



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUÍZ DE FORA –  
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES  
CURSO DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**USO CLÍNICO DE CANABIDIOL EM PATOLOGIAS  
NEUROLÓGICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**VANUZA FLORÊNCIO**

**GOVERNADOR VALADARES  
2024**

# **USO CLÍNICO DE CANABIDIOL EM PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS : UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Governador Valadares - como requisito parcial a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. João Eustáquio Antunes

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por permitir com que meus objetivos fossem alcançados. Agradeço à minha família, em especial a minha mãe por todo apoio e palavras de incentivo. Ao meu esposo por sempre estar presente, por me ajudar a crescer como ser humano e profissional e por nunca me deixar desistir.

Aos amigos que fiz durante a graduação meu muito obrigada pelas palavras de incentivo, ajudas para estudar e as risadas, que tornaram essa jornada mais leve e divertida.

Agradeço ao meu orientador João Eustáquio Antunes, por toda paciência e dedicação ao meu trabalho.

Muito obrigada!

## RESUMO

Nas últimas décadas, um interesse crescente foi visto no potencial terapêutico dos derivados da Cannabis para distúrbios neurológicos, com um forte estímulo para pesquisas em diversas áreas, como epilepsia refratária e sintomas de esclerose múltipla (EM). O presente estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão narrativa a respeito do uso terapêutico de derivados do canabidiol (CBD) para o uso alternativo no tratamento de condições neurológicas, especialmente na epilepsia e EM. Como resultado foram selecionados 46 artigos que atendiam aos critérios de inclusão. Os resultados deste estudo evidenciaram que a maioria dos pacientes com epilepsia refratária que utilizou o CBD em monoterapia ou tratamento complementar apresentaram melhora total ou parcial. Também foi possível observar através deste estudo a comprovação do uso de CBD para proporcionar uma melhora clinicamente relevante da espasticidade resistente na EM em comparação aos medicamentos antiespásticos de primeira linha isoladamente. Entretanto, o uso de CBD é limitado para determinados grupos, incluindo lactantes, idosos e gestantes devido à ausência de dados de segurança e eficácia para os mesmos. Portanto, este estudo representa uma contribuição para uma melhor compreensão sobre o potencial uso terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia e EM.

**Palavras-chave:** Canabidiol; Esclerose Múltipla; Epilepsia; Epidiolex®; Sativex®; tratamento farmacológico.

## ABSTRACT

In recent decades, there has been increasing interest in the therapeutic potential of Cannabis derivatives for neurological disorders, with a strong stimulus for research in several areas, such as refractory epilepsy and symptoms of multiple sclerosis (MS). The present study aims to perform a narrative review regarding the therapeutic use of cannabidiol (CBD) derivatives for alternative use in the treatment of neurological conditions, especially in epilepsy and MS. As a result, 46 articles that met the inclusion criteria were selected. The results of this study showed that most patients with refractory epilepsy who used CBD as monotherapy or complementary treatment showed total or partial improvement. It was also possible to observe through this study the evidence of the use of CBD to provide a clinically relevant improvement of resistant spasticity in MS compared to first-line antispasticity drugs alone. However, the use of CBD is limited for certain groups, including lactating women, the elderly, and pregnant women, due to the lack of safety and efficacy data for them. Therefore, this study represents a contribution to a better understanding of the potential therapeutic use of cannabidiol in the treatment of epilepsy and MS.

**Keywords:** Cannabidiol; epilepsy; Multiple Sclerosis; Epidiolex®; Sativex®; Drug therapy.

## **LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1- Resultados obtidos na base de dados PubMed. ....     | 15 |
| Tabela 2 - Número de pulverização por dia. ....                | 23 |
| Tabela 3 - Produtos à base Cannabis aprovados pela Anvisa..... | 25 |

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AEDs - Medicamentos Antiepilépticos

AEA - Anandamida

2-AG - 2-araquidonoilglicerol

CBD – Canabidiol

DS – Síndrome de Dravet

EM – Esclerose Múltipla

EMA – European Medicines Agency

FAAH – Hidrolase de amida de ácidos graxos

FDA - Food and Drug Administration

LGS – Síndrome de Lennox-Gastaut

MAGL - Monoacilglicerol lipase

SNC- Sistema nervoso central

TSC – Complexo de Esclerose Tuberosa

$\Delta$ 9-THC -  $\Delta$ 9-Tetrahydrocanabidiol

## Sumário

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | INTRODUÇÃO .....  | 9  |
| 2   | OBJETIVO .....  | 13 |
| 2.1 | Objetivo geral .....  | 13 |
| 2.2 | Objetivos específicos .....   | 13 |
| 3   | METODOLOGIA .....   | 14 |
| 4   | RESULTADOS E DISCUSSÃO .....  | 15 |
| 4.1 | Canabidiol na epilepsia .....   | 16 |
| 4.2 | Canabidiol na esclerose múltipla.....   | 20 |
| 4.3 | Medicamentos canabinoides aprovados para epilepsia e esclerose múltipla ..... | 22 |
| 4.4 | Avanços na pesquisa com o canabidiol .....                                    | 26 |
| 5   | CONCLUSÃO .....   | 31 |
|     | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 32 |

## 1 INTRODUÇÃO

O uso á base de ervas do extrato da planta *Cannabis sativa*, também conhecida como Cânhamo ou maconha, há muito é utilizada para fins medicinais ao longo da história da humanidade. O primeiro registro remonta à China antiga, há cerca de 5.000 anos, onde extratos da planta eram usados pelo povo chinês como agente analgésico, hipnótico, tranquilizante e anti-inflamatório. Originalmente cultivada para uso como fibra, alimento e planta medicinal por xamãs, a *Cannabis* espalhou pelo mundo devido à domesticação humana e sua adaptabilidade a uma ampla variedade de climas. Os usos amplamente documentados da maconha incluem anti-nocicepção, anti-inflamatório, anticonvulsivante, anti-emético, bem como uso recreativo, o que limitou amplamente sua aplicação médica ( ZOU E KUMAR, 2018; SCHURMAN, *et al.*, 2020).

Após um rápido aumento do uso de *Cannabis* na medicina dos anos 1900, ele começou a declinar devido a controvérsias sobre implicações legais, éticas e sociais, indicações terapêuticas baseadas em dados clínicos limitados, bem como leis anti-*Cannabis*, que praticamente aboliram quaisquer esforços modernos para investigar possíveis aplicações terapêuticas do medicamento ( BRUCKI, *et al.*, 2021).

Apesar das restrições, nas décadas de 1960 e 1970 o interesse no uso terapêutico da *Cannabis* intensificou-se. Nesse mesmo período os cientistas conseguiram determinar os principais componentes e as estruturas químicas da *Cannabis sativa*, entre estes compostos estão incluídos o  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol (THC) (Gaoni e Mechoulam 1964), principal composto psicoativo e o Canabidiol (CBD) (Mechoulam e Shvo 1963). O CBD é um dos extratos mais abundantes de *C. Sativa*, sem propriedades psicoativas (SCHURMAN *et al.*, 2020).

Na década de 80, estudos sugeriram que as substâncias canabinoides poderiam atuar no organismo via um conjunto de receptores e que o mecanismo molecular do CBD está relacionado com o sistema endocanabinóide humano. Este sistema inclui dois receptores canabinoides principais (CB1) (MATSUDA *et al.*, 1990) e CB2 (MUNRO *et al.*, 1993) e ligantes endógenos chamados endocanabinóides. Existem dois endocanabinóides anandamida (AEA), que tem afinidade moderada pelo receptor CB1, e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que tem alta afinidade pelo receptor CB2, mais também pode se ligar ao receptor CB1; ambos derivam do ácido araquidônico. A concentração de endocanabinóides é regulada pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), que atuam degradando AEA e 2-AG, respectivamente. O receptor CB1 é altamente expresso no sistema

nervoso central (SNC) e periférico. O receptor CB2 é expresso principalmente em células relacionadas ao sistema imunológico, como os leucócitos, mas também é encontrado no baço, timo, medula óssea e outros tecidos relacionados às funções imunológicas (SALUSTIANO E BORTOLI, 2022).

Um interesse crescente foi visto no potencial terapêutico dos derivados de cannabis para distúrbios neurológicos a partir do conhecimento da ação nos receptores CB1 E CB2. Houve um grande interesse para pesquisas em diversas áreas, como epilepsia refratária sintomas de EM, entre outras manifestações (BRUCKI, *et al.*, 2021).

