

USO TERAPÊUTICO DA *Cannabis sativa*: UMA BREVE REVISÃO

THE THERAPEUTIC USE OF *Cannabis sativa*: A BRIEF REVIEW

AMANDA GONÇALVES TEIXEIRA PORFIRIO DO NASCIMENTO^{1*}, MAGDA FARDIM DALCIN²

1. Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário São Lucas; 2. Professora do curso de Farmácia do Centro Universitário São Lucas.

* Rua Exedito Rodrigues de Souza, 1109, Colina Park I, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76906-646. magfardindalcin@gmail.com

Recebido em 05/05/2019. Aceito para publicação em 03/06/2019

RESUMO

A *Cannabis sativa* é uma planta reconhecida e utilizada pelos seus efeitos terapêuticos desde a antiguidade, também há registros da sua utilização em rituais religiosos e como alimento. É conhecida popularmente no Brasil como maconha, país onde se discute as incertezas e as restrições para o uso medicinal. Dentre as substâncias da planta, duas são as que apresentam efeitos terapêuticos cientificamente testados: o Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), que se atribui os efeitos alucinógenos, e o Canabidiol ao qual se atribui as propriedades terapêuticas (CBD). Através do sistema endocanabinoides, abriu-se espaço para pesquisa sobre o uso do CBD no tratamento de diversas condições neuropsiquiátricas, tal como na dor neuropática, Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Autismo e Epilepsia. O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica, construída através de pesquisas em artigos científicos, livros e sites da internet. Utilizou-se para a pesquisa as bases de dados: SCIELO, PUBMED, Science Direct e Google Acadêmico. Este trabalho ofereceu a elucidação do uso terapêutico do CBD, que tem se tornado relevante, eficaz e com grandes potenciais de sucesso, trazendo expectativas a pacientes e suas famílias que hoje sofrem com doenças de difícil farmacoterapia. Em contrapartida, sua segurança e estabilidade ainda necessitam de maiores pesquisas.

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis Sativa, tratamento, endocanabinoides.

ABSTRACT

Cannabis sativa is a plant recognized and used for its therapeutic effects since antiquity, there are also records of its use in religious rituals and as food. It is popularly known in Brazil as marijuana, a country where uncertainties and restrictions for medicinal use are discussed. Among the substances of the plant, two are those that have scientifically tested therapeutic effects: Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), which is attributed the hallucinogenic effects, and Canabidiol to which the therapeutic properties (CBD) are attributed. Through the endocannabinoid system, space was opened for research on the use of CBD in the treatment of various neuropsychiatric conditions, such as neuropathic pain, multiple sclerosis, Parkinson's disease, autism and epilepsy. The present work deals with a bibliographical revision, constructed through research in scientific articles, books and internet sites. We used the databases: SCIELO, PUBMED, Science Direct and Google Scholar. This work has elucidated the therapeutic use of CBD, which has become relevant, effective and with great potential for success, bringing

expectations to patients and their families that today suffer from diseases of difficult pharmacotherapy. On the other hand, their safety and stability still require further research.

KEYWORDS: Cannabis Sativa, treatment, endocannabinoids.

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta reconhecida e utilizada pelos seus efeitos terapêuticos desde a antiguidade, também há registros da sua utilização em rituais religiosos e como alimento. É conhecida popularmente no Brasil como maconha, país onde se discute as incertezas e as restrições para o uso medicinal devido ao histórico da utilização recreativa na busca por seus efeitos alucinógenos^{1,2}.

Além do seu alto poder psicoativo, a *C. sativa* é composta por mais de 400 compostos químicos resultantes do seu metabolismo secundário. Dentre essas substâncias, existem sessenta tipos de canabinoides, entretanto, dois são os que apresentam efeitos terapêuticos cientificamente testados: o Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), a que se atribui os efeitos alucinógenos, e o Canabidiol ao qual se atribui as propriedades terapêuticas (CBD)^{2,14}.

