretados pelas células linfonodais ativadas e diminuíram a produção de TNF- $\alpha$  pelas células sinoviais do joelho. Sumariwalla et al. usaram outro canabinóide sintético não psicoativo, HU-320, e demonstraram que este composto melhorou a artrite já estabelecida em camundongos. As células dos nódulos linfáticos de camundongos tratados com HU-320 mostraram uma diminuição das respostas proliferativas quando as células de camundongos de 7 dias pós-inflamação foram incubadas com colágeno II.

Além disso, a AjA mostrou inibir a produção de IL-1 $\beta$  por monócitos humanos isolados de pacientes com AR. Neste estudo, os investigadores isolaram monócitos de sangue periférico (PBMs), bem como monócitos de fluido sinovial (SFMs) de pacientes normais e de AR. As células isoladas foram pré-tratadas com 0-30  $\mu$ M AjA e foram depois estimuladas com LPS. Os resultados mostraram que o tratamento com AjA diminuiu a produção de IL-1 $\beta$  tanto em PBMs como SFMs, mas não afetou a produção de TNF- $\alpha$ .

Em um estudo diferente, Parker et al. demonstraram que AjA reduziu a secreção de IL-6 através de monócitos humanos ativados. AjA também exerce seus efeitos imunomoduladores ao induzir apoptose em células maduras semelhantes ao osteoclasto e, portanto, protegendo o hospedeiro da osteoclastogênese. George et al. demonstraram que o tratamento das células tipo osteoclastogênese com 15 e 30  $\mu$ M de AjA levou à indução da caspase 3 e 8 nessas células, resultando em apoptose e proteção contra a osteoclastogênese.

## **Osteoporose e Lesões em atletas**

O sistema nervoso central desempenha um papel importante na regulação do metabolismo ósseo na saúde e na doença com uma série de neurotransmissores que foram relatados para influenciar a atividade das células ósseas. (Idris, 2010).

Em consonância com isto, estudos recentes demonstraram que os endocanabinóides e seus receptores estão envolvidos na patogênese da osteoporose. Os endocanabinóides anandamida e 13 2-AG são encontrados no esqueleto e numerosos estudos também mostraram que as células ósseas expressam os receptores canabinóides CB1 e CB2 e os receptores GPR55. A inativação de CB1, CB2 e GPR55 em ratos adultos suprime a reabsorção óssea, aumenta a massa óssea e protege contra a perda óssea, sugerindo que os agonistas/antagonistas inversos desses receptores podem servir como agentes anti-reabsorventes.

No esqueleto de ratos envelhecidos, entretanto, os receptores CB1 e CB2 têm um efeito protetor contra a perda óssea dependente da idade, tanto em ratos machos quanto em fêmeas. A deficiência do receptor CB1 em ratos idosos resulta em osteoporose acelerada dependente do envelhecimento devido ao aumento acentuado da reabsorção óssea e redução significativa da formação óssea, associada ao aumento do acúmulo de adipócitos no compartimento da medula óssea. Aceleração semelhante da perda óssea também foi relatada em ratos com deficiência CB2 de idade semelhante, mas foi constatado que está associada com aumento da reabsorção óssea. (Idris et al., 2009; Idris et al., 2008; Whyte et al., 2009).

A Agência Mundial Anti-doping (WADA) retirou a CBD da lista de substâncias proibidas, dentro ou fora da competição, desde 2018. (Gamelin et al., 2020) Esta recente decisão da WADA deixa a porta aberta para o uso da CBD por atletas. Portanto, os atletas poderiam se beneficiar deste canabinoide para administrar a dor, a inflamação e os processos de inchaço associados às lesões, sendo esta uma alternativa terapêutica aos anti-inflamatórios não-esteróides, opióides ou corticosteróides. (Vaso et al., 2015; Gamelin et al., 2020)

Apesar da falta de estudos sobre o uso da CBD no manejo de lesões específicas em atletas, alguns dados sugerem sua potencial utilidade na osteoartrite, dor muscular de início retardado (DOMS), e lesões de uso excessivo associadas à dor neuropática e concussão. (Gamelin et al., 2020). O exercício, particularmente quando extenuante, pode causar danos ultraestruturais às miofibrilas musculares esqueléticas e à matriz extracelular ao redor. (McCartney et al., 2020; Clarkson et al., 1992; Fatouros & Jamurtas, 2016) Este dano muscular induzido por exercício (EIMD) prejudica a função muscular e inicia uma resposta inflamatória. (Fatouros & Jamurtas, 2016) Enquanto a inflamação é parte integrante do reparo, regeneração e adaptação da EIMD, a inflamação excessiva pode contribuir para



uma dor muscular prolongada e retardar a recuperação funcional. (McCartney et al., 2020; Clarkson et al., 1992; Fatouros & Jamurtas, 2016)

Conforme relatado em detalhes em tópicos anteriores, o CBD possui ação anti-inflamatória e tem ação benéfica em músculos, podendo ser uma alternativa de tratamento natural para essas lesões em atletas. Embora os efeitos benéficos do exercício de alto impacto sobre a saúde óssea estejam bem estabelecidos, outros fatores dentro do contexto esportivo (por exemplo, lesões traumáticas, baixa disponibilidade de energia pode causar ou contribuir para reduzir a saúde óssea e o desenvolvimento de fraturas em atletas. (Lougue et al., 2018) O CBD inibe a expressão de RANK e RANK-L (ou seja, indicativo de um efeito para suprimir a osteoclastogênese e, portanto, a reabsorção óssea) e diminuir a produção de citocinas pró inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) no local da lesão. (Kogan et al., 2015) Além disso, a ativação do receptor CB2 induz o depósito de matriz óssea. (Idris, 2008)

Estas descobertas iniciais sugerem que vale a pena continuar a investigação do efeito da CBD sobre lesões agudas do esqueleto em atletas.

# Doenças Psiquiátricas



## **Ansiedade e Depressão**

Os canabinóides foram primeiramente extraídos da planta *Cannabis sativa*, que tem pelo menos 60 componentes que pertencem a esta classe de substâncias. A observação de que a atividade dos canabinóides psicotrópicos estava intrinsecamente relacionada à sua estrutura química levou à hipótese de que os receptores de canabinóides existem no organismo. Posteriormente, a clonagem dos receptores CB1 e CB2 confirmou sua presença em ratos, ratos e humanos (Howlett et al., 2002) e sua ativação inibe a enzima adenilciclase através de uma proteína Gi/o .

Os receptores CB1 são agora considerados o receptor metabotrópico mais abundante no cérebro dos mamíferos e também estão presentes nos tecidos periféricos. Evidências imunohistoquímicas indicam que os CB1 estão localizados em várias regiões diferentes do cérebro adulto, incluindo aquelas relacionadas à emoção e respostas a estímulos aversivos. Eles incluem o hipocampo striatum, substância nigra, periaqueductal grey (PAG), amígdala, núcleo accumbens e o córtex, especialmente o córtex pré-frontal e cíngulo. Por outro lado, os receptores CB2 são encontrados principalmente em células do sistema hematopoiético e imunológico, mas também estão presentes no cérebro.

Após a identificação desses receptores foram descobertos vários neuromoduladores endógenos, denominados endocanabinóides (ECs). Atualmente, o sistema endocanabinóide (EC) é proposto para compreender os receptores CB1 e CB2, agonistas endógenos derivados do ácido araquidônico como (N-arachidonoyl ethanolamida, AEA) e 2-arachidonoylglycerol (2-AG), e as proteínas responsáveis pela síntese e degradação destas moléculas.

De acordo com resultados *in vitro*, estudos *in vivo* também demonstraram a importância do sistema de EC para modular a proliferação celular, diferenciação, maturação e sobrevivência. Além disso, existe uma associação positiva entre a neurogênese induzida por canabinóides e a melhora comportamental observada em modelos animais de ansiedade, psicose e depressão. A administração crônica (10 dias), mas não aguda, do HU210 induziu efeitos do tipo ansiolítico e antidepressivo ao aumentar a neurogênese, uma vez que os animais que foram submetidos à radiografia SGZ-x não apresentaram nenhuma resposta comportamental. A administração repetida do WIN55,212-2 também foi capaz de promover a divisão celular em ratos e ratas.

## **Psicose, sintomas neuropsiquiátricos**

O CBD tem se mostrado uma alternativa promissora na redução de sintomas neuropsiquiátricos. (Hillen et al., 2019) Estes podem ser descritos de acordo com o Neuropsychiatric Index (NPI) em 12 sintomas principais: sintomas comportamentais / de conduta (comportamento motor aberrante, desinibição, apatia), sintomas de humor emocional (euforia, ansiedade, depressão, irritabilidade), sintomas perturbadores / psicóticos (agitação, delírios, alucinações) e outros tipos dos sintomas (comportamentos noturnos, apetite e distúrbios do comportamento alimentar). (Stella et al., 2013)

Os mecanismos biológicos dos efeitos antipsicóticos do CBD estão correlacionados com o aumento da ativação neuronal (mediada pela expressão da proteína c-Fos) no córtex pré-frontal e também no núcleo accumbens, cumprindo o mesmo efeito de medicamentos antipsicóticos.

Além disso, a administração de CBD na região cérebro-ventricular eleva os níveis de dopamina no núcleo accumbens. (Gomes et al., 2010) Provavelmente, o CBD inibe a atividade de FAAH aumentando os níveis de AEA, que ativa os receptores CB1. Outro mecanismo associado ao CBD é seu efeito alostérico negativo dos receptores CB1, o que poderia explicar a sua ação protetora contra os efeitos psicoativos do THC. (Laprairie et al., 2015)

Estudos recentes demonstraram que pacientes com esquizofrenia tratados com CBD apresentaram níveis mais altos de AEA e consequente melhora dos sintomas psicóticos, do que aqueles pacientes que receberam antipsicóticos. (McGuire et al., 2018) Os sintomas neuropsiquiátricos na demência impactam profundamente na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores. Os tipos mais comuns de demência são a doença de Alzheimer (50- 70%) e a demência vascular (20-30%). Comum a todos os tipos de demência é o conjunto de sintomas neuropsiquiátricos (NPS), incluindo agitação, agressão, deambulação, apatia, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, psicose e distúrbios alimentares.