A epilepsia é uma das doenças crônicas mais comuns do sistema nervoso central e afeta aproximadamente 70 milhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo. A maioria dos pacientes com epilepsia pode atingir a remissão sustentada, enquanto cerca de um terço continua a ter convulsões apesar do tratamento adequado (LATTANZI, *et al.*, 2021). A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico, cujo, os episódios de crises convulsivas, característicos da doença, são resultados de descargas elétricas anormais e excessivas no cérebro, sendo as principais causas predisposição genética, lesões cerebrais, tumores cerebrais e doenças neurodegenerativas (ORTIZ, MCMAHON e WILKERSO, 2022).

Embora muitos novos medicamentos tenham sido aprovados nas últimas décadas, o lema da epilepsia resistente aos medicamentos permaneceu estável ao longo dos anos. As epilepsias resistentes ao tratamento têm um grande impacto na função cognitiva e comportamental e na qualidade de vida, portanto, há uma necessidade urgente de busca de novas opções terapêuticas (LATTANZI *et al.*, 2021).

Os primeiros relatórios de casos e pesquisa sobre o uso de Cannabis para tratar epilepsia refratária foram descritos na forma de relato de caso, sendo portanto, limitados, levando a resultados inconclusivos. Entretanto, no final do século XIX, dois notáveis neurologistas britânicos (Reynolds, 1861; Gower, 1881) observaram reduções na frequência de convulsões quando trataram seus pacientes epiléticos com Cannabis. Apesar desses sucessos iniciais, a Cannabis permaneceu pouco estudada como um possível agente terapêutico para distúrbios convulsivos até as décadas de 1970 e 1980 (REDDY, 2023).

O interesse mundial pelo uso da cannabis medicinal na epilepsia cresceu exponencialmente no século XXI após a história de Charlotte Figi, garotinha com 5 anos de idade, portadora de síndrome de Dravet (epilepsia refratária), que teve sua história de sucesso no controle de crises convulsivas com o uso de um óleo rico em CBD. Depois de 3 meses de tratamento com uma preparação sublingual de extrato de Cannabis em uma proporção de 16:1

de CBD:THC em conjunto com benzodiazepínico prescrito, Charlotte experimentou uma redução maior do que 90% nas convulsões relatadas (REDDY, 2023).

Diante dos promissores resultados demonstrados por vários estudos clínicos sobre o uso de CBD no manejo de crises graves de epilepsias refratárias, o canabidiol (Epidiolex®) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2018 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2021, como tratamento complementar para duas epilepsias raras: síndrome de Dravet (SD) e síndrome de Lennox-Gastaut (LGS). A solução oral Epidiolex® também foi aprovada para o complexo de esclerose tuberosa (TSC) pelo FDA em 2020 e pela EMA em 2021 (SILVINATO, FLORIANO e BERNARDO, 2022).

A DS afeta aproximadamente 1:15.700 crianças, enquanto a LGS é ainda mais rara, afetando aproximadamente 1:200.000 crianças. Pacientes com essas síndromes mencionadas apresentam convulsões que variam em subtipo, gravidade e frequência. Os pacientes podem ter até centenas de convulsões por dia que podem fazer com que um paciente morra antes de atingir a idade adulta. A LGS é uma forma de epilepsia resistente a medicamentos que começa na primeira infância e é caracterizada por comprometimento cognitivo. Da mesma forma, a DS é um distúrbio do desenvolvimento caracterizado por convulsões graves e início tardio de déficits psicomotores (ABU-SAWWA *et al.*, 2020). Quanto ao TSC trata-se de um distúrbio hereditário, causado por mutações em um gene, caracterizado pela ocorrência de tumores benignos (olhos, pele, coração, rim, pulmão, cérebro) e seus sintomas podem manifestar-se em forma de epilepsia, deficiência mental e hidrocefalia secundária (THIELE *et al.*, 2021).

Recentemente, diversos estudos também tem sido conduzidos com o intuito de avaliar as propriedades farmacológicas dos canabinóides em doenças desmielinizantes, como por exemplo, no caso da EM. A remissão completa e o tratamento de formas progressivas de EM permanecem controversos, sendo um desafio para a ciência, apesar de numerosos medicamentos terem sido desenvolvidos para essa doença. Atualmente, o uso terapêutico de canabinóides como tratamento sintomático vem ganhando popularidade, com muitos ensaios clínicos e resultados promissores para o manejo e controle dos sintomas da EM (NOUH, KAMAL e ABDELNASER, 2023).

A EM é a doença inflamatória crônica mais prevalente do sistema nervoso central (SNC), afetando mais de 2 milhões de pessoas em todo o mundo (REICH *et al.*, 2018). A EM é estabelecida como uma condição neurodegenerativa caracterizada patologicamente por inflamação, desmielinização, neurodegeneração e gliose. Fisiologicamente, é caracterizada por episódios de deficiência sensoriais e motoras (ORTIZ, MCMAHON e WILKERSON, 2022). A EM é de etiologia desconhecida, afeta pelo menos duas vezes mais mulheres do que homens

e, geralmente, começa em adultos entre 20 a 45 anos de idade. Desenvolve-se através de um curso altamente heterogêneo e imprevisível: os déficits neurológicos são geralmente reversíveis nas fases iniciais, mas ao longo do tempo evoluem em deterioração neurológica progressiva (FURGIUELE, *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, melhorias na espasticidade e na dor associadas à EM foram evidenciadas ao uso do CBD (Sativex®), um spray bucal de extrato de planta *Cannabis sativa* que contém  $\Delta$ 9-THC (27/mg) e CBD (25/mg). Assim, tal fármaco foi sugerido como uma terapia de segunda linha para espasticidade em pacientes com EM que não respondem a outro tratamento antiespástico (NAVARRETE *et al.*, 2021). Entretanto, o uso do Sativex®, registrado no Brasil como Mevatyl®, não é recomendado para crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, em lactantes e idosos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ANVISA, 2022).

O campo da pesquisa sobre canabinoides continua a experimentar avanços à medida que o interesse em aplicações terapêuticas cresce continuamente, seja por necessidades urgentes em terapias de substituição ou pelo desenvolvimento de uma terapia pioneira. Estudos clínicos utilizando canabinoides em casos de doença neurodegenerativa, dor e ansiedade sugerem tolerabilidade e potencial terapêutico, sozinhos ou em combinação com as terapias atuais.

Portanto, o CBD tornou-se um tema em evidência nas últimas décadas, gerando muitos debates sociais e profissionais no mundo todo. Destaque especial na área da saúde, devido, principalmente, aos avanços das pesquisas comprovando o seu uso terapêutico no tratamento dos sintomas da EM e epilepsia. Diante da relevância do tema e das especulações sobre as ações terapêuticas dos produtos à base de Cannabis, este estudo de revisão visa contribuir para a melhor compreensão do uso terapêutico de derivados do CBD.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre o uso terapêutico de derivados do CBD para o uso terapêutico no tratamento de doenças neurológicas: epilepsia e EM.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Realizar uma revisão sobre o uso de CBD na epilepsia.
- 3.2.2 Realizar uma revisão sobre o uso de CBD na EM.
- 3.2.3 Identificar os medicamentos à base de CBD aprovados para epilepsia e EM.
- 3.2.4 Explorar os avanços na pesquisa com o CBD.

### 3 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica disponível na base de dados: National Library of Medicine (PubMed) . Na busca por artigos foram utilizados como descritores os termos: Cannabidiol; epilepsy; Multiple Sclerosis; Epidiolex®; Sativex®; Drug therapy, os quais foram combinados entre si com o conector “and”.

Para seleção dos artigos inicialmente realizou-se uma triagem pelo título e resumo, para identificação de estudos relevantes. Após, os artigos foram selecionado de acordo com os critérios de inclusão/exclusão. Os estudos selecionados estavam disponíveis gratuitamente e na íntegra. A seleção foi restrita a estudos em inglês e a artigos de revistas de alto impacto (Qualis A e B). Para manter a atualidade, apenas estudos dos últimos 7 anos (2017 a 2024) foram considerados. Foram excluídos os estudos com acesso mediante pagamento. Após a aplicação desses critérios, apenas 46 artigos foram considerados relevantes e pertinentes ao tema de estudo.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, após aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, incluindo o de classificação de revista de alto impacto (QUALIS), foram selecionados 46 artigos conforme demonstrado a seguir (Tabela 1).