O sistema endocanabinoides, é de suma importância para a compreensão sobre o CBD, pois se trata de um sistema de comunicação fisiológico natural. Possuem dois principais subtipos distribuídos pelo organismo humano: os CB1s são encontrados em maior parte no SNC, no pâncreas e no fígado; e os CB2s que se apresentam em quantidade ao longo da coluna e da medula óssea. Portanto, o THC e CBD são os fitocanabinoides atualmente conhecidos que têm a capacidade de assemelharem-se aos endocanabinoides. Os receptores canabinoides são do tipo proteínas G ativadas por três grupos: endocanabinoides, substâncias produzidas pelo organismo, canabinoides, extraído da *Cannabis Sativa* e canabinoides sintéticos^{3,4}.

Através do sistema endocanabinoides, abriu-se espaço para pesquisa sobre o uso do CBD no tratamento de diversas condições neuropsiquiátricas, tal como na dor neuropática, câncer, Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Autismo e Epilepsia^{5,6}.

O uso compassivo do CBD foi autorizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) para o tratamento de epilepsias em crianças e adolescentes⁷. Logo após,

em 2015, a Anvisa retirou o CBD da lista de substâncias proibidas, incluindo-o na lista C1 da Portaria 344/98, se tornando uma substância controlada⁸. Já em 2016, a ANVISA liberou a importação e prescrição médica do THC e o CBD para uso intrínseco e terapêutico^{9,10}.

Sabemos que a atual situação da maconha no Brasil sofre discriminação. Haja vista seu uso errôneo como recreação traz problemas tanto à saúde do usuário quanto à sociedade em geral. Porém, estudos científicos têm mostrando o potencial terapêutico da *C. sativa*, especificamente, o CBD em diversas patologias e se tornado relevante e eficaz, com grandes potenciais de sucesso na farmacoterapia das doenças neuropsiquiátricas. A farmacoeconomia do CBD nos traz a uma expectativa de avanço tanto sobre as patologias quanto para sua obtenção. Isso será possível com um a elucidação de seus benefícios, enfrentando os estigmas sociais que levam a sua discriminação.

Sendo assim, devido ao destaque e notoriedade desse tema, o objetivo desse trabalho é fazer uma revisão sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa*, mais precisamente o Canabidiol, em doenças como a Dor Neuropática, Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Autismo e Epilepsia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica do uso terapêutico do Canabidiol em doenças de difícil tratamento como Dor Neuropática, Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Autismo e Epilepsia. Através de pesquisas em artigos científicos, capítulos de livros e sites da internet, onde optou-se por artigos originais, publicados nas principais bases de dados como Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Science Direct, Google Acadêmico e principais notícias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Além disso, analisou-se pesquisas que tratavam das questões legais quanto ao uso terapêutico do CBD.

Os descritores utilizados foram: “*Cannabis Sativa*”, “Tratamento” e “Endocanabinoides”, em uma seleção de estudos nos idiomas português e inglês, e definiu-se como critério de inclusão os artigos publicados entre os anos de 2014 e 2019 e que se adequavam aos objetivos do estudo proposto, pelos autores. Ao todo foram utilizadas 36 publicações que se adequaram ao proposto trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

História

Encontrou-se na China a primeira evidência do cultivo de *Cannabis Sativa*, que segundo pesquisas arqueológicas e históricas indicam seu uso desde os anos 4000 aC. É uma das primeiras plantas a ser cultivada pelos homens. Primeiramente, suas fibras tinham importância para a fabricação de cordas, tecidos, papel e também o seu fruto que possui óleo. Seu uso medicinal é encontrado na farmacopeia mais antiga do mundo, no antigo chinês, onde tinha indicações para dor

reumática, constipação intestinal, problemas do sistema reprodutor feminino, malária e um de seus compostos era utilizado em cirurgias para anestesiá-los pacientes. A planta foi introduzida na Medicina Chinesa e desde então seu uso tornou-se de difícil controle por conta de seus componentes e sua dosagem¹¹.

Em latim, *Cannabis* significa cânhamo que qualifica o gênero da família da planta, *sativa* significa plantada ou semeada e designa a espécie e a natureza da expansão da planta. Possui uma ótima adaptação com relação ao solo, clima, altitude, porém pode sofrer variação quanto a estabilidade das suas especialidades psicoativas. Para manter suas propriedades, precisa de um clima quente e seco, e humidade do solo adequada¹².