Estima-se que até 90% das pessoas que vivem com demência experimentarão pelo menos um desses sintomas em seu curso de doença. (Sawa et al., 2009; Panza et al., 2015) Os sintomas psicóticos são comuns em pacientes com DP, e seu manejo é um grande desafio, uma vez que o uso de adicional de antipsicóticos comum geralmente leva a piora dos sintomas motores. Um estudo avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade deste canabinóide em pacientes com DP. O CBD foi testado em seis pacientes ambulatoriais com o diagnóstico de DP e com sintomas psicóticos associados por pelo menos três meses. Estes receberam uma dose oral flexível de CBD (começando com 150 mg/dia) por quatro semanas, além de suas terapias usuais. Tanto os sintomas psicóticos como

motores reduziram significativamente com o tratamento com o CBD e não houve piora dos sintomas cognitivos. (Crippa et al., 2010; Izzo et al., 2009)

Os efeitos antipsicóticos do CBD pode auxiliar no tratamento desses sintomas em pacientes com doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores. (Schubart et al., 2014; Hillen et al., 2019)

### **Dependência de opióides, benzodiazepínicos e outras drogas**

Um estudo de metanálise relatou um aumento da mortalidade em usuários de benzodiazepínicos (BZDs) comparado com não usuários da droga com risco aumentado de 1.6 ( $p \leq 0.05$ ). (Parsaik et al., 2015) , 44% dos usuários de benzodiazepínicos se tornam dependentes da substância. (Minaya et al., 2011) Mais de 30% das overdoses envolvem opióides e BZDs, um tipo de medicamento prescrito para ansiedade e insônia, que atua nos neurotransmissor GABA no SNC, alguns nomes comuns de fármacos com essa substância são: diazepam (Valium), alprazolam (Xanax) e clonazepam (Klonopin), entre outros.

Os efeitos colaterais de altas doses de benzodiazepínicos podem incluir sonolência, confusão, tonturas, visão embaçada, fraqueza, fala desarticulada, falta de coordenação, dificuldade para respirar e até mesmo coma. O abuso crônico dessas drogas leva a insônia, anorexia, dores de cabeça, fraqueza e até mesmo ansiedade, a própria condição que lhes é prescrita para tratar. (Votawa et al., 2019)

No Brasil 6% da população adulta é usuária crônica de BZDs, principalmente os pacientes do sexo feminino, acima de 50 anos e apresentam problemas clínicos crônicos como transtornos de ansiedade. Dados brasileiros revelam que o uso de BZDs se mantém elevado entre os usuários com faixa etária entre 61 e 70 anos.

Os benzodiazepínicos são a 3ª classe de medicamentos mais usados no Brasil e acredita-se que o consumo dobre a cada 5 anos. (Madruga et al., 2019) O processo de cessação do uso de opióides e BZDs, podem envolver a síndrome de abstinência, ocorre devido a uma hiperatividade dos neurônios noradrenérgicos situados dentro do locus ceruleus, localizado na região dorsolateral do tegmento pontino, é responsável pela maior parte da produção de noradrenalina do sistema nervoso central (SNC), provocando os sintomas de estimulação simpática na síndrome de abstinência. Os sintomas surgem 15 a 20 horas após a última dose, com pico em 2 a 3 dias e remissão em 10 a 14 dias. (Nascimento et al., 2011)

Todas as substâncias que afetam a mente carregam riscos e danos, alguns exclusivos da substância. O dano mais bem estabelecido e a longo prazo do uso regular da cannabis é o vício. Muitas vezes é difícil comparar os riscos e danos entre as substâncias. Entretanto, com base no que é conhecido atualmente, o risco do vício em maconha é menor do que o risco do vício em álcool, tabaco ou opiáceos.

E, ao contrário de substâncias como o álcool ou opiáceos onde a overdose pode ser fatal, uma overdose de maconha não é fatal. (Bostwick, 20012) Ao contrário do que muitos pensam, a taxa de vício da maconha (marijuana) é mais baixa que a do álcool. Isso se deve ao componente psicoativo THC.

O canabinóide CBD é considerado não psicoativo e não causa dependência, ao contrário, ele tem sido explorado no tratamento de dependências químicas, inclusive da própria cannabis. (Bostwick, 20012; Hurd et al, 2015; Laczkovics et al., 2020; Crippa et al., 2010; WHO, 2017) De acordo com um relatório da Organização Mundial da Saúde de 2017, “Em humanos, o CBD não apresenta efeitos indicativos de qualquer abuso ou potencial de dependência. Até o momento não há evidências de problemas relacionados a saúde pública associados ao uso de CBD puro.” (WHO, 2017)

O CBD tem demonstrado seus efeitos no controle da síndrome de abstinência. Em um estudo piloto duplo-cego, uma amostra de indivíduos dependentes de opiáceos que haviam sido abstinentes por pelo menos 7 dias recebeu o tratamento de 3 dias com CBD ou placebo. Os participantes que receberam CBD mostraram uma atenuação do desejo pelos opióides. (Hurd et al., 2015)

A cannabis pode ser um tratamento eficaz para a dor, reduz muito a chance de dependência e elimina o risco de overdose fatal em comparação com medicamentos baseados em opiáceos. Estudos de relatos de caso e análise de questionários de auto-avaliação têm demonstrado que pacientes em uso de cannabis relatam que ela é tão eficaz, se não mais, do que os medicamentos à base de opiáceos para a dor. (Reiman et al., 2017)

Não existem evidências documentadas dos efeitos a longo prazo para o tratamento da dor crônica com opióides. (Chow et al., 2015; Trescot et al., 2008) Por outro lado, alguns estudos recentes sugerem que a flor de cannabis sativa fumada pode ser relativamente mais segura para uso a longo prazo em adultos, (Ware et al. 2015) e não está associada a um aumento do risco de mortalidade em pessoas com ou sem dependência de opióides, álcool ou distúrbios de uso de cocaína. (Fuster et al., 2006) Um estudo de caso, relatou o caso de um jovem de 16 anos e 9 meses, com distúrbio de uso múltiplo de substâncias (cannabis, MDMA, cocaína, êxtase), depressão severa, fobia social, e desorientação da personalidade narcisista. Foi administrado cápsulas de canabidiol (CBD) em diferentes dosagens diferentes (dosagem inicial de 100 mg até 600 mg) após tratamento sem sucesso com antidepressivos.

O CBD apresentou-se um medicamento seguro e bem tolerado para este paciente. Após o tratamento com CBD e a cessação do medicamento antidepressivo, o paciente melhorou em relação a sintomas depressivos bem como de ansiedade, fobias e sintomas de paranóia. Além disso, o paciente deixou de abusar de drogas ilegais, incluindo THC, sem mostrar sintomas de abstinência. (Laczkovics et al., 2020)

Em outro estudo de caso, paciente do sexo feminino, 19 anos de idade, com um histórico de vício em maconha, recebeu 300mg de CBD no dia 1, com aumento 600mg/dia dividido em duas doses nos dias 2 a 10, e 300mg CBD no dia 11. Durante o tratamento com CBD, a paciente não relatou quaisquer sintomas de retirada da maconha, não apresentou ansiedade ou sintomas dissociativos ou melhor qualidade do sono, avaliada por uma classificação padronizada de escalas. (Crippa et al., 2010)

Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos com propriedades sedativas, comumente usados para a ansiedade e outras condições neurológicas. Estes medicamentos estão associados a vários efeitos adversos bem conhecidos. Um estudo investigou a redução do uso de benzodiazepina em pacientes que usam cannabis medicinal prescrita. Foi realizada uma análise retrospectiva em uma coorte de 146 pacientes com cannabis medicinal (idade média de 47 anos), que relataram uso de benzodiazepina no início da terapia com cannabis.

Estes dados fazem parte de um banco de dados coletado por uma clínica médica de maconha. Após completar programa médio de 2 meses de prescrição de cannabis medicinal, 30,1% dos pacientes pararam o uso de benzodiazepinas. Em um acompanhamento após duas prescrições, 65 pacientes no total (44,5%) haviam descontinuado benzodiazepinas.

No período de acompanhamento final, após três períodos de prescrição médica de cannabis, 66 pacientes no total (45,2%) haviam descontinuado o uso de benzodiazepinas, mostrando uma taxa de cessação estável em uma média de 6 meses. (Purcell et al., 2019)

O papel do sistema endocanabinóide no vício da nicotina está sendo cada vez mais reconhecido. Um estudo piloto, randomizado e controlado por placebo duplo cego, avaliou o impacto do uso de canabidiol (CBD) em fumantes que desejavam parar de fumar. 24 fumantes foram aleatorizados para receber inalação de CBD (n = 12) ou placebo (n = 12) por uma semana, eles foram instruídos a usar o inalador quando sentiram a vontade de fumar. Durante a semana de tratamento, os fumantes tratados com placebo não mostraram diferenças no número de cigarros fumados. Em contraste, aqueles tratados com CBD reduziram significativamente o número de cigarros fumados em 40% durante o tratamento.

Os resultados também indicaram alguma manutenção deste efeito no acompanhamento. Estes dados preliminares, somados à forte fundamentação pré-clínica para o uso deste composto, sugere que o CBD seja um tratamento potencial para vício de nicotina. (Morgan et al., 2014) Os efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e reguladores do sono do CBD descritos em tópicos anteriores deste trabalho, também, auxiliam no alívio de sintomas de pacientes em tratamento de abuso de drogas lícitas e ilícitas.

# Ginecologia





## **Endometriose e cólicas menstruais**

A dor é uma das características clínicas preponderantes da endometriose. Os pacientes frequentemente sofrem de dor intensa difusa e mal localizada. A dor tem impacto sobre a qualidade de vida de muitas maneiras.

A dor na endometriose está frequentemente associada à angústia e fadiga psicológica, o que pode contribuir para o aumento da dor. Em mais de 95% dos casos, as pacientes com endometriose profunda infiltrada (DIE) além de sofrerem de dores muito severas, podem apresentar sintomas como dismenorréia, dispareunia, dor pélvica não menstrual e, menos comumente, constipação intestinal e disúria. (Gibbons, 2004; Fauconnier, 2002) Atualmente, o manejo de dor e sintomas das doenças é feito através de tratamento medicamentoso, terapia hormonal, analgésicos e antiinflamatórios não-esteróides, e alguns casos, a ressecção cirúrgica. O tratamento medicamentoso, no entanto, nem sempre é eficaz no alívio da dor pélvica crônica. (Gibbons, 2004)

O mecanismo de dor na endometriose é complexo e envolve etiologia nociceptiva, inflamatória e neuropática. (Bouaziz et al., 2017) Receptores CB1 estão altamente expressos no útero em outros tecidos. (Resuehr et al., 2012) O CB2 está abundantemente expresso no sistema imune, intestino, útero e pâncreas.