Tabela 1- Resultados obtidos na base de dados PubMed.

| <b>Descritores</b>                 | <b>Registros identificados</b> | <b>Estudos incluídos na revisão</b> | <b>Qualis</b>                  |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Cannabidiol                        | (n=525)                        | (n=8)                               | 3 A1, 1 A2, 2 A3, 1 B1 e 1 B2. |
| Cannabidiol and epilepsy           | (n=87)                         | (n=5)                               | 5 A1                           |
| Cannabidiol and multiple sclerosis | (n=23)                         | (n=2)                               | 1 A1 e 1 A2                    |
| Sativex®                           | (n=24)                         | (n=3)                               | 2 A1 e 1 A2                    |
| Epidiolex®                         | (n=29)                         | (n=1)                               | 1 B1                           |
| Drug therapy                       | (n=339)                        | (n=23)                              | 16 A1, 5 A2; 2 A3.             |

Fonte: Elaboração própria

#### 4.1 CANABIDIOL NA EPILEPSIA

A busca por evidências científicas do uso clínico de CBD como tratamento terapêutico em pacientes com epilepsia, utilizando a base de dados Pubmed e descritor “Cannabidiol and epilepsy”, encontrou 87 artigos, sendo que apenas 5 artigos atenderam aos critérios de inclusão, publicação de alto impacto. Esses artigos foram completamente analisados e as informações relevantes foram copiadas para compor os resultados desse estudo.

De acordo com os estudos apresentados, atualmente, o CBD está sendo usado para três síndromes epiléticas: síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), síndrome de Dravet (DS) e complexo de esclerose tuberosa (TSC) (DEVINSKY *et al.*, 2017; DEVINSKY *et al.*, 2018; THIELE *et al.*, 2018; MILLER *et al.*, 2020; THIELE *et al.*, 2021) .

A eficácia do Epidiolex® como adjuvante no tratamento de convulsões associadas à SD foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, no qual foram designados 120 pacientes com idades entre 2 e 18 anos. O estudo comparou uma dose de solução oral de Epidiolex® 20 mg/kg/dia com placebo, por um período de 14 semanas. Os pacientes eram elegíveis se tivessem um diagnóstico estabelecido da DS, estivessem tomando um ou mais medicamentos antiepiléticos e tivessem tido quatro ou mais crises convulsivas durante o período basal de 28 dias. O pesquisador treinou o cuidador para registrar informações diárias sobre convulsões. Os pacientes que satisfizeram todos os critérios de elegibilidade foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber CBD ou placebo, além de seus regimes estáveis de medicamentos antiepiléticos. Para a medida da frequência de crises convulsivas, a cada dia, os pacientes ou seus cuidadores registravam o número e o tipo de crises convulsivas (tônicas, clônicas, tônico-clônicas ou atônicas) ( DEVINSKY *et al.*, 2017) .

A redução média das crises convulsivas foi de 38,9% no grupo CBD versus 13,3% no grupo placebo. Houve uma alta taxa de efeitos colaterais no grupo CBD (93%), em comparação com 75% no grupo placebo. Oitenta e nove por cento dos efeitos colaterais foram considerados leves à moderados. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência, diarreia, hiporexia e fadiga. A descontinuação do medicamento devido a efeitos colaterais foi de 13% no grupo CBD versus 2% no grupo placebo. Este estudo mostrou que o Canabidiol resultou em uma redução maior na frequência de crises convulsivas do que o placebo entre crianças e adultos jovens com DS resistente a outros tratamentos ( DEVINSKY *et al.*, 2017) .

Nessa mesma perspectiva, Miller (2020) conduziu um estudo duplo-cego, controlado por placebo , em que avalia a eficácia e segurança de 2 doses de uma formulação farmacêutica de

Canabidiol versus placebo para tratamento adjuvante de convulsões em pacientes com DS. Pacientes com idade entre 2 e 18 anos, com diagnóstico confirmado de DS eram elegíveis se tivessem convulsões incompletamente controladas por medicamentos antiepiléticos atuais, estivessem tomando pelo menos 1 antiepilético e tivessem pelo menos 4 convulsões durante o período basal de 4 semanas. Este estudo randomizou 199 pacientes com DS para receber CBD 10 ou 20 mg/kg/dia ou placebo por 14 semanas (MILLER *et. al.*, 2020).

A frequência de convulsões foi reduzida em 48,7% no grupo que recebeu CBD 10 mg/kg/dia, 45,7% no grupo que recebeu CBD 20 mg/kg/dia e 26,9% no grupo que recebeu placebo. Os eventos adversos mais comuns foram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, pirexia e fadiga. Cinco pacientes no grupo CBD 20mg descontinuaram devido a eventos adversos. Níveis elevados de transaminase hepática ocorreram com mais frequência no grupo CBD 20mg (n = 13) do que no grupo CBD 10mg (n = 3), todos os quais estavam tomando valproato concomitante, e em nenhum paciente no grupo placebo. O estudo demonstra que a eficácia foi semelhante entre as 2 doses de canabidiol; no entanto, o perfil de segurança e tolerabilidade foi melhor para a dose de 10 mg/kg/dia vs 20 mg/kg/dia, sugerindo um perfil de risco-benefício mais favorável na dose mais baixa (MILLER *et. al.*, 2020).

Um estudo conduzido por THIELE *et al.*, (2018) comparou uma dose de Epidiolex® 20 mg/kg/dia com placebo. Pacientes elegíveis (com idades entre 2 e 55 anos) tinham LGS, evidência de mais de um tipo de crise convulsiva generalizada por pelo menos 6 meses, pelo menos duas crises convulsivas por semana durante o período basal de 4 semanas e não responderam ao tratamento com pelo menos dois medicamentos antiepiléticos (THIELE *et al.*, 2018).

A redução percentual média na frequência mensal de crises convulsivas foi de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo durante o período de tratamento de 14 semanas. Eventos adversos ocorreram em 74 (86%) de 86 pacientes no grupo CBD e 59 (69%) de 85 pacientes no grupo placebo; a maioria foi leve ou moderada. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e vômitos. Dos pacientes que participaram do estudo, 12 (14%) no grupo CBD e um (1%) no grupo placebo se retiraram do estudo devido a eventos adversos. De acordo com o estudo, o CBD adicional é eficaz para o tratamento de pacientes com crises convulsivas associadas à LGS e é geralmente bem tolerado (THIELE *et al.*, 2018).

Ainda em 2018, um outro estudo avaliou a eficácia e a segurança de duas doses de CBD (10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia), em comparação ao placebo, adicionadas a um regime de tratamento com antiepiléticos convencionais para tratar convulsões em pacientes com

a LGS. Pacientes com LGS eram elegíveis para inclusão no estudo se tivessem entre 2 e 55 anos de idade; tivessem um eletroencefalograma que mostrasse um padrão de complexos de pico e onda lentos, o que é característico do transtorno; e tivessem pelo menos dois tipos de convulsões generalizadas, incluindo convulsões de queda, por pelo menos 6 meses. Uma convulsão de queda foi definida como uma convulsão epilética (atônica, tônica ou tônico-clônica) envolvendo todo o corpo, tronco ou cabeça que leva ou pode levar a uma queda, lesão ou queda em uma cadeira. Os pacientes elegíveis estavam tomando entre um e quatro medicamentos antiepiléticos e tiveram pelo menos duas convulsões de queda por semana durante o período de referência. Um total de 225 pacientes foram inscritos; aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram aleatoriamente designados para um dos três grupos de teste : 76 pacientes foram designados para o grupo CBD 20 mg/kg/dia de canabidiol, 73 para o grupo CBD 10 mg/kg/dia e 76 para o grupo placebo ( DEVINSKY *et al.*, 2018).