É conhecida cientificamente como *Cannabis sativa*, mas há outras nomenclaturas como Maconha (Haxixe, erva, baseado) no Brasil e com outros nomes em diferentes países, tais como: THC, Marijuana, Marihiana, Bangh, Banja, Ganja e Diamba¹³.

Características da *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* é composta por centenas de substâncias químicas resultantes do seu metabolismo secundário, além de terpenos e compostos fenólicos, possui também os canabinoides. Conhecidos, são em torno de 60 canabinoides que derivam das reações, porém são dois mais conhecidos e responsáveis por possuírem ação nos receptores canabinoides, os chamados fitocanabinoides: o THC (Delta-9-tetrahydrocannabinol) responsável pelos efeitos psicoativos da planta e o principal componente da mesma, e o Canabidiol, segundo maior componente da planta e responsável por efeitos terapêuticos (CBD)¹⁴.

As características terapêuticas da planta incluem: imunossupressão, antiemese, broncodilatação, diminuição da pressão intraocular, relaxamento muscular, sedação, estimulação do apetite, neuroproteção, analgesia, melhora do humor e indução de apoptose em células cancerígena entre outros¹⁵.

Usualmente, a “erva” pode ser fumada/inalada ou ingerida. Ao ser fumada, seus efeitos são observados em poucos segundos e quando ingerida, são observados de 30 a 60 minutos. Quando seus usuários se tornam de uso diário ou semanais, órgãos como os pulmões podem ser afetados. Os efeitos adversos principais advindos do uso agudo da *Cannabis sativa* podem ser ansiedade, efeitos psicóticos e pânico, e do uso contínuo: dependência, bronquite crônica e baixa função respiratória, ocorre o desenvolvimento também de psicose. A dependência pode gerar sintomas como a dependência dos efeitos psicotrópicos da planta, que compreende a agitação, insônia, irritabilidade, náuseas e câibras. Estudos demonstraram que a *Cannabis sativa* não causa dependência física e sua falta do uso não gera crise de abstinência².

Os exames mais comumente usados para detectar a presença de cannabis (maconha) no organismo são pela queratina, sangue e urina. Os níveis são influenciados por vários fatores, como o tipo de teste realizado, o grau de ingestão da droga e também pelo metabolismo da

pessoa. No teste pelo sangue, os níveis se desfazem muito rápido, e eventualmente pode ser encontrado após 24 horas em usuários de uso agudo. Em contrapartida, em usuários de uso crônico, pode ser detectada após sete dias após o último consumo. Pelo teste da urina, o mais usado, a droga pode permanecer no organismo de sete a treze dias, em quem faz um uso razoável. Quem faz o uso frequente, tem a droga identificada até aproximadamente trinta dias. O teste da queratina, utiliza amostras de pelos ou unhas e cabelos. Através desse exame, independentemente do tempo em que a droga permanece no organismo, pode ser detectada de noventa a cento e oitenta dias, após o último consumo¹⁶.

Extração

Os canabinoides são capazes de serem extraídos de diversas partes da planta, como flores, folhas, raízes, caules e sementes. A maior quantidade de THC se encontra nas folhas da planta e os canabinoides não psicoativos (CBD), se encontram em maioria, principalmente, nas sementes. A extração necessita de condições adequadas, como a temperatura, pressão, tempo de extração e principalmente o tipo de solvente. O CBD e THC são lipossolúveis e para o uso terapêutico, a extração deve ser realizada em altas temperaturas. Biologicamente ativos, são instáveis e sofrem deterioração no processo e na armazenagem. Os solventes orgânicos como etanol, metanol, clorofórmio, butano e n-hexano são os mais utilizados para a extração dos canabinoides, porém o etanol, evaporado facilmente, tem baixa seletividade. Pesquisas realizadas mostraram que a extração da planta por maceração com etanol duas vezes mais, passou por análises e alcançou melhor eficácia de canabinoides não-psycoativos¹⁷.