Estudos têm mostrado que os oócitos expressam CB1 e CB2 e sua localização varia de acordo com o estágio de maturação dos oócitos. (Peralta L et al., 2009) Além disso, a presença de AEA em fluidos do aparelho reprodutivo feminino e ovário tem sido demonstrada em estudos. Um estudo conduzido com mulheres em procedimento de FIV mostrou que altos níveis de AEA durante a evolução e baixo nível de AEA durante a implantação são importantes para uma gestação saudável. (Bouaziz et al., 2017)

Sanchez et al. realizaram um estudo para comparar os níveis plasmáticos dos ligantes endocanabinóides AEA, 2-AG, Noleoylethanolamine (OEA) e Npalmitoylethanolamine (PEA); OEA e PEA são os dois congêneres da AEA e compartilham as vias biossintéticas e catabólicas com a AEA. Eles acharam endocanabinóides nos tecidos e a expressão do mRNA de alguns dos principais receptores (CB1, CB2, TRPV1) em células endometriais para mulheres com ou sem endometriose. Em seguida, analisaram a associação entre os níveis e sintomas da endometriose, incluindo a dor associada.

Os autores descobriram um aumento significativo no ligante endocanabinóide plasmático com diminuição da expressão local de CB1 em mulheres com endometriose em comparação com aquelas sem endometriose. Este resultado sugere uma regulação negativa do feedback, o que pode prejudicar a capacidade desses mediadores de controlar a dor em pacientes com endometriose. O estudo, também encontrou níveis elevados de

AEA em mulheres com dismenorreia moderada a grave (escala visual analógica 51-100) e níveis elevados de AEA em mulheres com dispareunia moderada a grave (escala visual analógica 51- 100). (Sanchez et al., 2012)

Um estudo de auto avaliação foi conduzido com mulheres portadoras de endometriose. O questionário continha 55 a 75 perguntas baseadas em lógica de ramificação, perguntando sobre o histórico da dor pélvica, demografia e experiência com maconha e CBD para o manejo da dor pélvica. 240 mulheres cadastradas na lista de uma Associação de Endometriose (EA) e 124 pacientes de uma clínica responderam a essa pesquisa.

Dos 240 participantes da EA que responderam, 77 (32,1%) relataram ter experimentado maconha, com a maioria desses participantes (52 de 77, 67,5%) relatando que a maconha é muito ou moderadamente eficaz. Dos 124 participantes da clínica que responderam, 58 (46,8%) relataram ter experimentado maconha, com a maioria dos pacientes (44 de 58, 75,9%) relatando a maconha como sendo muito ou moderadamente eficaz.

67 (27,8%) participantes da EA relataram ter experimentado o CBD, com a metade (50%, 34 de 67) relatando que o CBD foi muito ou moderadamente eficaz. 57 (46,0%) participantes da clínica relataram ter tentado o CBD, com a maioria (64,9%, 37 de 57) relatando que o CBD foi muito ou moderadamente eficaz. Entre os dois grupos de participantes, a maconha foi relatada como muito eficaz (40,2% dos participantes da EA, 53,4% dos participantes da clínica), enquanto o CBD foi relatado como moderadamente eficaz (31,4% dos participantes da EA, 36,8% dos participantes da clínica). (Reinert & Hibner et al., 2019)

Uma pesquisa semelhante foi conduzida na Austrália. Os pesquisadores analisaram 484 questionários respondidos. Estratégias de autogestão, consistindo em autocuidado ou escolhas de estilo de vida, foram muito comuns (76%) entre as mulheres com endometriose. As formas mais comuns utilizadas foram calor (70%), descanso (68%) e exercícios de meditação ou respiração (47%). A cannabis, o calor, o óleo de cânhamo/CBD e as mudanças dietéticas foram as mais bem classificadas em termos de eficácia na redução da dor (com eficácia média de 7.6, 6.52, 6.33 e 6.39, respectivamente, em uma escala de 10 pontos). Intervenções físicas como 23 yoga/pilates, alongamento e exercício foram classificadas como sendo menos eficazes. (Armour et al., 2019)



## CBD Hidrossolúvel

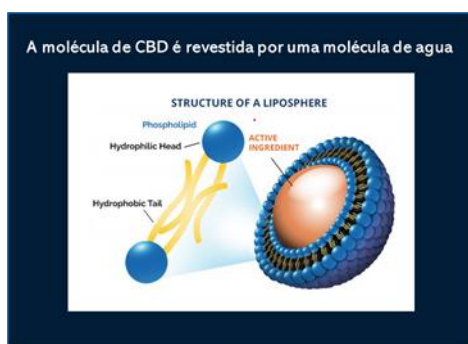
O Canabidiol (CBD) é altamente lipofílico e sua biodisponibilidade oral é conhecida por ser muito baixa em humanos. Neste estudo, desenvolvemos uma nova preparação de nanoemulsão de CBD (CBD-NE) para melhorar a pobre solubilidade e absorção da CBD. Os perfis farmacocinéticos de CBD em ratos foram avaliados após administrações orais de óleo de CBD e CBD-NE, e o efeito da secreção biliar na absorção de CBD também foi avaliado.

O estudo de Parmar et al., 2011 demonstrou que as nanopartículas como um sistema promissor para contornar o metabolismo de primeira passagem, melhorar a absorção linfática e melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos. (Parmar et al., 2011)

A administração oral é a mais conveniente entre várias rotas de entrega de medicamentos, pois oferece alta adesão do paciente. Um estudo relatou as principais razões da baixa biodisponibilidade oral de medicamentos. (Mayank et al., 2016)

Nakano et al., 2019 estudaram uma nova preparação de nanoemulsão de CBD (CBD-NE) para melhorar a baixa solubilidade e absorção de CBD em ratos tratados com fístula e sem fístula biliar.

Os resultados demonstraram um biodisponibilidade 65% maior da nanoemulsão comparado com o óleo padrão de CBD. Eles concluíram que a formulação desenvolvida neste estudo melhorou com sucesso a absorção da CBD, independentemente da secreção biliar e, portanto, sem influência de uma alimentação hipercalórica. A nova preparação de CBD-NE oral desenvolvida poderia ser útil para alcançar um início de ação mais estável e mais rápido por parte da CBD. (Nakano et al., 2019) Atualmente a aplicação da nanomedicina tem se estendido a produção de medicamentos derivados de cannabis como uma forma melhorar a biodisponibilidade dos fitocanabinóides.

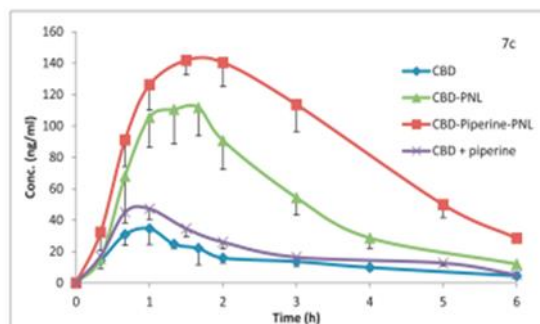


## Estudos comparativos do Ultra CBD (CBD-PNL) e óleo CBD (CBD)

### Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults

Jack M. Hobbs, Allegra R. Vazquez, Nicholas D. Remijan, Roxanne E. Trotter, Thomas V. McMillan, Kimberly E. Freedman, Yuren Wei, Keith A. Woelfel, Olivia R. Arnold, Lisa M. Wolfe

“Os sobrenadantes celulares foram testados para IL-10 e TNF, marcadores de inflamação, usando ensaios de imunoabsorção enzimática. O pó solúvel em água tinha  $C_{max} = 2,82$  ng/ml,  $T_{max} = 90$  min, e era aproximadamente **x4,5** mais biodisponível do que a forma Full Spectrum lipido-solúvel.”



Chemiakov, I., Izgelov, D., Domb, A. J., and Hoffman, A. (2017b). The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model. *Eur. J. Pharm. Sci.* 109, 21–30.

Newcann é a próxima etapa no desenvolvimento de medicamentos à base de Canabidiol, este processo de evolução aconteceu como outras substâncias à base de plantas, como por exemplo, o ópio. Os opióides são derivados de uma planta que produz uma droga ilícita que é a Heroína, esta droga é 30X mais viciante que a Maconha e mesmo assim, dela foram desenvolvidos uma série de medicamentos seguros e eficientes.

Ao contrário dos Opióides, os Canabinóides não têm ação psicotrópica e seu risco de levar ao vício é zero. Porém aqui estamos fazendo este comparativo para mostrar a segurança e como estas substâncias, surgirão do CBD diversos medicamentos eficazes e seguros.

O Ultra CBD que passa por um processo de nanotecnologia para se tornar hidrossolúvel e poder oferecer uma dose controlada, mais potente, com maior absorção e menos efeitos adversos.

Ainda seguindo a comparação, seria o mesmo que dizer que ao optar por um opioide para tratar uma dor aguda, o médico optasse por um extrato do ópio ao invés de um produto industrializado, pesquisado, com controle de qualidade e segurança para seus pacientes. Esta é a diferença entre o óleo de CBD quando comparado ao Ultra CBD, que é um produto que passa por todos os processos mais modernos de produção como qualquer outro medicamento prescrito atualmente.

O Newcann é um CBD hidrossolúvel com 30 mg/ml e concentração total de 900 mg num frasco de 30ml. O Newcann é um produto inovador e o único que é hidrossolúvel e Broad Spectrum, pois a Vatten Pharma tem um processo patenteado que consegue extrair além do CBD, o CBG e os terpenos, fazendo que nosso produto se torne um Ultra CBD com potência até 10 vezes maior que os óleos de CBD e 4,5 vezes mais que os Full Spectrum que supostamente oferecem o efeito comitiva.