Os pacientes ou seus cuidadores foram treinados para registrar o número e o tipo de convulsões, incluindo convulsões de queda, que ocorreram a cada dia. Eles também registraram em diários de papel o uso de CBD ou placebo, uso de medicamentos concomitantes e eventos adversos que ocorreram durante o tratamento e os períodos de acompanhamento. Eventos adversos foram relatados em 77 de 82 pacientes (94%) no grupo CBD 20 mg/kg/dia, em 56 de 67 pacientes (84%) no grupo CBD 10 mg/kg/dia e em 55 de 76 pacientes (72%) no grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns com CBD foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia, particularmente no grupo CBD 20 mg/kg/dia. Eventos adversos sérios e retirada do estudo foram mais comuns nos grupos de CBD do que no grupo placebo. Elevações nas concentrações de aminotransferase hepática maiores que três vezes o limite superior da faixa normal ocorreram com mais frequência entre os pacientes que receberam canabidiol; a maioria ocorreu no grupo de 20 mg/kg/dia de canabidiol e entre os pacientes que receberam valproato concomitantemente ( DEVINSKY *et al.*, 2018).

A redução percentual mediana da frequência de crise convulsiva durante o período de 14 semanas de tratamento foi de 41,9% no grupo CBD 20 mg/kg/dia, 37,2% no grupo CBD 10 mg/kg/dia e 17,2% no grupo placebo. Portanto, este ensaio constatou que o CBD foi associado a maiores reduções nas frequências de crises convulsivas e todas as crises do que o placebo. Mais eventos adversos foram observados em cada grupo de CBD do que no grupo de placebo; o grupo de CBD 10 mg/kg/dia teve uma incidência menor de eventos adversos do que o grupo de CBD 20 mg/kg/dia ( DEVINSKY *et al.*, 2018).

A eficácia e a segurança das dosagens de CBD de 25 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia versus placebo no tratamento de convulsões associadas ao TSC foi determinada em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em 224 pacientes. Pacientes elegíveis (com idade entre 1 e 65 anos) com diagnóstico clínico definitivo de TSC e epilepsia resistente à medicamentos, que tiveram pelo menos 8 convulsões associadas a TSC durante o período basal de 4 semanas, com pelo menos 1 convulsão ocorrendo em pelo menos 3 das 4 semanas e estavam tomando pelo menos 1 medicamento antiepiléptico ( THIELE *et al.*, 2021).

O ensaio consistiu em um período de tratamento de 16 semanas. O número e o tipo de convulsões e episódios de status epilepticus foram relatados diariamente usando um sistema interativo de resposta de voz, eventos adversos e medicamentos foram registrados usando um diário em papel. Eventos adversos foram relatados por 70 pacientes (93%) no grupo CBD 25 mg/kg/dia, 73 pacientes (100%) no grupo CBD 50 mg/kg/dia e 72 pacientes (95%) no grupo placebo; 88% dos eventos adversos foram leves ou moderados. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, sonolência, diminuição do apetite e elevações do nível de transaminase hepática. As elevações do nível de transaminase foram mais pronunciadas em pacientes tomando valproato concomitante e/ou 50 mg/kg/dia de canabidiol, em comparação a nenhum que tomou placebo ( THIELE *et al.*, 2021).

A redução percentual de convulsão foi de 48,6% para o grupo CBD 25 mg/kg/dia, 47,5% para o grupo 50 mg/kg/dia e 26,5% para o grupo placebo. Conforme demonstrou o estudo, em pacientes com TSC com uma alta carga basal de convulsões focais, principalmente resistentes ao tratamento, o CBD adicional reduziu significativamente a frequência das convulsões em comparação com o placebo. O perfil de segurança neste estudo é consistente com estudos anteriores sobre a LGS e DS, com confirmação dos riscos associados ao CBD de elevações dos níveis de transaminase, especialmente, na presença de valproato ( THIELE *et al.*, 2021).

Os estudos Epidiolex® possibilitou a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) em 2018 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2021, nas doses: 10 mg/kg/dia (CBD 10), 20 mg/kg/dia ( CBD 20 ), 25 mg/kg/d (CBD 25) e 50mg/kg/dia (CBD 50), como tratamento adjuvante em pacientes com epilepsia em formas graves e refratária : síndrome de Dravet (SD), síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) e complexo de esclerose tuberosa (TSC). Esta aprovação marcou um passo significativo no reconhecimento do CBD como uma opção terapêutica para epilepsia.

E resumo, os estudos demonstraram que o CBD pode reduzir a frequência e a gravidade das convulsões de forma clinicamente significativa, com um perfil de segurança aceitável para

todas as doses estudadas ( 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/d, 25 mg/kg/dia, 50mg/kg/dia) em pacientes com epilepsia, especialmente, em formas graves e altamente resistente ao tratamento convencional. Até o momento, os estudos clinicos foram focados apenas na redução da frequência e da gravidade das convulsões e não na cura. Vale salientar também que em todos os estudos o CBD foi adicionado a regimes que incluíam múltiplos antiépilepticos e doses variadas, não sendo possível avaliar os efeitos de combinações específicas de medicamentos ou do CBD como monoterapia. Por fim, o desenvolvimento de terapêuticas à base de CBD mostra-se promissor para o tratamento de epilepsias refratárias, sendo necessários mais estudos clínicos a fim de estabelecer o CBD como um medicamento complementar para o tratamento da epilepsia refratária.

#### 4.2 CANABIDIOL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Ao realizar-se uma busca na base de dados Pubmed utilizando o descritor “Cannabidiol and multiple sclerosis”, foram encontrados 23 artigos, no entanto, apenas 2 artigos são de revistas de alto impacto e atenderam aos critérios de inclusão.

Durante a última década, vários ensaios clínicos avaliaram a eficácia do Sativex®, (um extrato específico de Cannabis aprovado em 2010 como um medicamento botânico para tratar espasticidade e dor na EM, e que é administrado por spray bucal contendo 2,7 mg de  $\Delta^9$ -THC e 2,5 mg de CBD por inalação) como um tratamento complementar para a recuperação da sintomatologia em pacientes com espasticidade e dor neuropática relacionadas EM.

Wade *et. al.*, (2010) conduziram uma meta-análise com o objetivo de determinar a eficácia do Sativex® no alívio da espasticidade em pessoas com esclerose múltipla. Participaram deste estudo 666 pacientes com esclerose múltipla e espasticidade. Os resultados desta meta-análise mostrou uma porcentagem superior notável de pacientes tratados como respondedores e os pacientes tratados também relataram melhorias notáveis . No mesmo ano, Collin *et. al.*, (2010), conduziu um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 15 semanas, em grupos paralelos, em 337 indivíduos com espasticidade da EM não totalmente aliviada com a terapia antiespástica atual. Conforme o estudo o tratamento com Sativex® causou uma diminuição importante na espasticidade resistente ao tratamento, em pacientes com EM progressiva e espasticidade grave. Sativex® foi geralmente bem tolerado, com a maioria dos eventos adversos relatados sendo de gravidade leve a moderada. Mais tarde, Novotna *et al.*, (2011), publicaram os resultados derivados de um estudo randomizado, duplo-

cego, controlado por placebo, de grupos paralelos e de desenho enriquecido de Sativex® , como terapia complementar, em indivíduos com EM com espasticidade refratária. Neste ensaio, 241 pacientes randomizados receberam tratamento com Sativex®, como terapia complementar, de forma simples-cega por 28 dias, após esse período pacientes que apresentaram efeitos positivos de  $\geq 20\%$  na espasticidade progrediram para a fase randomizada de 84 dias, controlada por placebo. A análise de intenção de tratar (ITT ) mostrou uma variação significativamente positiva para o tratamento com Sativex® ( NAVARRETE *et al.*, 2021).

Corroborando com as evidências científicas, em 2019, foram publicados os resultados de um estudo conduzido em duas fases, avaliando a eficácia do spray oromucoso de THC:CBD (Sativex®) como terapia complementar ao tratamento antiespasticidade padrão otimizado em pacientes com espasticidade de EM moderada à grave. Na Fase A, os pacientes elegíveis receberam spray adicional de THC:CBD por 4 semanas para identificar os respondedores iniciais . Após a eliminação, os respondentes iniciais elegíveis foram randomizados para receber spray de THC:CBD ou placebo por 12 semanas (duplo-cego, Fase B). Dos 191 pacientes que entraram na Fase A, 106 foram randomizados na Fase B para receber spray adicional de Sativex® ( $n = 53$ ) ou placebo ( $n = 53$ ). A porcentagem de respondedores clinicamente relevantes após 12 semanas foi significativamente superior com Sativex® do que com placebo ( MARKOVÁ *et al.*, 2019).