Muitos métodos vêm sendo estudados para melhor extrair e distribuir as propriedades farmacológicas da planta. Pesquisas mostram que a extração por meio de solventes químicos como o etanol, nafta ou éter de petróleo, possivelmente abstêm-se resquícios inconvenientes, entretanto o uso de solventes como o óleo de coco ou o de oliva, podem ser uma opção mais natural¹⁸.

Na União Européia, é permitido o cultivo e extração da *Cannabis sativa*, porém com o teor de THC inferior a 0,2%. Nesses países, a técnica de extração mais utilizada é a supercrítica de CO₂, utilizada para obter o extrato rico do CBD, para a formulação do óleo do mesmo, segundo o Regulamento da União Européia n.º 1307/2013. Nessa formulação, é encontrado também outras substâncias químicas ativas como vitaminas, ácidos graxos ômega-3, flavonoides e outros fitocannabinoides. Necessita-se de uma cautela em relação aos terpenos (mono, di, tri e sesquiterpenos), por ser o grupo de maior quantidade de fitoquímicos da planta e são componentes da resina da cannabis, produzindo as propriedades aromáticas da mesma. São capazes de estimular a qualidade terapêutica dos quimiotipos da planta por terem habilidade de ultrapassar as membranas celulares e a BHE (Barreira Hematoencefálica). É importante salientar a relevância

de selecionar meios e condições necessárias, como situações de cultivo, como umidade, luz e temperatura, além de altitude, manipulação adequada, seus compostos, armazenamento e vida útil¹⁹.

Efeitos Terapêuticos

Para que possamos entender melhor sobre a ação do CBD sobre as doenças, faz-se necessário um estudo sobre o Sistema Endocanabinoide. Esse, é um sistema de comunicação fisiológico natural, que executa muitos processos fisiológicos. Estudos implicam que o Sistema Endocanabinoide está presente na memória, apetite, metabolismo, imunidade, função gastrointestinal, movimento e inflamação. São receptores ligados à Proteína G (GPCRs) e possui dois subtipos: o CB1 e CB2. O CB1 tem maiores funções ligados ao SNC (Sistema Nervoso Central), gastrointestinal, tecidos dos músculos esqueléticos e fígado, e nos adipócitos, além da capacidade psicoativa. Em contrapartida, o CB2 possui funções especificamente no sistema imunológico (medula óssea, amígdalas, baço e timo) e no Sistema Nervoso Entérico. O estímulo dos receptores do Sistema Endocanabinoide ocorre endogenamente, pela ligação dos endocannabinoides Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Por possuir maior quantidade no organismo e principalmente sobre seus efeitos no SNC, os receptores CB1 foram amplamente investigados. O mecanismo de ação desse sistema, se deve à ligação dos endocannabinoides humanos AEA e 2-AG que se ligam ao CB1, e ativam uma cascata de sinalização, liberando neurotransmissores. Já com os os canabinóides, esse sistema regula a intensidade pré-sináptica de Ca⁺⁺, reduzindo a liberação de neurotransmissores, executando uma função de duração da homeostase, assim sendo em diversas condições patológicas e fisiológicas. Sendo assim, o CBD e THC são os fitocannabinoides capazes de se assemelhar ao SE³.

O efeito neuroprotetor dos canabinoides é grandemente pesquisado. Esse efeito é capaz de diminuir ou prevenir a gravidade de uma danificação cerebral provocado por lesões mecânicas, tóxicas, metabólicas ou circulatórias. Há estudos sobre esse aspecto do sistema endocanabinoide no que diz respeito a serem amplamente importantes em doenças cerebrais, incluindo danos cerebrais traumáticos, oclusão e reperfusão cerebrovasculares, doenças neuroinflamatórias e doenças neurodegenerativas, como Huntington, Parkinson e Alzheimer²⁰.

Ensaio clínicos demonstraram a analgesia, sem relatos de efeitos adversos graves na dor crônica, portanto, estão cientificamente documentados os benefícios dos canabinoides na dor neuropática crônica e na dor neuropática geral⁶.