Por ser uma molécula envolta em água (hidrossolúvel), o Newcann tem uma melhor absorção, o uso sublingual possibilita a passagem do medicamento através da mucosa diretamente para a corrente sanguínea. Desta forma, o metabolismo hepático e intestinal, chamado de metabolismo de primeira passagem, é evitado. Isso aumenta as concentrações séricas do bioativo farmacêutico. (Egart et al., 2012)

Pode ser administrado com bebidas como água, sucos e outros e sua dosagem é muito menor, o que facilita a ingestão, diminui o custo do tratamento e facilita a titulação e o encontro da dose ideal.



**CBD 900mg 30mg/ml 30ml**

- **Rápida Absorção 5 a 30 minutos**
- **Maior potencia e absorção**
- **Menor índice de efeitos adversos e interação medicamentosa**
- **Menor custo tratamento**
- **Fácil titulação**

## **Segurança e Efeitos Colaterais**

Antipsicóticos típicos exibem catalepsia como efeito colateral, que é mediado pelo bloqueio dos receptores de dopamina. Vários estudos avaliaram as propriedades do tipo antipsicótico do CBD em modelos animais. Este canabinóide não mostrou induzir catalepsia, mesmo em doses tão altas quanto 480 mg/kg de peso corporal (Consore et al., 1986)

Vários estudos sugerem que o CBD é bem tolerado e seguro em humanos em altas doses e com uso crônico. O CBD tem toxicidade muito baixa. O (dose letal) LD50 na administração IV ao macaco rhesus foi de 212 mg/kg. O LD50 oral não pôde ser estabelecido, mas foi apontado que "os resultados obtidos com o tratamento prolongado com CBD oral devem ser vistos com o conhecimento de que a via oral requer uma dose de canabinóide 20-50 vezes maior do que a via IV para iniciar uma intoxicação grave". (Mechoulam 2002)

Além disso, o CBD não promove alteração da consciência, lentificação do pensamento e alteração cognitiva como o THC. Em estudos humanos, a administração de CBD não induziu efeitos colaterais em uma ampla gama de dosagens, incluindo regimes agudo e crônico, e não se desenvolveu tolerância ao CBD. O CBD não interfere em várias funções psicomotoras e psicológicas em humanos.

A duração mediana e a dosagem mediana de exposição ao CBD foram de 6,8 meses e 4,3 mg/kg/dia, respectivamente. Os efeitos colaterais relatados foram muito menos comuns durante a exposição ao CBD, com exceção do aumento do apetite (30%). Uma alta proporção dos entrevistados relatou melhora no sono (53%), estado de alerta (71%) e humor (63%) durante a terapia com CBD. (Hussain et al., 2015) O CBD (20mg/kg) diminuiu a hiperfagia em ratos induzido por agonistas dos receptores CB1 e 5-HT1A. O uso crônico de CBD por até 14 dias reduziu o ganho de peso corporal em ratos em doses de 2,5 e 5 mg/kg. (Bergamaschi et al., 2011) Em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, 120 crianças e adultos jovens com a síndrome de Dravet e convulsões resistentes a medicamentos receberam solução oral de canabidiol na dose de 20 mg/kg/dia.

Os eventos adversos que surgiram durante o período de tratamento foram relatados em 93% dos pacientes no grupo canabidiol e 75% dos pacientes no grupo placebo. Entre os pacientes com eventos adversos, 89% tiveram eventos de gravidade leve ou moderada (84% no grupo canabidiol e 95% no grupo placebo). No grupo canabidiol, 75% dos pacientes com eventos adversos tiveram eventos considerados relacionados ao agente do estudo, em comparação com 36% no grupo placebo. A maioria dos eventos adversos foram leves e estão sumarizados na tabela 4. (Devinsky et al., 2017) Níveis elevados de enzimas aminotransferases hepáticas (nível de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase >3 vezes o limite superior da faixa normal) levaram à retirada do estudo de 3 pacientes no grupo canabidiol e 1 no 33 grupo placebo.

No geral, níveis elevados de aminotransferase ocorreram em 12 pacientes no grupo canabidiol e 1 no grupo placebo. Todos esses pacientes estavam tomando uma forma de valproato. Nos 9 casos de níveis elevados de aminotransferase em que o paciente continuou no ensaio, os níveis da enzima voltaram ao normal enquanto o paciente estava recebendo canabidiol. Não houve outras mudanças clinicamente significativas nas medidas de segurança do laboratório clínico e nenhum caso de ideação suicida na Escala de Avaliação de Gravidade de Suicídio de Columbia nos 77 pacientes que completaram o questionário. Não houve mortes. (Devinsky et al., 2017)

O CBD não afeta frequência cardíaca ou pressão arterial. A administração oral crônica de 10 mg de CBD diariamente por 21 dias não induziu quaisquer alterações neurológica (incluindo eletroencefalograma (EEG)); clínica (incluindo eletrocardiograma (EKG)), psiquiátrica, exames de sangue ou urina. (Mincis et al, 1973)

Da mesma forma, a administração oral de CBD em participantes saudáveis (3mg/kg por dia por 30 dias) e em pacientes epiléticos (200-300mg por dia por 135 dias) foi bem tolerada e nenhum sinal de toxicidade ou efeitos colaterais graves foram detectados em exames neurológicos e físicos, análise de sangue e urina, ou ECG e EEG, que foram realizados em intervalos semanais. (Cunha et al., 1980) Um relato de caso anterior de um adolescente com diagnóstico de esquizofrenia que experimentou efeitos colaterais graves após o tratamento com antipsicóticos convencionais demonstrou melhora significativa dos sintomas sem efeitos adversos após hospitalização e 4 semanas de tratamento com doses crescentes de CBD até 1.500mg/dia. (Bergamaschi et al., 2011)

Hussain et al. pesquisaram 117 pais de crianças com epilepsia, incluindo espasmos infantis (IS) e Lennox-Gastaut syndrome (LGS), que administraram produtos com CBD a seus filhos. A eficácia e tolerabilidade percebidas foram semelhantes entre os subgrupos etiológicos. 85% de todos os pais relataram uma redução na frequência de convulsões e 14% relataram liberdade completa de convulsões.

## **Interações Medicamentosas**

O canabidiol é um inibidor potente do metabolismo hepático de drogas e este efeito levanta a questão de saber se o CBD pode inibir o metabolismo de outras drogas in vivo, afetando sua concentração de metabólitos na região central do sistema nervoso. A inibição do metabolismo da droga mediada pelo CBD é provavelmente resultado da ligação covalente de um metabólito reativo do CBD ao P450 microsossomal hepático, que afeta isoenzimas específicas. (Bergamaschi et al., 2011) P-glicoproteína (P-gp) é uma proteína que desempenha um papel importante na disposição de muitos endógenos e exógenos compostos.

P-gp é um transportador de efluxo dependente de ATP codificado pelo gene de resistência a múltiplas drogas 1 (MDR1). Normalmente, a atividade da P-gp é medida na região distal do intestino delgado, onde os níveis de expressão basal dessa proteína são maiores do que em outras regiões do corpo. Polimorfismos humanos no gene MDR1 podem alterar a expressão e função da P-gp, resultando em alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica da droga.

Os polimorfismos MDR1 são um dos principais mecanismos responsáveis pela baixa biodisponibilidade oral e penetração cerebral limitada de muitos medicamentos terapêuticos. Um ensaio de atividade da P-gp in vitro foi realizado em diferentes concentrações de CBD (0,1, 1, 25, 50 e 100 $\mu$ M).



Dependendo dos substratos P-gp, o CBD (3-100µM) exibiu potentes efeitos inibitórios no efluxo da P-gp e na atividade da Pgp ATPase, levando a um aumento do acúmulo intracelular desses substratos. (Zhu et al., 2006) A principais interações medicamentosas com o CBD estão resumidas nas tabelas W e Z. Vale destacar o risco de reações adversas relacionadas ao clobazam e valproato. Considere uma redução na posologia de clobazam se ocorrerem reações adversas conhecidas com o clobazam. O valproato aumenta a incidência de elevações das enzimas hepáticas, portanto sua descontinuação ou redução da dose de canabidiol é recomendada. (Epidiolex Bula, 2018) As tabelas 6 e 7 mostram as principais interações medicamentosas com canabidiol. (Brown et al., 2019)

Contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao canabidiol ou a qualquer um dos ingredientes no produto. (Epidiolex Bula, 2018)

acenocumarol (VKA)	alfentanil
aminofilina	amiodarona
amitriptilina	anfotericina B
argatroban	busulfan
carbamazepine	clindamicina
clomipramine	clonidina
clorindiona (VKA)	ciclobenzaprina
ciclosporina	etexilato de dabigatrana
desipramine	dicumarol (VKA)
digitoxina	dihidroergotamina
difenadiona (VKA)	dofetilide
dosulepina	doxepina
ergotamine	esketamina
etinilestradiol	etossuximida
biscoumacetato de etila (VKA)	everolimus
fentanyl	fluindiona (VKA)
fosfenitoína	imipramina
levotiroxina	lofepramina
melitraceno	mepetidina
mefenitoína	ácido micofenólico
nortriptilina	paclitaxel
fenobarbital	fenprocumon (VKA)
fenitoína	pimozida
propofol	quinidina
sirolimus	tacrolimus
temsirolimus	teofilina
thiopental	tianeptina
trimipramine	ácido valpróico
varfarina (VKA)	

## **Uso na Gravidez**

Não há nenhuma pesquisa abrangente estudando os efeitos do CBD no feto em desenvolvimento, na mãe grávida ou no bebê amamentado. A FDA continua coletando e estudando dados sobre os possíveis efeitos prejudiciais do CBD durante a gravidez e a amamentação. No entanto, com base no que sabemos, existem motivos significativos de preocupação. Altas doses de CBD em animais de teste grávidas causaram problemas no sistema reprodutivo de fetos machos em desenvolvimento. Além disso, com base no que já sabemos sobre o CBD, esperamos que alguma quantidade do CBD seja transferida para os bebês por meio do leite materno. Também sabemos que existe um potencial para os produtos CBD serem contaminados com substâncias que podem representar um risco para o feto ou bebê amamentado, incluindo THC. Também ouvimos relatos de CBD potencialmente contendo outros contaminantes (por exemplo, pesticidas, metais pesados, bactérias e fungos); estamos investigando isso. (FDA, 2019)

## **Lactantes**

Não existem dados sobre a presença de canabidiol ou seus metabólitos no leite humano, os efeitos no lactente ou na produção de leite. (Epidiolex Bula, 2018) Uso Pediátrico A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou a solução oral de Epidiolex canabidiol (CBD) para tratar convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa em pacientes com pelo menos 1 ano de idade. (GW Pharma, 2020)

## **Excreção**

Canabidiol é excretado nas fezes, com menor depuração renal. (Epidiolex Bula, 2018)

**Agradecimentos:** Os autores agradecem ao Dr. José Diogo de Souza e o Sr. Luíz Avanzo para a preparação da figura. JAC, JEH, AWZ e FSG são os destinatários das bolsas de produtividade 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil). A pesquisa foi apoiada em parte por Bolsas de (1) Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); (2) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); (3) Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); (4) Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA, Brazil); (5) Center for Interdisciplinary Research on Applied Neurosciences (NAPNA), University of São Paulo, São Paulo, Brazil (NAPNA); and (6) National Institute for Translational Medicine (INCT-TM; CNPq/FAPESP, Brazil).