Conjuntamente, esses estudos forneceram evidências de apoio necessárias para a aprovação regulatória do Sativex®. Até a data , o Sativex® , aprovado no Brasil como Mevatyl® pela ANVISA em 2017, é a única formulação contendo canabinoides aprovada e indicada como tratamento adicional para melhora dos sintomas em pacientes adultos com espasticidade moderada à grave da EM, que não responderam adequadamente a outros medicamentos antiespasticidade.

Embora alguns sintomas da EM sejam considerados como parte de um curso avançado da doença, os pacientes com EM geralmente percebem um grau de comprometimento na maioria dos domínios já no primeiro da doença. A espasticidade é um sintoma comum da EM, presente em cerca de 80% dos pacientes e tendendo a piorar com o tempo. O manejo sintomático eficaz da espasticidade da EM continua sendo uma necessidade não atendida para muitos pacientes. Pelo menos um terço dos pacientes com espasticidade de EM obtêm benefícios insuficientes ou toleram mal os medicamentos antiespásticos orais convencionais, vivendo com a carga considerável de rigidez muscular e sintomas associados (CHAN e SILVÁN, 2022).

A relevância dos estudos sobre o CBD na EM reside no fato que mais da metade dos pacientes que iniciam o tratamento com antiespásticos prescritos apresentam uma melhora

$\geq 20\%$  pós um período experimental de 4 semanas, seguida de uma melhora sintomática clinicamente significativa ( $\geq 30\%$ ) e durável na espasticidade da EM após 4 semanas. Concluiu-se que os nabiximóis são uma opção eficaz para o tratamento paliativo da espasticidade da EM em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com agentes antiespasticidade de primeira linha, embora ainda sejam necessários mais estudos para entender completamente os mecanismos e a eficácia do CBD na EM.

#### 4.3 MEDICAMENTOS CANABINOIDES APROVADOS PARA EPILEPSIA E ESCLEROSE MÚLTIPLA

A fim de ampliar as informações sobre o uso de CBD como tratamento adjuvante na epilepsia e esclerose múltipla, foi feita uma pesquisa com o intuito de conhecer os produtos clinicamente aprovados disponíveis no mercado. Realizou uma busca utilizando o descritor “Sativex®” na base de dados PubMed, uma vez que a literatura tem reportado apenas a aprovação clínica da eficácia desse derivado do CBD no tratamento complementar da EM, foram encontrados 10 artigos, porém, após análises dos títulos e leitura dos resumos, houve uma redução para apenas 3 artigos de revista de alto impacto e que condizem com os critérios de inclusão. A pesquisa realizada utilizando o descritor “Epidiolex®” na base de dados PubMed, sendo o critério de escolha do descritor similar ao do “Sativex®”, resultou em 29 artigos, no entanto apenas 1 foi incluído no estudo por atender aos critérios de inclusão.

O CBD é um fitocanabinóide que está sendo estudado globalmente para diversas indicações, mas com poucas aplicações medicinais aprovadas. As formulações de medicamentos aprovadas pela FDA e pela EMA contendo CBD incluem Epidiolex® (uma solução oral pura de CBD) e Sativex® (um spray oromucoso de CBD e Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC, 1:1), ambos desenvolvidos pela GW Pharmaceuticals (MILLAR, *et al.*, 2020).

O spray oral Sativex® é uma opção para o tratamento sintomático da espasticidade da EM e está disponível na Europa há mais de uma década. Desde o início de 2022, o Sativex® foi aprovados para uso em 17 países europeus e em outros países como, Canadá, Israel, Brasil, Colômbia, Chile e Nova Zelândia (27mg) e CBD (25mg) (CHAN e SILVÁN, 2022).

A dose de Sativex® deve ser ajustada para cada paciente. A dose diária máxima recomendada é de 12 pulverizações com pelo menos 15 minutos entre cada pulverização. A

distribuição individual da dose ao longo do dia, bem como a alteração da dose ao longo do tratamento, é possível dependendo da intensidade da doença ( HADDAD, 2022). O número de pulverizações deve ser aumentado a cada dia de acordo com o padrão informado na tabela abaixo.

Tabela 2 - Número de pulverização por dia.

| <b>Dia</b> | <b>Número de pulverização de manhã</b> | <b>Número de pulverização de tarde</b> | <b>Número total de pulverizações por dia</b> |
|------------|--|--|--|
| 1          | 0                                      | 1                                      | 1  |
| 2          | 0                                      | 1                                      | 1  |
| 3          | 0                                      | 2                                      | 2  |
| 4          | 0                                      | 2                                      | 2  |
| 5          | 1                                      | 2                                      | 3  |
| 6          | 1                                      | 3                                      | 4  |
| 7          | 1                                      | 4                                      | 5  |
| 8          | 2                                      | 4                                      | 6  |
| 9          | 2                                      | 5                                      | 7  |
| 10         | 3                                      | 5                                      | 8  |
| 11         | 3                                      | 6                                      | 9  |
| 12         | 4                                      | 6                                      | 10   |
| 13         | 4                                      | 7                                      | 11   |
| 14         | 5                                      | 7                                      | 12   |

Fonte: Elaboração própria

O Epidiolex® foi aprovado pela FDA em 2018 e pela EMA em 2021, como tratamento complementar para duas epilepsias raras: SD e LGS . A solução oral Epidiolex® também foi aprovada para o complexo de esclerose tuberosa (TSC) pelo FDA em 2020 e pela EMA em 2021. O Epidiolex® (100 mg/mL) é indicado para o tratamento de convulsões associadas à SGL, SD ou TSC em pacientes com 1 ano de idade ou mais. O uso de EPIDIOLEX nessas indicações é apoiado por ensaios clínicos randomizados e bem controlados em pacientes com 2 anos de idade ou mais com SLG e SD e em pacientes com 1 ano de idade ou mais com TSC.

Os ensaios clínicos de Epidiolex® no tratamento de LGS, DS e TSC não incluíram um número suficiente de pacientes com idade superior a 55 anos para determinar se respondem ou não de forma diferente dos pacientes mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando no limite inferior da faixa de dosagem. Referente a gestantes, não existem dados adequados sobre os riscos de desenvolvimento associados ao uso de Epidiolex®. A dosagem inicial é de 2,5 mg/kg por via oral, duas vezes ao dia (5 mg/kg/dia). Dose de manutenção: 5 mg/kg, duas vezes ao dia (10 mg/kg/dia). Dose máxima: 10 mg/kg, duas vezes por dia (20 mg/kg/dia) (ARZIMANOGLU *et al*, 2020).

Em 2020, foi aprovado o primeiro produto brasileiro à base de Cannabis autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o Canabidiol Prati-Donaduzzi, feito à base de canabidiol com concentração de 200 mg/mL. Este produto é um fitofármaco (fármaco de origem vegetal) e a indicação terapêutica é determinada pelos profissionais médicos na prescrição (PRATI-DONADUZZI, 2023). Sua venda está condicionada à apresentação de receituário tipo B (azul), de numeração controlada. O canabidiol poderá ser prescrito quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro. No dia 22 de fevereiro de 2021 foram aprovadas duas novas concentrações para este produto: 20 mg/mL e 50 mg/mL de CBD (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2021). Segundo a empresa, as diferentes concentrações ampliam a acessibilidade ao tratamento para diferentes doenças (PRATI-DONADUZZI, 2023).

De acordo com o folheto informativo (PRATI-DONADUZZI, 2023), o Canabidiol Prati-Donaduzzi nas concentrações 20 mg/ml, 50 mg/ml e 200 mg/ml não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade, gestantes e lactantes. Com relação a pacientes idosos recomenda-se o aumento de dose mais lento e uma dose máxima menor do que a dose usualmente empregada em pacientes mais jovens. A posologia de Canabidiol Prati-Donaduzzi pode variar de acordo com características e a gravidade da patologia, idade, peso corporal, uso de medicamentos pelo paciente e resposta clínica, no entanto, recomenda-se que a dose máxima de 25 mg/Kg/dia não seja excedida, sendo a dose aumentada gradualmente. Ainda de acordo com o folheto informativo, o uso do produto de Cannabis é admitido quando há uma condição clínica definida em que outras opções de tratamentos estiverem esgotadas e que dados científicos sugerem que a Cannabis pode ser eficaz. Entretanto, ressalta que este produto não possui os estudos clínicos completos que comprovam a sua eficácia e segurança. (PRATI-DONADUZZI, 2023).