Na Esclerose Múltipla, doença neurológica crônica, as pesquisas relatam os efeitos anti-inflamatórios do CBD, além da atividade neuroprotetora que normaliza a homeostase do glutamato, reduzindo o estresse oxidativo e atenuando a ativação glial²¹. Na doença de Parkinson, que tem por característica a perda de

neurônios dopaminérgicos, os estudos indicam que os canabinoides podem aliviar os sintomas e os efeitos colaterais decorrentes da farmacoterapia²².

A Doença do Alzheimer é uma condição neurodegenerativa, que tem por características uma decadência cognitiva. É um dos modos mais corriqueiros de demência. A doença de Alzheimer, comumente, apresenta seus primeiros sintomas com pequenos déficits de memória a curto prazo, orientação espacial e comunicação. O CBD tem se mostrado eficaz no tratamento do Alzheimer e de várias doenças que acometem o Alzheimer, atuando como um neuroprotetor hipocampal e cortical, possuindo também ações antioxidantes e anti-inflamatórias, além de beneficiar a viabilidade celular²³.

O tratamento da Epilepsia com o CBD tem se mostrado importante, sobretudo, devido à redução significativamente das crises convulsivas de pacientes epiléticos resistentes aos fármacos disponíveis no mercado. No Brasil, um estudo clínico duplo-cego, observou que dos pacientes que manifestavam ao menos uma crise convulsiva por semana, metade não relatou algum episódio convulsivo. A pesquisa durou aproximados quatro meses e a absoluta maioria foi beneficiada com pelos menos a redução expressiva dos episódios convulsivos^{24,25}.

O Autismo é uma condição complexa, onde a comunicação e interação social possuem uma deficiência, hábitos estereotipados e problemas sensoriais anormais. Além disso, as várias doenças que acometem o autismo incluem a incapacidade intelectual, crises convulsivas e dificuldades no sono. Pesquisas com o CBD revelaram melhoras em um acréscimo das interações sociais e comunicação interpessoal. Provavelmente esses resultados são devido a ativação dos receptores CB1²⁶.

Estudos nos EUA revelaram que a predominância de autistas é de uma a cada cinquenta e nove crianças. A prevalência maior é de diagnósticos em crianças do sexo masculino. Demonstrou-se que em 83% possuíam pelo menos um diagnóstico de desordem na linguagem, TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade), distúrbio na integração sensorial e dificuldade na aprendizagem. A farmacoterapia do autista é defasada e a polifarmácia é comum, no entanto, não existem medicamentos que amenizem os principais sintomas. A pesquisa mostrou que metade das crianças autistas fazem uso de medicamentos para tratar os sintomas como irritabilidade, agressividade, hiperatividade, ansiedade e demais sintomas²⁷.

A terapia de pacientes com autismo aprovados pelo FDA são os antipsicóticos Aripiprazol e Risperidona, mas não produzem melhora na irritabilidade e por consequência, podem ter efeitos colaterais. Com o reaparecimento do CBD e a descoberta do sistema endocanabinoides, muitas associações de pacientes autistas e mães recorreram a legalização da maconha para o uso terapêutico do autismo como condição de qualificação²⁸.

Aspectos legais e segurança

Mesmo com seu potencial terapêutico conhecido, a *C. sativa* ainda é ilegal em boa parte dos países, nisso, a maioria dos medicamentos não são legalizados, o que torna o tratamento burocrático²⁹.

O CBD continuava ilegal, porém alguns médicos se expunham para tentar conseguir o tratamento para seus pacientes. No ano de 2014, uma criança brasileira que sofria de epilepsia refratária, conseguiu que seu pedido à justiça fosse concedido. Anny Fischer, a primeira brasileira a fazer uso de Cannabis medicinal ilegal para fins terapêuticos no país³⁰.

O uso compassivo do CBD foi autorizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) para o tratamento de epilepsias em crianças e adolescentes que são refratárias aos tratamentos convencionais. A decisão faz parte da Resolução CFM nº 2.113/2014⁷.

No dia 14 de janeiro de 2015, a Anvisa retirou o CBD da lista de substâncias proibidas. Nisso, passa a ser uma substância incluída na lista C1 da Portaria 344/98, se tornando uma substância controlada⁸.