## LISTA DE SIGLAS

• ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária • APP – Proteína precursora de amiloide • ATP – Adenosina trifosfato • CB1-Receptor canabinoide tipo 1 • CB2 – Receptor canabinoide tipo 2 • CBD – Canabidiol • CP 55, 940 – 5 (1,1 Dimethylheptyl)-2-[5hydroxy-2-(3-hydroxypropyl) ciclohexyl] phenol • DA – Doença de Alzheimer •  $\Delta^9$ -THC – delta 9 tetrahydrocannabinol • DP – Doença de Parkinson • HIV – Vírus da imunodeficiência humana • IL 1 – Interleucina 1 • MAP quinases – Proteínas quinases ativadas por mitógenos • MMP+ - 1 metil 4 fenilpiridino • MPTP – 1 metil-1,2,3,6 – tetrahidropiridina • NGF – Fator de crescimento neural • PC12 – Linhagem celular derivada de um feocromocitoma da medula suprarrenal de rato • PPAR gama – Receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma • SH-ST5Y – Linhagem de células de neuroblastoma humano • Sono REM – Sono com Movimento Rápido dos Olhos • TNF alfa – Fator de necrose tumoral alfa • WIN 55, 212-2 – 5 methyl – 3 (morpholin-4ylmethyl)2-3 – dihydro [1,4] oxazino[2,3,4 – hi]indole

CONFLITOS DE INTERESSE Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Prata Pedro Reginaldo. A transição epidemiológica no Brasil. Cad. Saúde Pública [Internet]. Abril/ Junho, 1992 [citado 12 de Novembro de 2018]; 8 ( 2 ): 168-175. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1992000200008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1992000200008&lng=en.%20http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1992000200008) 2. OMRAN A. The Epidemiological Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. Milbank Q. 2005 dezembro; 83(4):731-757. 3. Chung J, Cummings J. Neurobehavioral and Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease. Neurol Clin. 2000 novembro; 18(4):829-846. 4. Dong H, Zhang L, Liu W, Tian Y. Label-Free Electrochemical Biosensor for Monitoring of Chloride Ion in an Animal Model of Alzheimer's Disease. ACS Chem Neurosci. 2016 dezembro 6; 8(2):339-346. 5. Itagaki S, McGeer P, Akiyama H, Zhu S, Selkoe D. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. J Neuroimmunol. 1989 outubro; 24(3):173-182. 6. Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. Progr Neurobiol. 2012 abril; 97(1):38-51. 7. Selkoe D. Preventing Alzheimer's Disease. Science. 2012 setembro; 337(6101):1488-1492. 8. Streit WJ. Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis. J Neurosci Res. 2004 julho; 77(1):1-8. 9. Papassotiropoulos A, Lütjohann D, Bagli M, et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol: a peripheral indicator of neuronal degeneration and potential state marker for Alzheimer's disease. NeuroReport. 2000 junho 01; 11(9):1959-1962. 10. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. Front Pharmacol. 2017 fevereiro 03; 8(20):1- 7.
22. Meneses M, Teive H. Doença de Parkinson. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara; 1996. 189p. 23. Swinburn K, Morley R. Parkinson's disease management: Pack of 10 participant information packs. 1st ed. London: Wiley-Blackwell; 2018.60p 24. Gröger A, Kolb R, Schäfer R, Klose U. Dopamine Reduction in the Substantia Nigra of Parkinson's Disease Patients Confirmed by In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. PLoS One. 2014 janeiro 08; 9(1): 1-6. 25. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Movement Disorders. 2015;30(12):1591-1601. 26. Reis T. Doença de Parkinson pacientes, familiares e cuidadores. 1ª edição. Porto Alegre (RS): Pallotti; 2004. 368p. 27. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: Importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. Neurology. 2004 janeiro 13; 62(Issue 1, Supplement 1): S17-S30. 28. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. J. Am. Chem. Soc. 1964 abril; 86(8):1646-1647. 29. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther. 1997; 74(2):129-180. 30. Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. Addict Biol. 2008 junho; 13(2):147-159. 31. Massoud F, Léger GC. Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease. Can J Psychiatry. 2011 outubro; 56(10):579-588.
12. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. Lancet Neurol. 2010 julho; 9(7):702-716. 13. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ. 2005 agosto; 331(7512):321-327. Müller JC, et al. Revista Brasileira de Neurologia » Volume 55 » Nº 2 » ABR/MAI/JUN 2019 25 14. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. Int Psychogeriatr. 2011 outubro; 23(08):1249-1259. 15. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2010 maio; 22(03):346- 372. 16. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2009 maio; 5(5):245-255. 17. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 maio 01; 14(2):223-236. 18. Dias A, Limongi J. Tratamento dos distúrbios da voz na doença de Parkinson: o método Lee Silverman. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(1):61-66. 19. Takahashi A. Autonomic Nervous System Disorders in Parkinson's Disease. Eur Neurol. 1991; 31(1):41-47. 20. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. Clin Neurophysiol. 2008 julho; 119(7):1459- 1474. 21. Nitri R, Nitri R, Bacheschi L. A neurologia que todo o medico deve saber. 2ª edição. São Paulo (SP): Atheneu; 2005.
31. Järvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. Pharmacol Ther. 2002 agosto; 95(2):203-220. 32. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. FASEB J. 2001 fevereiro; 15(2):300-302. 33. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. Pharmacol Ther. 2002 agosto; 95(2):127-135. 34. Wang T, Collet J, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review.

CMAJ. 2008 junho 17; 178(13):1669-1678. 35. Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? CNS Neurosci Ther. 2009;15(1):65-75. 36. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. Cochrane Database of Syst Rev. 2009 abril 15; (2): 1-21.

37. Martin-Moreno A, Reigada D, Ramirez B, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. Mol Pharmacol. 2011 junho; 79(6): 964-973. 38. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, et al. Cannabidiol Reduces A $\beta$ -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR $\gamma$  Involvement. PLoS One. 2011 dezembro 05; 6(12): 2866-2868. 39. Esposito G, De Filippis D, Carnuccio R, Izzo AA, Iuvone T. The marijuana component cannabidiol inhibits  $\beta$  amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ $\beta$  catenin pathway rescue in PC12 cells. J Mol Med. 2006 março; 84(3):253-258

40. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9- tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. Psychopharmacology. 2006 maio; 185(4): 524-528. 41. Brasil (ANVISA). Canabidiol [Internet]. ANVISA-AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. 2018 [citado 6 novembro 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> 42. Brasil (ANVISA). Nova regra permite medicamento com canabidiol e THC [Internet]. ANVISA-AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. 2018 [citado 6 novembro 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> 43. Brasil (ANVISA). Canabidiol: Atualizada lista de produtos com canabidiol importados [Internet]. ANVISA-AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. 2018 [citado 6 novembro 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> 44. van Vliet SA, Vanwersch RA, Jongasma MJ, Olivier B, Philippens IH. Therapeutic effects of  $\Delta$ 9-THC and modafinil in a marmoset Parkinson model. Eur Neuropsychopharmacol. 2008 maio; 18(5):383-389. 45. García C, Palomo-Garo C, García-Arencibia M, et al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid  $\Delta$ 9-THCV in animal models of Parkinson's disease. Br J Pharmacol. 2011 agosto; 163(7):1495-1506. 46. Carroll CB, Zeissler ML, Hanemann CO, Zajicek JP.  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. Neuropathology and Applied Neurobiology. 2012 outubro; 38(6):535- 547. 47. Nguyen C, Krewenka C, Radad K, et al. THC ( $\Delta$ 9- Tetrahydrocannabinol) Exerts Neuroprotective Effect in Glutamate affected Murine Primary Mesencephalic Cultures Through Restoring Mitochondrial Membrane Potential and Anti-apoptosis Involving CB1Receptor-dependent Mechanism. Phytother Res. 2016 dezembro; 30(12):2044-2052. 48. Santos NAG, Martins NM, Sisti FM, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP + -induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. Toxicology in Vitro. 2015 dezembro 25; 30(1):231-240. 49. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. J Psychopharmacol. 2014 novembro; 28(11):1088-1098. 50. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. J Psychopharmacol. 2009 novembro; 23(8):979-983. 51. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, et al. Cannabidiol can improve complex sleep related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. J Clin Pharm Ther. 2014 outubro; 39(5):564-566. 52. Venderová K, Růžička E, Voříšek V, Višňovský P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: Subjective improvement of motor symptoms. Mov Disord. 2004 setembro; 19(9):1102-1106. 53. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. Perceived effects of cannabis smoking on patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 1997;38:44-48 54. McSherry JW. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. Neurology. 2005 março 22; 64(6):1100-1100. 55. Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. J Alzheimers Dis. 2014; 42(4):1383-1396. 56. Cheng D, Low JK, Logge W, Garner B, Karl T. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APPsw/PS1 $\Delta$ E9 mice. Psychopharmacology. 2014 agosto; 231(15):3009-3017. 57. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in A $\beta$ PP/PS1 Mice. J Alzheimers Dis. 2015 ;43(3):977-991. 58. Aso E, Andrés-Benito P, Ferrer I. Delineating the Efficacy of a Cannabis-Based Medicine at Advanced Stages of Dementia in a Murine Model. J Alzheimers Dis. 2016 outubro 4; 54(3):903-912. 59. Aso E, Andrés-Benito P, Carmona M, Maldonado R, Ferrer I. Cannabinoid Receptor 2 Participates in Amyloid- $\beta$  Processing in a Mouse Model of Alzheimer's Disease but Plays a Minor Role in the Therapeutic Properties of a Cannabis-Based Medicine. J Alzheimers Dis. 2016; 51(2):489-500. 60. Martin-Moreno A, Reigada D, Ramirez BG, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. Mol Pharmacol. 2011 junho; 79(6):964-973

61. Cao C, Li Y, Liu H, et al. The Potential Therapeutic Effects of THC on Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2014;42(3):973-984. 62. Libro R, Diomede F, Scionti D, et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. Int J Mol Sci. 2017 janeiro; 18(1):26. 63. Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol Promotes Amyloid Precursor Protein Ubiquitination and Reduction of Beta Amyloid Expression in SHSY5YAPP+Cells Through PPAR $\gamma$  Involvement. Phytother Res. 2014 julho; 28(7):1007-1013. 64. Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, et al. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: A randomized controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 setembro; Canabinoides nas doenças de Parkinson e de Alzheimer 26 Revista Brasileira de Neurologia » Volume 55 » Nº 2 » ABR/MAI/JUN 2019 24(9):1475-1482. 65. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2015 dezembro; 23(12):1214-1224. 66. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, et al.

Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2015 junho 9; 84(23):2338- 2346. 67. van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol*. 2017 fevereiro; 31(2):184-191. 1 Zuardi, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2006, 28, 153. [CrossRef] [PubMed] 2 Adams, R.; Hunt, M.; Clark, J. H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *Journal of the American Chemical Society* 1940, 62, 196. [CrossRef] 3 Mechoulam, R.; Shani, A.; Edery, H.; Grunfeld, Y. Chemical basis of hashish activity. *Science* 1970, 169, 611. [CrossRef] [PubMed] 4 Russo, E.; Guy, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses* 2006, 66, 234. [CrossRef] [PubMed] 5 Fankhauser, M. Em Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential; Grotenhermen, F.; Russo, E., eds.; New York: The Haworth Integrative Healing Press: New York, 2002, cap. 4. 6 Martin, B. R.; Mechoulam, R.; Razdan, R. K. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sciences* 1999, 65, 573. [CrossRef] [PubMed] 7 Crippa, J. A. S.; Zuardi, A. W.; Hallak, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010, 32, 56. [CrossRef] 8 Mechoulam, R. Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010, 32, S5. [CrossRef] [PubMed] 9 Leweke, F. M.; Koethe, D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology* 2008, 13, 264. [CrossRef] [PubMed] 10 Grlc, L. A comparative study on some chemical and biological characteristics of Matos, R. L. A. et al. *Rev. Virtual Quim.* [Vol 9] [No. 2] |786-814| 806 various samples of Cannabis resin. *Bulletin on Narcotics* 1962, 14, 37. [Link] 11 Cilio, M. R.; Thiele, E. A.; Devinsky, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014, 55, 787. [CrossRef] [PubMed] 12 Zuardi, A. W.; Crippa, J. A.; Hallak, J. E.; Bhattacharyya, S.; Atakan, Z.; MartinSantos, R.; McGuire, P. K.; Guimarães, F. S. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current Pharmaceutical Design* 2012, 18, 5131. [CrossRef] [PubMed] 13 Pedrazzi, J. F. C.; Pereira, A. C. C. I.; Gomes, F. V.; Bel, E. D. Perfil antipsicótico do canabidiol. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP* 2014, 47, 112. [Link] 14 Zuardi, A. W.; Shirakawa, I.; Finkelfarb, E.; Karniol, I. G. Action of cannabidiol on the aÿdzietLJ aÿd otheð effeðts pðoduðed dLJ Δ9-THC in normal subjects. *Journal of Psychopharmacology (Berl)* 1982, 76, 245. [CrossRef] 15 Resstel, L. B.; Tavares, R. F.; Lisboa, S. F.; Joca, S. R.; Corrêa, F. M.; Guimarães, F. S. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology* 2009, 156, 181. [CrossRef] [PubMed] 16 Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *European Journal of Pharmacology* 2005, 512, 199. [CrossRef] [PubMed] 17 Cunha, J. M.; Carlini, E. A.; Pereira, A. E.; Ramos, O. L.; Pimentel, C.; Gagliardi, R.; Sanvito, W. L.; Lander, N.; Mechoulam, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980, 21, 175. [CrossRef] [PubMed] 18 Malcher-Lopes, R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Revista da Biologia* 2014, 13, 43. [CrossRef] 19 Wachtel-Galor, S.; Benzie, I. F. F. Em *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*; Benzie, I. F. F.; Wachtel-Galor, S., eds.; CRC Press: Boca Raton, 2011, cap. 1. [CrossRef] [PubMed] 20 Raymundo, P. G.; Souza, P. R. K. Cannabis sativa L.: Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde* 2007, 5, 23. [Link] 21 Spinella, M; *The Psychopharmacology of Herbal Medicine: Plant Drugs That Alter Mind, Brain and Behavior*, 1a. ed., The MIT Press: Cambridge, 2001. 22 Costa, A. F.; *Farmacognosia*, 3a. ed., Fundação Caloust Gulbenkian: Lisboa, 1975. 23 Bynum, H.; Bynum, W.; *Remarkable Plants: That Shape Our World*, 1a. ed., Thames & Hudson: Great Britain, 2014. 24 Robinson, R.; *O Grande Livro da Cannabis: Guia completo de seu uso Industrial, medicinal e ambiental*, 1a. ed., Jorge Zahar: Rio de Janeiro, 1999. [Link] 25 Pereira, A. P. L. Em *Maconha (Coletânea de Trabalhos Brasileiros)*; Ministério da Saúde, ed.; Serviço Nacional de Educação Sanitária: Brasília, 1958, cap. 5. [Link] 26 Costa, A. F.; *Farmacognosia*, 4a. ed., Fundação Caloust Gulbenkian: Lisboa, 1994. 27 Souza, D. Z.; Michelin, K.; Holler, M. G.; Soares, G. L. G.; Ritter, M. R.; Bianchi, N. R. Roteiro ilustrado para identificação morfológica da Cannabis sativa L. *Revista Perícia Federal* 2006, 24, 16. [Link] 28 Abanades, S. Em *Cannabis*; Colectivo Interzona, ed.; Ediciones Amargord: Madrid, 2005, cap. 2. 29 Santos, R. G.; *Um panorama sobre a maconha. Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre Psicoativos (NEIP)*, Universidade de Brasília, 2009. [Link] 30 Gonçalves, G. A. M.; Schiliching, C. L. R. Efeitos Benéficos e Maléficos da Cannabis sativa. *Revista UNINGÁ Review* 2014, 20, 92. [Link] 31 Hilário, J.; *Maconha: Bendita Erva Maldita*, 1a. ed., Pronac: Londrina, 1999. 32 Vandrey, R.; Haney, M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs* 2009, 23, 543. [CrossRef] [PubMed] 33 Contreras, C. M.; Gutiérrez García, A. G.; Saavedra, M.; Bernal-Morales, B.; Rodríguez Landa, J. F.; Hernández-Lozano, Matos, R. L. A. et al. 807 *Rev. Virtual Quim.* [Vol 9] [No. 2] |786-814| M. Efectos adversos y paliativos de los cannabinoides. *Salud Mental* 2003, 26, 62. [Link] 34 Watson, S. J.; Benson, J. A.; Joy, J. E. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Archives of General Psychiatry* 2000, 57, 547. [PubMed] 35 Hill, S. Y.; Goodwin, D. W.; Swin, R.; Powell, B. Marijuana: CNS depressant or excitant? *The American Journal of Psychiatry* 1974, 131, 313. [CrossRef] [PubMed] 36 Clark, W. C.; Janal, M. N.; Zeidenberg, P.; Nahas, G. G. Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain: a sensory decision theory analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1981, 21, 299S. [CrossRef] [PubMed] 37 Brooks, J. W. Cannabinoids and analgesia. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2002, 13, 215. [CrossRef] 38 Mechoulam, R.; *Marijuana: chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects*, 1a. ed., Academic Press: New York, 1973. 39 Mechoulam, R.; Hanus, L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids* 2000, 108, 1. [CrossRef] [PubMed] 40 Baker, D.; Pryce, G.; Croxford, J. L.; Brown, P.; Pertwee, R. G.; Huffman, J. W.; Layward, L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000, 404,

84. [CrossRef] [PubMed] 41 Hepler, R. S.; Frank, I. R. Marijuana smoking and intraocular pressure. *Journal of the American Medical Association* 1971, 217, 1392. [CrossRef] [PubMed] 42 Tashkin, D. P.; Shapiro, B. J.; Lee, Y. E.; Harper, C. E. Subacute effects of heavy marijuana smoking pulmonary function in healthy men. *The New England Journal of Medicine* 1976, 294, 125. [CrossRef] [PubMed] 43 Carlini, E. A.; Cunha, J. M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1981, 21, 417S. [CrossRef] [PubMed] 44 Solowij, N.; *Cannabis and Cognitive Functioning*, 1a. ed., Cambridge University Press: England, 1998. [CrossRef] 45 Robson, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Testing and Analysis* 2014, 6, 24. [CrossRef] [PubMed] 46 Zuardi, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2008, 30, 271. [CrossRef] [PubMed] 47 Honório, K. M.; Arroio, A.; Silva, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova* 2006, 29, 318. [CrossRef] 48 Adams, R.; Baker, B. R.; Wearn, R. B. Structure of cannabidiol III: synthesis of cannabidiol, 1-hydroxy 3-n-amyloxy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran-1. *Journal of the American Chemical Society* 1940, 62, 2204. [CrossRef] 49 Conrad, C.; *Hemp: O uso medicinal e nutricional da maconha*, 1a. ed., Record: Rio de Janeiro, 2001. 50 Crippa, J. A.; Lacerda, A. L. T.; Amaro, E.; Busatto-Filho, G.; Zuardi, A. W.; Bressan, R. A. Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2005, 27, 70. [CrossRef]

51 Silva, A. S.; Deus, A. A. Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: Estudo comparativo. *Análise Psicológica* 2005, 23, 151. [Link] 52 Ligresti, A.; Moriello, A. S.; Starowicz, K.; Matias, I.; Pisanti, S.; De Petrocellis, L.; Laezza, C.; Portella, G.; Bifulco, M.; Di Marzo, V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006, 318, 1375. [CrossRef] [PubMed] 53 Campos, A. C.; Moreira, F. A.; Gomes, F. V.; Del Bel, E. A.; Guimarães, F. S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2012, 367, 3364. [CrossRef] [PubMed] Matos, R. L. A. et al. *Rev. Virtual Quim.* [Vol 9] [No. 2] [786-814] 808 54 Mandon, D. *Em Toxicomanias: uma visão multidisciplinar*; Bergeret, J.; Leblanc, J., eds.; Artes Médicas: Porto Alegre, 1991.