Por meio da Resolução RE nº 1.492, de 6 de maio de 2022, a Anvisa publicou a autorização sanitária de mais um produto medicinal à base de Cannabis. Trata-se do extrato de

Cannabis sativa Greencare 160,32 mg/mL. Já a Resolução RE 1.513, de 11 de maio de 2022, aprovou mais dois produtos: Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL e extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL. Dois desses produtos são os primeiros a serem aprovados pela Agência com teor de tetrahidrocanabinol (THC) acima de 0,2%. Esses dois produtos possuem 96 mg/mL de canabidiol (CBD) e 0,24% de THC. O embasamento para essa aprovação está na RDC 327/2019, que estabelece que os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos, exclusivamente, para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais (ANVISA, 2022).

A dispensação de produtos à base de Cannabis com concentração de THC acima de 0,2% é feita pelo farmacêutico em farmácias e drogarias, à partir da prescrição médica, acompanhada da apresentação de receita especial do tipo A (cor amarela). Outro produto aprovado contém 47,5 mg/mL de CBD e não mais que 0,2% de THC, sendo a dispensação deste feita a partir da prescrição médica, por meio de receita especial do tipo B (cor azul). Os produtos serão fabricados na Colômbia e comercializados no Brasil sob a forma de solução em gotas para uso oral (ANVISA, 2022).

Portanto, à seguir (Tabela 3) estão descritos os 18 produtos de cannabis aprovados pela Anvisa até o momento, condizente com o que dispõe a RDC 327/2019.

Tabela 3 - Produtos à base Cannabis aprovados pela Anvisa.

| <b>Produtos</b>                              | <b>Concentrações (mg/ml)</b> |
|--|------------------------------|
| Extrato de Cannabis sativa Greencare         | 160/32 mg/mL                 |
| Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa | 160/32 mg/mL                 |
| Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa | 79/14 mg/mL                  |
| Canabidiol Prati-Donaduzzi                   | 20/50/200 mg/mL              |
| Canabidiol NuNature                          | 17/18 mg/mL                  |
| Canabidiol NuNature                          | 34/36 mg/mL                  |
| Canabidiol Farmanguinhos                     | 200 mg/mL                    |
| Canabidiol Verdemed                          | 50 mg/mL                     |
| Canabidiol Belcher                           | 150 mg/mL                    |
| Canabidiol Aura Pharma                       | 50 mg/mL                     |

|  |             |
|--|-------------|
| Canabidiol Greencare                         | 23/75 mg/mL |
| Canabidiol Verdemed                          | 23/75 mg/mL |
| Extrato de Cannabis sativa Promediol         | 200 mg/mL   |
| Extrato de Cannabis sativa Zion<br>Medpharma | 200 mg/mL   |
| Extrato de Cannabis sativa Cann10<br>Pharma  | 200 mg/mL   |
| Extrato de Cannabis sativa Greencare         | 79/14 mg/mL |
| Extrato de Cannabis sativa Ease Labs         | 79/14 mg/mL |
| Canabidiol Active Pharmaceutica              | 20 mg/mL    |

Fonte: Anvisa, (2022)

Segundo os folhetos informativos ( ANVISA, 2022) destes produtos, os mesmo não devem ser utilizados em crianças menores de 2 (dois) anos de idade. Ainda de acordo com o folheto informativo, o uso dos produtos de Cannabis é admitido quando há uma condição clínica definida em que outras opções de tratamentos estiverem esgotadas e que dados científicos sugerem que a Cannabis possa eficaz.

É importante salientar que, embora, os produtos brasileiros à base de Cannabis seja autorizado pela ANVISA, estes produtos não possuem os estudos clínicos completos que comprovam a sua eficácia e segurança. O uso clinico de todos os produtos à base de CBD, seja aprovado clinicamente ou não, deve ser supervisionado por um profissional de saúde para garantir a dosagem adequada e evitar possíveis interações com outros medicamentos.

#### 4.4 AVANÇOS NA PESQUISA NA BASE DE DADOS PUBMED COM O CANABIDIOL

Nos últimos anos, houve um aumento no número de publicações a respeito do uso terapêuticos do CBD. Desde a descoberta e caracterização do sistema endocanabinoide, vários estudos tem avaliado a eficácia terapêutica do CBD para diversas condições de saúde. Na busca por evidências clinicas relacionadas a utilidade terapêutica do CBD em outras patologias, foram encontrados 339 artigos na base de dados PubMed por meio do descritor “Drug therapy”, porém, apenas 23 foram incluídos nessa revisão por atenderem aos critérios de inclusão. Dos artigos selecionados para realização da revisão, 5 são estudos referentes ao transtorno de

ansiedade, 3 são pesquisas relacionadas à doença de Parkinson, 1 sobre doença de Huntington e 14 são evidências clínicas do CBD na modulação da dor .

Dentre as diversas condições patológicas em que o composto CBD tem sido estudado inclui-se o transtorno de ansiedade. Um estudo, duplo-cego, conduzido em adultos saudáveis ( $n = 60$ ), tendo como objetivo investigar o efeito ansiolítico do CBD em humanos demonstrou que a administração aguda de CBD induziu efeitos ansiolíticos, uma vez que as medidas subjetivas de ansiedade foram reduzidas com CBD 300 mg, mas não com CBD 100 e 900 mg (Zuardi *et al.*, 2017). Nessa mesma perspectiva, um estudo randomizado e controlado por placebo com 32 participantes com paranóia de alto traço e ideação persecutória relatou que não houve evidência de quaisquer benefícios do CBD (600 mg, VO) na ansiedade ou na ideação persecutória em voluntários saudáveis com traços de paranóia elevados. No entanto, uma amostra maior será necessária para um estudo definitivo (HUNDAL *et al.*, 2018).

Da mesma forma, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo ( $n = 57$ ), com o objetivo de comparar os efeitos agudos de diferentes doses de CBD e placebo em voluntários saudáveis, demonstrou que 300 mg de CBD oral reduziu significativamente a ansiedade durante um teste simulado de falar em público. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos que receberam CBD 150 mg, 600 mg e placebo (Linares *et al.* 2019). Um ensaio clínico avaliou a eficácia e tolerabilidade de quatro semanas de tratamento com 1 mL três vezes por dia com uma solução sublingual de espectro total e alto teor de CBD (9,97 mg/mL CBD, 0,23 mg/ mL THC) em 14 pacientes ambulatoriais com ansiedade moderada a grave. Os pacientes relataram uma melhoria significativa nos resultados primários que medem a ansiedade e nos resultados secundários que avaliam o humor, o sono, a qualidade de vida e a cognição (Dahlgren *et al.*, 2022).

Os efeitos ansiolíticos do CBD foram traduzidos em pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno de personalidade esquiva em um estudo realizado por Masataka (2019). O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do tratamento com CBD para adolescentes japoneses com transtorno de ansiedade social (TAS). Trinta e sete adolescentes japoneses de 18 a 19 anos com TAS e transtorno de personalidade esquiva receberam, em um estudo duplo-cego, óleo de cannabis ( $n = 17$ ) contendo 300 mg de CBD ou placebo ( $n = 20$ ) diariamente durante 4 semanas. Os sintomas de TAS foram medidos no início e no final do período de tratamento. O CBD diminuiu significativamente a ansiedade medida por ambas as escalas. Os estudos propõem que o CBD pode ser uma opção útil para tratar a ansiedade. Entretanto, são necessários ensaios clínicos maiores e mais completos para confirmar a eficácia e determinação de uma dosagem eficaz para essa patologia (MASATAKA N., 2019).