Em 2016, a ANVISA liberou a importação e prescrição médica do THC e o CBD pela RDC 66/2016 para uso intrínseco e terapêutico. Porém, o cultivo ainda é proibido no Brasil, segundo a lei de drogas^{9,10}.

Também em 2016, a Anvisa liberou uma lista com os medicamentos com Canabidiol, que tem um processo mais simples de autorização, através da RDC 128/2016 e acrescentou ao Anexo I da RDC 17/2015. A importação desses medicamentos só é liberada aos pacientes com prescrição médica para tratamento, que possua avaliação e aprovação da Anvisa. Essa lista possui 11 produtos à base de CBD³¹.

Em 18 de fevereiro de 2019, por meio do MPF (Ministério Público Federal), no estado da Bahia, a Justiça Federal, instituiu que a União, insira os medicamentos à base de CBD e THC, já registrados pela Anvisa, na lista de medicamentos oferecidos pelo SUS³².

No estado de Rondônia, a Defensoria Pública (DPE-RO), está agindo junto ao quadro de crianças autistas que precisam do medicamento a base do CBD, para tratamento. No interior do estado, município de Ji-Paraná, a DPE, assegurou o tratamento com CBD para sete crianças autistas, sendo esse medicamento importado dos Estados Unidos, com todo o custo pelo Governo³³.

Pesquisas sugerem que há fitocanabinoides eficazes e seguros para o tratamento de diversas doenças, como na Esclerose Múltipla e epilepsia, além de outros. Porém, estudos revelam que esse mecanismo de ação dos canabinoides ainda não está totalmente esclarecido na maioria das doenças, necessitando de uma maior elucidação com relação a sua ação no desenvolvimento cerebral, segurança e teratogenicidade. É necessário salientar, que os médicos que prescrevem o CBD, precisam estar conscientes com relação as possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais, pois mesmo sendo um tratamento natural, não é livre de riscos³⁴.

Outro fator importante, é com relação às interações dos canabinoides exógenos e endógenos, que são influenciados por diversos fatores, dentre eles o conteúdo e a potência derivados do plantio, sofrendo variações de várias fontes, como por exemplo a temperatura, luz, humidade e etc. Outros fatores são as dosagens e administração, que pode ser vaporizado, inalado ou pelo óleo, afetando a biodisponibilidade e seus efeitos. Todos esses fatores alertam para a dificuldade em desvendar a eficácia e segurança dos canabinoides. Em um conjunto, essas evidências fundamentam o uso do CBD na terapia de doenças em que outros tratamentos convencionais são ineficientes. Porém, há essa necessidade de maior elucidação dos seus benefícios, riscos e incertezas³⁵.

A aceitação da *Cannabis sativa* na sociedade traz um debate controverso e muita das vezes hostil, quando não se sabe ou não se nota seus benefícios terapêuticos, que estão sendo pesquisados e estudados ao longo dos anos. Por conta do seu uso recreativo que causa dependência e a decadência do indivíduo, criou-se uma barreira contra a planta. É essencial que a sociedade compreenda que há diferenças entre um uso recreacional e terapêutico, onde outros princípios ativos são extraídos, responsáveis pelos efeitos benéficos ao organismo, não sendo necessariamente ligada à marginalidade ou uso ilegal³⁶.

4. CONCLUSÃO

Podemos notar que a *Cannabis sativa*, apesar de ainda sofrer preconceito, está ganhando espaço e relevância em pesquisas e estudos por consequência de suas propriedades terapêuticas. Em razão disso, doenças como a Dor Neuropática, Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Autismo, Epilepsia e outros, ganharam uma alternativa a mais de tratamento. O uso terapêutico do CBD tem sido capaz de aliviar os principais sintomas de algumas doenças, quando a farmacoterapia convencional não é suficiente.

Este trabalho ofereceu a elucidação do uso terapêutico do CBD, que tem se tornado relevante, eficaz e com grandes potenciais de sucesso, trazendo expectativas a pacientes e suas famílias que hoje sofrem com doenças de difícil farmacoterapia. Em contrapartida, sua segurança e estabilidade ainda necessitam de maiores pesquisas e estudos.