55 Mechoulam, R.; Shvo, Y. Hashish-I: The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 1963, 19, 2073. [CrossRef] [PubMed] 56 Izzo, A. A.; Borelli, F.; Capasso, R.; Di Marzo, V.; Mechoulam, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009, 30, 515. [CrossRef] [PubMed] 57 Albuquerque, E. X.; Pereira, E. F.; Alkondon, M.; Rogers, S. W. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews* 2009, 89, 73. [CrossRef] [PubMed] 58 Löscher, W.; Klotz, U.; Zimprich, F.; Schmidt, D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009, 50, 1. [CrossRef] [PubMed] 59 Ventura, A. L. M.; Abreu, P. A.; Freitas, R. C. C.; Sathler, P. C.; Loureiro, N.; Castro, H. C. Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2010, 37, 66. [CrossRef] 60 Zhou, C.; Wen, Z. X.; Wang, Z. P.; Guo, X.; Shi, D. M.; Zuo, H. C.; Xie, Z. P. Green fluorescent protein-labeled mapping of neural stem cells migrating towards damaged areas in the adult central nervous system. *Cell Biology International* 2003, 27, 943. [CrossRef] [PubMed] 61 Wang, H.; Sun, X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Research Reviews* 2005, 48, 420. [CrossRef] [PubMed] 62 Zuardi, A. W.; Crippa, J. A.; Hallak, J. E.; Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006, 39, 421. [CrossRef] [PubMed] 63 Karniol, I. G.; Carlini, E. A. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 1973, 33, 53. [CrossRef] [PubMed] 64 Wong, A. H.; Van Tol, H. H. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2003, 27, 269. [CrossRef] [PubMed] 65 Maia, L. Cannabis no tratamento da epilepsia. *Boletim Maconhabras* 2014, 3, 2. [CrossRef] 66 Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992, 258, 1946. [CrossRef] [PubMed] 67 Curran, T.; Morgan, J. I. Fos: An immediate early transcription factor in neurons. *Journal of Neurobiology* 1995, 26, 403. [CrossRef] [PubMed] 68 Russo, E. B.; Burnett, A.; Hall, B.; Parker, K. K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Neurochemical Research* 2005, 30, 1037. [CrossRef] [PubMed] 69 McPartland, J. M.; Russo, E. B. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *Journal of Cannabis Therapeutics* 2001, 1, 103. [CrossRef] 70 Guindon, J.; Hohmann, A. G. The endocannabinoid system and pain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 2009, 8, 403. [CrossRef] [PubMed] 71 Sagar, D. R.; Gaw, A. G.; Okine, B. N.; Woodhams, S. G.; Wong, A.; Kendall, D. A.; Chapman, V. Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia. *Molecular Pain* 2009, 5, 1. [PubMed]

72 Zhang, J.; Hoffert, C.; Vu, H. K.; Głodźlowski, T.; Ahwād, S.; O'Doyle, D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *European Journal of Neuroscience* 2003, 17, 2750. [CrossRef] [PubMed] 73 Elmes, S. J.; Jhaveri, M. D.; Smart, D.; Kendall, D. A.; Chapman, V. Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naïve rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Neuroscience* 2004, 20, 2311. [CrossRef] [PubMed] 74 Clayton, N.; Marshall, F. H.; Bountra, C.; O'Shaughnessy, C. T. CB1 and CB2 Matos, R. L. A. et al. 809 *Rev. Virtual Quim.* [Vol 9] [No. 2] [786-814] cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain* 2002, 96, 253. [PubMed] 75 Ibrahim, M. M.; Deng, H.; Zvonok, A.; Cockayne, D. A.; Kwan, J.; Mata, H. P.; Vanderah, T. W.; Lai, J.; Porreca, F.; Makriyannis, A.; Malan, T. P. Jr. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2003, 100, 10529. [CrossRef] [PubMed]

76 Nackley, A. G.; Makriyannis, A.; Hohmann, A. G. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* 2003, 119, 747. [CrossRef] [PubMed] 77 Ibrahim, M. M.; Porreca, F.; Lai, J.; Albrecht, P. J.; Rice, F. L.; Khodorova, A.; Davar, G.; Makriyannis, A.; Vanderah, T. W.; Mata, H. P.; Malan, T. P. Jr. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2005, 102, 3093. [CrossRef] [PubMed] 78 Piomelli, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience* 2003, 4, 873. [CrossRef] [PubMed] 79 Marco, E. M.; Laviola, G. The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. *Journal of Psychopharmacology* 2012, 26, 150. [CrossRef] [PubMed] 80 Saito, V. M.; Wotjak, C. T.; Moreira, F. A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010, 32, S7. [CrossRef] [PubMed] 81 Di Marzo, V. Targeting the endocannabinoid system: To enhance or reduce? *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 438. [CrossRef] [PubMed] 82 Malone, D. T.; Jongejan, D.; Taylor, D. A. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2009, 93, 91. [CrossRef] [PubMed] 83 Benarroch, E. E. Synaptic effects of cannabinoids: Complexity, behavioral effects and potential clinical implications. *Neurology* 2014, 83, 1958. [CrossRef] [PubMed] 84 Pertwee, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* 2008, 153, 199. [CrossRef] [PubMed] 85 Bonfá, L.; Vinagre, R. C. O.; Figueiredo, N. V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2008, 58, 267. [CrossRef] 86 Niesink, R. J.; Van Laar, M. W. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Frontiers in Psychiatry* 2013, 4, 1. [CrossRef] [PubMed] 87 Pertwee, R. G. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* 2001, 63, 569. [CrossRef] [PubMed] 88 Russo, E. B. *Em Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*; Weiner, R. S., ed.; CRC Press: Boca Raton, 2002, cap. 31. 89 Russo, E. B.; Hohmann, A. G. *Em Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*; Deer, T. R.; Leong, M. S.; Buvanendran, A.; Gordin, V.; Kim, P. S.; Panchal, S. J.; Ray, A. L., eds.; 1a. ed., Springer: New York, 2013, cap. 18. [CrossRef] 90 GW Pharmaceuticals, *Mechanism of Action The Cannabinoid Receptor System*. Disponível: . Acesso: 6 agosto 2015. 91 Showalter, V. M.; Compton, D. R.; Martin, B. R.; Abood, M. E. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996, 278, 989. [PubMed] Matos, R. L. A. et al. *Rev. Virtual Quim.* [Vol 9] [No. 2] [786-814] 810 92 Massi, P.; Solinas, M.; Cinquina, V.; Parolaro, D. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013, 75, 303. [CrossRef] [PubMed]

76 Nackley, A. G.; Makriyannis, A.; Hohmann, A. G. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* 2003, 119, 747. [CrossRef] [PubMed] 77 Ibrahim, M. M.; Porreca, F.; Lai, J.; Albrecht, P. J.; Rice, F. L.; Khodorova, A.; Davar, G.; Makriyannis, A.; Vanderah, T. W.; Mata, H. P.; Malan, T. P. Jr. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2005, 102, 3093. [CrossRef] [PubMed] 78 Piomelli, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience* 2003, 4, 873. [CrossRef] [PubMed] 79 Marco, E. M.; Laviola, G. The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. *Journal of Psychopharmacology* 2012, 26, 150. [CrossRef] [PubMed] 80 Saito, V. M.; Wotjak, C. T.; Moreira, F. A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010, 32, S7. [CrossRef] [PubMed] 81 Di Marzo, V. Targeting the endocannabinoid system: To enhance or reduce? *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 438. [CrossRef] [PubMed] 82 Malone, D. T.; Jongejan, D.; Taylor, D. A. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2009, 93, 91. [CrossRef] [PubMed] 83 Benarroch, E. E. Synaptic effects of cannabinoids: Complexity, behavioral effects and potential clinical implications. *Neurology* 2014, 83, 1958. [CrossRef] [PubMed] 84 Pertwee, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* 2008, 153, 199. [CrossRef] [PubMed] 85 Bonfá, L.; Vinagre, R. C. O.; Figueiredo, N. V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2008, 58, 267. [CrossRef] 86 Niesink, R. J.; Van Laar, M. W. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Frontiers in Psychiatry* 2013, 4, 1. [CrossRef] [PubMed] 87 Pertwee, R. G. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* 2001, 63, 569. [CrossRef] [PubMed] 88 Russo, E. B. *Em Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*; Weiner, R. S., ed.; CRC Press: Boca Raton, 2002, cap. 31. 89 Russo, E. B.; Hohmann, A. G. *Em Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*; Deer, T. R.; Leong, M. S.; Buvanendran, A.; Gordin, V.; Kim, P. S.; Panchal, S. J.; Ray, A. L., eds.; 1a. ed., Springer: New York, 2013, cap. 18. [CrossRef] 90 GW Pharmaceuticals, *Mechanism of Action The Cannabinoid Receptor System*. Disponível: . Acesso: 6 agosto 2015. 91 Showalter, V. M.; Compton, D. R.; Martin, B. R.; Abood, M. E. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996, 278, 989. [PubMed] Matos, R. L. A. et al. *Rev. Virtual Quim.* [Vol 9] [No. 2] [786-814] 810 92 Massi, P.; Solinas, M.; Cinquina, V.; Parolaro, D. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013, 75, 303. [CrossRef] [PubMed]