O uso clínico do CBD também tem sido investigado em outras condições neurodegenerativas e neuroinflamatórias, incluindo doença de Huntington (DH) e doença de Parkinson (DP). Estudos clínicos utilizando a administração de CBD (300 mg) em pacientes com DP observaram uma redução da amplitude do tremor e da ansiedade (de Faria *et al.*, 2020). Um ensaio clínico foi realizado recentemente utilizando CBD (Epidiolex<sup>®</sup>; 100 mg/mL), com o objetivo de investigar a segurança e tolerabilidade de uma variedade de doses de CBD e seu efeito nos sintomas parkinsonianos comuns. Este estudo evidenciou melhorias nos sintomas associados à DP com pacientes apresentando boa tolerabilidade sem efeitos adversos importantes com o esquema de dosagem de 5–25 mg/kg/dia. Ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar várias formas de Cannabis na DP (Leehey *et al.*, 2020). Outro ensaio clínico randomizado ( $n = 33$ ), avaliou a eficácia e segurança do CBD para o distúrbio comportamental do sono (RBD) na DP, o resultado demonstrou que o CBD, como terapia adjuvante, não mostrou redução nas manifestações de RBD (Almeida *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, Almeida *et al.*, (2023), em um ensaio clínico randomizado ( $n = 33$ ), investigou o efeito do CBD na Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom (SPI/WED) em pacientes com DP com transtorno de comportamento do sono. O CBD não mostrou nenhuma redução na gravidade da manifestação de SPI/WED. Embora, estudos demonstrem que os pacientes com DP podem apresentar melhorias nos sintomas relacionados à ansiedade e tremor com o uso de CBD, estudos mais completos sobre a eficácia do CBD relacionados a sintomatologia da DP são necessários.

Um artigo desenvolvido por Ortiz (2022) revisou os dados disponíveis sobre o uso de CBD no tratamento de sintomas associados à DH. Estudos utilizando modelo animal observaram que a administração de CBD foi capaz de reverter a neurodegeneração. A combinação de THC e CBD proporcionou melhorias das habilidades motoras e na cognição dos participantes de um estudo. Todavia, os estudos relacionados à DH encontram-se limitados, não foram encontrados estudos recentes que investiguem o potencial do CBD para tratamento dessa patologia, não havendo evidências suficientes que apoiem o uso do CBD na DH (Ortiz *et al.*, 2022).

Também existe um grande interesse por parte dos pesquisadores em relação ao sistema endocanabinoide e seu envolvimento na modulação da dor. Vários estudos, conduzidos em modelos animais, sugerem que o tratamento combinado de THC:CBD em baixas doses tem potencial no tratamento da dor neuropática, em modelos de lesão nervosa produzida cirurgicamente (CASEY *et al.*, 2017; LINHER-MELVILLE *et al.*, 2020) ou neuropatia induzida por quimioterapia (KING *et al.*, 2017). Um ensaio clínico com Sativex<sup>®</sup> em

pacientes com dor crônica associada ao câncer em estágio avançado observou uma melhora de 15,5% nas percepções de dor relatadas pelos pacientes (LICHTMAN *et al.*, 2018). Um recente estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo, teve como objetivo avaliar a eficácia analgésica e a segurança do canabidiol oral em dose única (CBD) como complemento ao tratamento padrão para pacientes que chegam ao pronto-socorro com dor lombar aguda. O resultado do estudo demonstrou que o CBD administrado por via oral era igual ao placebo e não controlava adequadamente a dor lombar aguda não traumática (BEBEE *et al.*, 2021). Estudos que utilizaram cannabis medicinal fumada ou oral entre coortes de pacientes com dor crônica e usuários habituais de opioides observaram melhorias na qualidade de vida, na dor e na cessação da prescrição de opioides (O'CONNELL *et al.*, 2019; CAPANO *et al.*, 2020). A eficácia de um óleo de CBD administrado topicamente no tratamento da dor neuropática foi examinada em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de quatro semanas. Os resultados demonstram que a aplicação transdérmica de óleo de CBD melhora significativamente a dor e outras sensações perturbadoras em pacientes com neuropatia periférica (Xu *et al.*, 2020).

Em uma investigação controlada por placebo dos efeitos analgésicos, risco de abuso, segurança e tolerabilidade a uma variedade de doses orais de CBD em humanos saudáveis ( $n = 17$ ) que foram submetidos a um teste de pressão a frio, não foram observados efeitos analgésicos do CBD (200, 400 ou 800 mg) (AROUT *et al.*, 2022). Outro estudo em voluntários saudáveis ( $n = 20$ ) que avaliou o efeito do CBD na dor aguda, hiperalgesia e alodinia em comparação com placebo também não encontrou efeito do CBD (800 mg em solução à base de óleo) na dor induzida por estimulação elétrica intradérmica (SCHNEIDER *et al.*, 2022). O efeito do óleo CBD (150mg) também não afetou a dor percebida em homens não treinados ( $n = 13$ ) após exercícios isocinéticos (dano muscular induzido pelo exercício) (COCHRANE-SNYMAN *et al.*, 2021).

Vela *et al.* (2021) examinaram o uso de CBD como terapia analgésica complementar em pacientes com osteoartrite das mãos ou artrite psoriática que apresentam intensidade moderada de dor, apesar da terapia. Usando um desenho randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 136 pacientes receberam CBD sintético 20 a 30 mg ou placebo diariamente durante 12 semanas. Não foram encontrados efeitos clinicamente significativos do CBD na intensidade da dor em pacientes com osteoartrite das mãos e artrite psoriática quando comparado com placebo. Diante da controvérsia dos resultados dos estudos, novos ensaios clínicos se fazem necessários para verificar a eficácia do CBD como analgésico em diferentes condições de dor

Emfim, as pesquisas sobre o CBD tem se expandido significativamente nos últimos anos, abrangendo diversas áreas da saúde. Os estudos sobre eficácia do CBD no tratamento da ansiedade têm mostrado promissor, esses estudos mostram que o CBD pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento da ansiedade, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar esses achados e determinar as dosagens ideais. O CBD também tem sido estudado como uma opção terapêutica para a DH devido suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias. Estudos em modelos animais têm mostrado que o CBD pode ajudar a melhorar funções motoras e retardar a progressão da doença. Em humanos, há indicações que o CBD pode ajudar no controle de sintomas como habilidades motoras e na cognição. Todavia, os estudos ainda encontram-se em estágios iniciais, havendo necessidade de mais estudos para compreender a ação dos canabinoides na DH. No que tange aos estudos relacionado à DH, estes têm destacado os potenciais benefícios do CBD no alívio tanto dos sintomas motores quanto não motores e também na qualidade de vida geral dos pacientes. Apesar dos resultados encorajadores, é importante enfatizar a necessidade de mais estudos clínicos controlados e com amostras maiores para confirmar esses achados e determinar as dosagens ideais do CBD pra paciente com DP. Referente a dor crônica, estudos clínicos sugerem que o CBD pode ser útil no tratamento da dor crônica, no entanto, é importante notar que a eficácia depende de fatores como a causa e gravidade da dor, a dose administrada e a forma de administração do produto. Ressaltando que, enquanto alguns estudos mostraram resultados promissores, outros apresentam conclusões mistas, indicando necessidade de mais pesquisas para entender completamente os efeitos do CBD no manejo da dor.

## 5 CONCLUSÃO

O CBD tem mostrado uma alternativa terapêutica eficaz e com boa tolerabilidade no tratamento da epilepsia, especialmente em casos de epilepsia refratária onde os pacientes não respondem aos tratamentos tradicionais. Este estudo demonstrou que o CBD pode reduzir significativamente a frequência e a intensidade das crises epilépticas em algumas condições como LGS, DS e TSC. Também ficou comprovado por este estudo que o uso de CBD proporcionou uma melhora clinicamente relevante da espasticidade resistente na EM em comparação com a medicação antiespástica de primeira linha isoladamente. Embora os estudos com CBD sejam promissores no tratamento da ansiedade, DH, DP e na dor crônica, é essencial que mais estudos clínicos sejam conduzidos para confirmar esses achados e determinar as dosagens ideais e a segurança do CBD para essas condições. Portanto, este estudo representa uma contribuição para uma melhor compreensão sobre o potencial uso terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia e da EM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientações sobre importação de produtos derivados de cannabis. Brasília. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-cannabidiol> acesso em: 02 de fevereiro de 2024.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC Nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072> acesso em: 02 de fevereiro de 2024.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 660, de 30 de março de 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>. Acesso 04 de fevereiro de 2024.

ABU-SAWWA R, Scutt B, Park Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020 ;25(6):485-499.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil.* Brasília, 11 de dezembro de 2019.

ARZIMANOGLU A. *et al.* The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord.* 2020 Feb 1;22(1):1-14.

AROUT CA, Haney M. H. E. B. G. C. Z. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans., *Br J. Clin Pharmacol.* 2022 Jan;88(1):347-355.

BEBEE B, Taylor D. B. E. P. K. F. L. M. W. A. The CANBACK Trial: a randomised, controlled Clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain., *Med J. Aust.* 2021 May;214(8):370-375.