REFERÊNCIAS

[1] Honório KM, Arroio A, Silva ABF. Aspectos Terapêuticos De Compostos Da Planta *Cannabis sativa*. São Carlos: Química Nova, v. 29, n. 3, dez. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n2/28452.pdf>. Acesso em 02 de abril de 2019.

[2] Nunes KMS *et al.* Canabidiol (Cannabis Sativa): Associada No Tratamento De Doenças Neurológicas E Sua Legalização. Revista Brasileira Militar de Ciências. ed.7, p. 14-21, novembro de 2017. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1609/1219>. Acesso em 02 de abril de 2019.

[3] Mouhamed Y. Therapeutic potential of medicinal

marijuana: an educational primer for health care professional. Drug, Healthcare and Patient Safety. v. 10, p. 45–66, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21147/DHPS.S158592>. Acesso em 03 de abril de 2019.

- [4] Jarvis S, Rassmussen S, Winters B. Role of the Endocannabinoid System and Medical Cannabis. The Journal for Nurse Practitioners. 2017; 13(8):525–531. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.05.014>. Acesso em 29 de março de 2019.
- [5] Greydanus DE. *et al.* Marijuana: current concepts. 2013; v. 1. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00042>. Acesso em 28 de março de 2019.
- [6] Webb CW, Webb SM. Therapeutic Benefits of Cannabis: A Patient Survey. Hawaii Journal Of Medicine & Public Health. 2014; 73(4). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3998228/pdf/hjmph7304_0109.pdf. Acesso em 29 de março de 2019.
- [7] Conselho Federal de Medicina (CFM). Conselho Federal de Medicina libera uso passivo do canabidiol no tratamento de epilepsia. 2014. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25239:cfm-no-211314&catid=3. Acesso em 01 de abril de 2018.
- [8] Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Anvisa retira o Canabidiol(CBD) da lista de substâncias proibidas no Brasil passando a ser a ser uma substância controlada e enquadrada na lista C1 da Portaria 344/98, que regula define os controles e proibições de substâncias no país. Brasília. 2015.
- [9] Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. RDC 66/2016, permite a prescrição médica e a importação, por pessoa física, de produtos que contenham as substâncias Canabidiol e Tetrahydrocannabinol (THC) em sua formulação, exclusivamente para uso próprio e para tratamento de saúde. Brasília. 2016.
- [10] Rodrigues ME, Zumstei NLS. Legalização E Descriminização Da Cannabis. Direito & Realidade. 2018; 6(5):41-52. Disponível em: www.fucamp.edu.br/editora/index.php/direito-realidade/article/download/.../888. Acesso em 19 de abril de 2019.
- [11] Zuardi AW. História da *cannabis* como medicamento: uma revisão. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006; 28(2):153-157. ISSN 1516-4446. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>. Acesso em: 10 de abril de 2019.
- [12] Gontières B. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. MNEME- Revista de Humanidade. 2003; 4(7). 2003. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/mneme/article/download/164/154/>. Acesso em: 11 de abril de 2019.
- [13] Observatório brasileiro de informações sobre drogas. Drogas de a-a-z: Maconha. Ministério de Justiça e Segurança Pública. 2016. Disponível em: <https://obid.senad.gov.br/nova-arquitetura/dados/drogas-de-a-a-z/maconha>. Acesso em: 11 de abril de 2019.
- [14] Pisanti S. *et al.* Canabidiol: estado da arte e novos desafios para aplicações terapêuticas. *Farmacologia e Terapêutica*, 2017; 133-150. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041>. Acesso em 10 de abril de 2019.