75, 323. [CrossRef] [PubMed] 98 Bisogno, T.; Hanus, L.; De Petrocellis, L.; Tchilibon, S.; Ponde, D. E.; Brandi, I.; Moriello, A. S.; Davis, J. B.; Mechoulam, R.; Di Marzo, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology* 2001, 134, 845. [CrossRef] [PubMed] 99 Abraham, T. S.; Chen, M. L.; Ma, S. X. TRPV1 expression in acupuncture points: response to electroacupuncture stimulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2011, 41, 129. [CrossRef] [PubMed] 100 Brown, A. J. Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology* 2007, 152, 567. [CrossRef] 101 Esposito, G.; Scuderi, C.; Valenza, M.; Togna, G. I.; Latina, V.; De Filippis, D.; Cipriano, M.; Carratù, M. R.; Iuvone, T.; Steadò, L. Ca<sup>2+</sup> channels induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR $\gamma$  involvement. *PLOS ONE* 2011, 6, 1. [CrossRef] [PubMed] 102 McAllister, S. D.; Murase, R.; Christian, R. T.; Lau, D.; Zielinski, A. J.; Allison, J.; Almanza, C.; Pakdel, A.; Lee, J.; Limbad, C.; Liu, Y.; Debs, R. J.; Moore, D. H.; Desprez, P. Y. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011, 129, 37. [CrossRef] [PubMed] 103 Hampson, A. J.; Grimaldi, M.; Axelrod, J.; Wink, D. Cannabidiol and (-)-Delta<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 1998, 95, 8268. [CrossRef] [PubMed] 104 Bergamaschi, M. M.; Queiroz, R. H.; Zuardi, A. W.; Crippa, J. A. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current Drug Safety* 2011, 6, 237. [CrossRef] [PubMed] 105 Carlini, E. A.; Rodrigues, E.; Galduróz, J. C. F.; Cannabis sativa L. e substâncias canabinóides em medicina, 1a. ed., Cebrid: São Paulo, 2005. [Link] 106 Academia Brasileira de Neurologia. Canabinóides e seu uso em Neurologia: a posição da ABN. *Boletim ABNeuro* 2015, 1, 4. [Link] 107 O Globo, Com restrição, prescrição de canabidiol é aprovada. Disponível em: . Acesso em: 3 agosto 2015. 108 Brasil, Conselho Federal de Medicina. Resolução n. 2.113, de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. *Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, n. 243, seção I, p. 183, dez. 2014. [Link] 109 AC Farmacêutica, Academia Brasileira de Neurologia analisa o uso do canabidiol em epilepsia. Disponível em: . Acesso em: 20 jul. 2015. 110 McNamara, J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *The Journal of Neuroscience* 1994, 14, 3413. [PubMed] 111 Engel, J. Jr. Concepts of epilepsy. *Epilepsia* 1995, 36, S23. [CrossRef] [PubMed] 112 Fisher, R. S.; Walter, V. E. B.; Blume, W.; Elger, C.; Genton, P.; Lee, P.; Engel, J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005, 46, 470. [CrossRef] [PubMed] 113 Schmidt, D.; Sillanpää, M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Current Opinion in Neurology* 2012, 25, 159. [CrossRef] [PubMed] 114 Devinsky, O.; Vickrey, B. G.; Cramer, J.; Perrine, K.; Hermann, B.; Meador, K.; Hays, R. D. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995, 36, 1089. [CrossRef] [PubMed] 115 Berg, A. T.; Zelko, F. A.; Levy, S. R.; Testa, F. M. Age at onset of epilepsy, pharmaco-resistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology* 2012, 79, 1384. [CrossRef] [PubMed] 116 Alves, D. Tratamento da epilepsia. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 2005, 21, 315. [Link] 117 Löscher, W.; Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011, 52, 657. [CrossRef] [PubMed] 118 Guerreiro, M. M.; Guerreiro, C. A. M. Em Tratamento Medicamentoso das Epilepsias; Yacubian, E. M. T.; Contreras-Caicedo, G.; Ríos-Pohl, L., eds.; *Leitura Médica Ltda.*: São Paulo, 2014, cap. 4. 119 Jorge, C. L. Em Tratamento Medicamentoso das Epilepsias; Yacubian, E. M. T.; Contreras-Caicedo, G.; Ríos-Pohl, L., eds.; *Leitura Médica Ltda.*: São Paulo, 2014, cap. 5. 120 Putnam, T. J.; Merritt, H. H. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science* 1937, 85, 525. [CrossRef] [PubMed] 121 Brodie, M. J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010, 19, 650. [CrossRef] [PubMed] 122 Yacubian, E. M. T. Em Tratamento Medicamentoso das Epilepsias; Yacubian, E. M. T., ed.; *Lemos*: São Paulo, 2005. 123 Patsalos, P. N.; Berry, D. J.; Bourgeois, B. F.; Cloyd, J. C.; Glauser, T. A.; Johannessen, S. I.; Leppik, I. E.; Tomson, T.; Perucca, E. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008, 49, 1239. [CrossRef] [PubMed] 124 Bialer, M.; White, H. S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010, 9, 68. [CrossRef] [PubMed] 125 Pohlmann Eden, B.; Weaver, D. F. The puzzle(s) of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2013, 54, 1. [CrossRef] [PubMed] 126 Löscher, W.; Klitgaard, H.; Twyman, R. E.; Schmidt, D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2013, 12, 757. [CrossRef] [PubMed] 127 Vilela, L. R.; Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. [Link] 128 Wassink, T. H.; Piven, J.; Vieland, V. J.; Huang, J.; Swiderski, R. E.; Pietila, J.; Braun, T.; Beck, G.; Folstein, S. E.; Haines, J. L.; Sheffield, V. C. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *American Journal of Medical Genetics* 2001, 105, 406. [CrossRef] [PubMed] 129 Sherr, E. H. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Current Opinion in Pediatrics* 2003, 15, 567. [CrossRef] [PubMed] 130 Bapat, S.; Galand, S. Association by guilt: identification of DLX5 as a target for MeCP2 provides a molecular link between genomic imprinting and Rett syndrome. *BioEssays* 2005, 27, 676. [CrossRef] [PubMed] 131 Mari, F.; Azimonti, S.; Bertani, I.; Bolognese, F.; Colombo, E.; Caselli, R.; Scala, E.; Longo, I.; Grosso, S.; Pescucci, C.; Ariani, F.; Hayek, G.; Balestri, P.; Bergo, A.; Badaracco, G.; Zappella, M.; Broccoli, V.; Renieri, A.; Kilstrup-Nielsen, C.; Landsberger, N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Human Molecular Genetics* 2005, 14, 1935. [CrossRef] [PubMed]



132 Muñoz-Yunta, J. A.; Palau-Baduell, M.; Salvadó-Salvadó, B.; Valls-Santassusana, A.; Rosendo-Moreno, N.; Clofent-Torrentó, M.; Machado, F. [Autism, epilepsy and genetics]. *Revista de Neurologia* 2008, 46, S71. [PubMed]

133 Brooks-Kayal, A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain & Development* 2010, 32, 731. [CrossRef] [PubMed]

134 Sun, H.; Zhang, Y.; Liu, X.; Ma, X.; Yang, Z.; Qin, J.; Jiang, Y.; Qi, Y.; Wu, X. Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome. *Journal of Human Genetics* 2010, 55, 421. [CrossRef] [PubMed]

135 Bacon, C.; Rappold, G. A. The distinct and overlapping phenotypic spectra of FOXP1 and FOXP2 in cognitive disorders. *Human Genetics* 2012, 131, 1687. [CrossRef] [PubMed]

136 Shi, X.; Yasumoto, S.; Kurahashi, H.; Nakagawa, E.; Fukasawa, T.; Uchiya, S.; Hirose, S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain & Development* 2012, 34, 541. [CrossRef] [PubMed]

137 Erickson, J. C.; Clapp, L. E.; Ford, G.; Jabbari, B. Somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006, 47, 202. [CrossRef] [PubMed]

138 Carmant, L.; Carrazana, E.; Kramer, U.; Helmers, S. L.; Holmes, G. L.; Black, P. M.; Mikati, M. A. Pharyngeal dysesthesia as na aura in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996, 37, 911. [CrossRef] [PubMed]

139 Salanova, V.; Andermann, F.; Rasmussen, T.; Olivier, A.; Quesney, L. F. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995, 118, 607. [CrossRef] [PubMed]

140 Beauvais, K.; Biraben, A.; Seigneuret, E.; Saïkali, S.; Scarabin, J. M. Subjective signs in premotor epilepsy: confirmation by stereoelectroencephalography. *Epileptic Disorders* 2005, 7, 347. [CrossRef] [PubMed]

141 Weber, A. B.; Albert, D. V.; Yin, H.; Held, T. P.; Patel, A. D. Diagnosis of electrical status epilepticus during slow wave sleep with 100 seconds of sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2017, 34, 1. [CrossRef] [PubMed]

142 Shorvon, S.; Walker, M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46, 73. [CrossRef] [PubMed]

143 Lutz, B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochemical Pharmacology* 2004, 68, 1691. [CrossRef] [PubMed]

144 Monory, K.; Massa, F.; Egertová, M.; Eder, M.; Blaudzun, H.; Westenbroek, R.; Kelsch, W.; Jacob, W.; Marsch, R.; Ekker, M.; Long, J.; Rubenstein, J. L.; Goebbels, S.; Nave, K. A.; Doring, M.; Klugmann, M.; Wölfel, B.; Dodt, H. U.; Zieglgänsberger, W.; Wotjak, C. T.; Mackie, K.; Elphick, M. R.; Marsicano, G.; Lutz, B. The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron* 2006, 51, 455. [CrossRef] [PubMed]

145 Akman, C. I. Nonconvulsive status epilepticus and continuous spike and slow wave of sleep in children. *Seminars in Pediatric Neurology* 2010, 17, 155. [CrossRef] [PubMed]

146 Mader, E. C. Jr.; Villemarette-Pittman, N. R.; Kashirny, S. V.; Santana-Gould, L.; Olejniczak, P. W. Typical Spike-and-Wave Activity in Hypoxic-Ischemic Brain Injury and its Implications for Classifying Nonconvulsive Status Epilepticus. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2012, 5, 99. [CrossRef] [PubMed]