BRIGO, Francesco *et al.* Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. **cochrane Database Syst. Rev.**, 2021 Apr 7;4(4):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub4. PMID: 33825230; PMCID: PMC8095011.

BRUCKI, Sonia M. D. *et al.* Cannabinoids in Neurology - Position paper from Scientific

Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Apr;79(4):354-369.

CAPANO A, Weaver R. B. E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study., *Postgrad Med.* 2020 Jan;132(1):56-61.

CASEY SL, Atwal N. V. C. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model., *Pain.* 2017 Dec;158(12):2452-2460.

CASTILLO-ARELLANO, J. *et al.* The polypharmacological effects of cannabidiol. *Molecules*, 2023 Apr 6;28(7):3271.

CHAN, A.; SILVÁN, C. V. Evidence-based management of multiple sclerosis spasticity with nabiximols oromucosal spray in clinical practice: a 10-year recap. *Neurodegener Dis Manag.*, 2022 Jun;12(3):141-154.

COCHRANE-SNYMAN KC, Cruz C. M. J. C. M. The Effects of Cannabidiol oil on Noninvasive Measures of Muscle Damage in Men Med., *Med Sci Sports Exerc.* 2021 Jul 1;53(7):1460-1472.

DAHLGREN MK. *et al.* Clinical and cognitive improvement following full-spectrum, high-cannabidiol treatment for anxiety: open-label data from a two-stage, phase 2 clinical trial., *Commun Med (Lond).* 2022 Nov 2;2(1):139.

DE ALMEIDA CMO, Brito M. B. N. P. A. T. V. Z. A. C. J. H. J. E. A. The Effect of Cannabidiol for Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease in Parkinson's Disease Patients With REM Sleep Behavior Disorder: A Post Hoc Exploratory Analysis of Phase 2/3 Clinical Trial., *Cannabinoid Res.* 2023 Apr;8(2):374-378.

DE ALMEIDA CMO, Brito M. B. N. P. A. T. V. Z. A. C. J. H. J. E. A. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder., *Mov Disord.* 2021 Jul;36(7):1711-1715.

DE FARIA SM, de M. F. D. T. V. C. P. P. M. H. J. Z. A. C. J. C. M. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a simulated Public Speaking Test in patients With Parkinson's disease., *J. Psychopharmacol.* 2020 Feb;34(2):189-196.

DEVINSKY O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2011-2020.

DEVINSKY, orrin *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.*, 2018 May 17;378(20):1888-1897.

DEVINSKY, Orrin *et al.* Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*, 2019 Feb;60(2):294-302.

FURGIUELE, A. *et al.* Immunomodulatory Potential of cannabidiol in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021 Jun;16(2):251-269.

GREGORIO, Luiz E.; MASCARENHAS, Nadine G. O uso medicinal da cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Concilium**, v. 22, n. 3, p. 191-212, 2022.

HADDAD, F.; DOKMAK, G.; KARAMAN, R. The efficacy of cannabis on Multiple Sclerosis- Related Symptoms. **Life (Basel)**, 2022 May 5;12(5):682.

HUNDAL H, Lister R. E. N. A. A. E. A. M. R. F. D. M. P. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group., *J. Psychopharmacol.* 2018 Mar;32(3):276-282.

King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA, Ward SJ. Single and combined effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2017 Sep;174(17):2832-2841.

LATTANZI, S. *et al.* Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. **CNS Drugs**, 2021 Mar;35(3):265-281.

Leehey MA *et al.* Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020 Dec 15;5(4):326-336.

LICHTMAN AH, Lux E. M. R. R. S. S. R. S. W. W. S. K. E. F. M. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients With Chronic Uncontrolled Pain., *J. Pain Symptom Manage.* 2018 Feb;55(2):179-188.

LIMA, B. V. D.; NEVES, A. C. Ação do Cannabidiol em doenças neurológicas. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-17, 2022.

LINARES JM, Zuardi A. P. L. Q. R. M. R. G. F. C. J. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test., *Braz J. Psychiatry.* 2019 Jan-Feb;41(1):9-14.

LINHER-MELVILLE K, Zhu Y. S. J. P. N. S. A. S. G. M. D. W. Z. N. S. M. P. V. Z. R. S. G. Evaluation of the preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), and their 1:1 combination., *PLoS One.* 2020 Jun 4;15(6):e0234176.

MASATAKA N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders., *Front Psychol.* 2019 Nov 8;10:2466.

MILLAR, S. A. *et al.* Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). **Pharmaceuticals (Basel)**, 2020 Aug 28;13(9):219.

MILLER, Ian *et al.* Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on

Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurol**, 2020 May 1;77(5):613-621.

MARKOVÀ J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, Vila C. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019 Feb;129(2):119-128.

NAVARRETE ,C. *et al.* Cannabidiol and Other Cannabinoids in Demyelinating Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 15;22(6):2992.

NOUH, R. A.; KAMAL, A.; ABDELNASER, A. Cannabinoids and Multiple Sclerosis: A critical Analysis of Therapeutic Potentials and Safety Concerns. **Pharmaceutics**, 2023 Apr 5;15(4):1151.

O'CONNELL M, Sandgren M. F. L. B. E. E. B. Medical Cannabis: Effects on Opioid and Benzodiazepine Requirements for Pain Control., *Ann Pharmacother*. 2019 Nov;53(11):1081-1086.

ORTIZ, Y. T.; MCMAHON, L. R.; WILKERSON, Jenny L. Medicinal Cannabis and Central Nervous System Disorders. **Front Pharmacol**, 2022 Apr 21;13:881810.

OSHIRO, C. A.; CASTRO, L. H. M. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arq Neuropsiquiatr.**, 2022 May;80(5 Suppl 1):182-192.

PRATI-DONADUZZI. Bula do canabidiol. Toledo: Prati-Donaduzzi, 2023. Disponível em: <https://www.pratidonaduzzi.com.br/canabidiol>. Acesso em: 14 jun. 2024.

PENG, J. *et al.* A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). **Basic clin Pharmacol Toxicol.**, 2022 Apr;130(4):439-456.

PEBALL M *et al.* Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):712-722.

REDDY, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. **Exp Neurol.**, 2023 Jan;359:114237.

REICH, D. S.; LUCCHINETTI, Claudia F.; CALABRESI, Peter A. Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.**, 2018 Jan 11;378(2):169-180.

SALUSTIANO, R. L. C.; BORTOLI, S. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. **Conjecturas**, v. 22, n. 2, p. 1157-1179, 2022.

SCHLESNER, G. *et al.* O uso do canabidiol no tratamento de doenças neurológicas selecionadas: uma revisão sistemática. **Concilium**, v. 22, n. 5, 2022.

SCHNEIDER T, Zaurbriggen L. D. M. M. E. F. P. M.-C.-B. K. R. W. Pain response to cannabidiol in induced acute nociceptive pain, allodynia, and hyperalgesia by using a model

mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial ( CANAB I)., *Pain*. 2022 Jan 1;163(1):e62-e71.

SCHURMAN *et al.* Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323-353. doi: 10.1007/164\_2019\_298. PMID: 32236882; PMCID: PMC8637936.

SILVINATO, A.; FLORIANO, I.; BERNARDO, W. M. Use of Cannabidiol in the treatment of epilepsy:Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. **Rev Assoc Med. Bras (1992)**, 2022 Nov 21;68(10):1345-1357.

SOUZA, G. H. L. D. *et al.* Explorando o potencial Terapêutico dos Canabinoides em doenças neurológicas. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, ciências e Educação**, v. 9, n. 7, 2023.

THIELE, E. A. *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096.

THIELE, E. A. *et al.* Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex:A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurol.**, Mar 2021 Mar 1;78(3):285-292.

VELA J, Dreyer L. P. K. A.-N. L. D. K. K. S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. , *Pain*. 2022 Jun 1;163(6):1206-1214.

VIEIRA, Lindicacia S.; MARQUES, Ana E. F.; SOUZA, Vagner A. D. O uso de cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, 2020.

XU DH, Cullen B. T. M. F. Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities., *Curr Pharm Biotechnol*. 2020 ;21(5):390-402.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System:Signaling and Function in the Central Nervous System. **Int. J. Mol Sci.**, Mar 2018 Mar 13;19(3):833.

ZUARDI AW, Rodrigues N. S. A. B. S. H. J. G. F. C. J. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life., *Front Pharmacol*.2017 May 11;8:259.