- [15] Grotenhermen F. Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Canabinoides. *Farmacocinética Clínica*. 2003; 42 (4), 327-360. Disponível em: <http://doi:10.2165/00003088-200342040-00003>. Acesso em: 10 de abril de 2019.
- [16] Psychemedics: Quanto tempo a maconha fica no organismo? *Noticias*. 2017. Disponível em: <https://www.exametoxicologico.com.br/quanto-tempo-a-maconha-fica-no-organismo/>. Acesso em: 12 de abril de 2019.
- [17] Fathardoobady F., *et al.* Hemp (Cannabis Sativa L.) Extract: Anti-Microbial Properties, Methods of Extraction, and Potential Oral Delivery. *Food Reviews International*. 2019; 1-21. Disponível em: doi: 10.1080 / 87559129.2019.1600539. Acesso em: 12 de abril de 2019.
- [18] Grof CPL. Cannabis, from plant to pill. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177712/pdf/BCP-84-2463.pdf>. Acesso em: 12 de abril de 2019.
- [19] Pavlovic R. *et al.* Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. *Molecules*. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6100014/>. Acesso em: 13 de abril de 2019.
- [20] Kalant H. Efeitos da Cannabis e Cannabinoids no Sistema Nervoso Humano. Os efeitos do abuso de drogas no sistema nervoso humano. 2014. Disponível em: <http://doi:10.1016/b978-0-12-418679-8.00013-7>. Acesso em: 28 de abril de 2019.
- [21] Mecha M. Cannabidiol and Multiple Sclerosis. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. p. 893-904, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00108-3>. Acesso em 13 de abril de 2019.
- [22] Concannon R, Finn DP, Dowd E. Cannabinoids in Parkinson’s disease. *Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease*. 2015; 35–59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-417041-4.00003-5>. Acesso em 28 de abril de 2019.
- [23] Watt G; Karl, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; v8. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00020/full>. Acesso em: 28 de abril de 2019.
- [24] Matos RLA, *et al.* O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual de Química*. 2017; 9(2):786-814. Disponível em: <http://http://rvq.sbgq.org.br/imagebank/pdf/MatosNoPrelo.p>. Acesso em 11 de abril de 2019.
- [25] Malcher-Lopes R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. 2014; 43-59. Disponível em: <https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.07>. Acesso em 12 de abril de 2019.
- [26] Chakrabarti B. *et al.* Endocannabinoid Signaling in Autism *Neurotherapeutics*. out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0371-9>. Acesso em 02 de abril de 2019.
- [27] Lamy M, Erickson C. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.08.015>. Acesso em 01 de abril de 2019.
- [28] Kidd VD. Cannabinoids in the treatment of Autism Spectrum Disorder: Demanding Data Before Using Fad Therapies. *Pediatric Neurology*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.023>. Acesso em 11 de abril de 2019.
- [29] Jesus ACJ. Legalização Da Maconha Para Fins Medicinais. *Revista Do Curso De Direito Da Universidade Braz Cubas*. 2017. Disponível em: <https://revistas.brazcubas.br/index.php/revdubc/article/view/247>. Acesso em 12 de abril de 2019.
- [30] Oliveira M. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga Cannabidiol regulation in Brazil: how lay expertise is born. *Liinc em Revista*. 2017; 13(1)190-204. Disponível em: revista.ibict.br/liinc/article/view/3749. Acesso em: 12 de abril de 2019.
- [31] Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Produtos à base de Canabidiol tem importação agilizada, 2016.
- [32] Ministério Público Federal. Justiça determina que União inclua na lista do SUS medicamentos à base de cannabis registrados pela Anvisa. 2019. Disponível em: https://mpf.jusbrasil.com.br/noticias/682657003/justica-determina-que-uniao-inclua-na-lista-do-sus-medicamentos-a-base-de-cannabis-registrados-pela-anvisa?ref=topic_feed. Acesso em: 12 de abril de 2019.
- [33] Defensoria Pública de Rondônia. Ji-Paraná: Defensoria age para que crianças autistas recebam tratamento com Canabidiol. 2019. Disponível em: <https://www.defensoria.ro.def.br/site/index.php/component/content/article/1-ultimas-noticias/2052-2019-04-02-15-13-05>, Acesso em: 12 de abril de 2019.
- [34] Friedman D, French JA, Maccarrone M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910443>.
- [35] Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*. v. 12. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604177/>. Acesso em: 20 de abril de 2019.
- [36] Santos SO. Uso Medicinal Da Cannabis Sativa E Sua Representação Social. *CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO*, Salvador. 2016. Disponível em: <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/333/1/USO%20MEDICINAL%20DA%20CANNABIS%20SATIVA%20E%20SUA%20REPRESENTA%C3%87%C3%83O%20SOCIAL.pdf>.