

Ação do canabidiol em doenças neurológicas

Function of cannabidiol on neurological pathologies

Accion del cannabidiol en las patologías neurológicas

Bruno Veronez de Lima¹, Afonso Carlos Neves²

1. Graduando de medicina na Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo-SP, Brasil.

2. Neurologista, doutor e professor afiliado de neurologia, UNIFESP. Professor de medicina da UNICID. São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Introdução. O canabidiol, fármaco derivado da *Cannabis Sativa*, tem sido usado em várias condições médicas, com resultados que têm sido discutidos. Aparentemente seus efeitos parecem melhores para quadros neurológicos, psiquiátricos, e quadros que envolvam dor importante, como em moléstias oncológicas. **Método.** Revisão de literatura sobre o uso do canabidiol e a sua relação com doenças neurológicas em geral. Foi consultada a base de dados PubMed. Além disso, foram lançadas as palavras "canabidiol", "neurological diseases", "CBD" e "neurological disorder" no menu de pesquisa dessa plataforma. **Resultados.** Dos trabalhos encontrados, foram selecionados 12 artigos de revisão que atendiam aos critérios de inclusão. Estes foram escolhidos porque evidenciam a ação do canabidiol em doenças neurológicas de forma abrangente e clara, não associando a outras patologias que não fazem parte do escopo deste trabalho. **Conclusão.** Os artigos indicam que pode haver alguma melhora sintomatológica, mas os artigos escolhidos apontam a necessidade de mais pesquisas.

Unitermos. Doenças neurológicas; canabidiol; revisão de literatura; terapêutica

Abstract

Introduction. Cannabidiol, a drug derived from *Cannabis Sativa*, has been used in various medical conditions, with results that have been discussed. Apparently, its effects seem better for neurological and psychiatric conditions, and conditions that involve significant pain, such as in oncological diseases. **Method.** We reviewed the literature on the use of cannabidiol and its relationship with neurological diseases in general. The PubMed database was consulted. In addition, the words "cannabidiol", "neurological diseases", "CBD" and "neurological disorder" were launched in the search menu of this platform. **Results.** From the studies found, twelve fit the inclusion criteria. These were chosen because they show the action of cannabidiol in neurological diseases in a comprehensive and clear way, not associating with other pathologies that are not part of scope of this work. **Conclusion.** These articles indicate that there may be some symptomatological improvement but point to the need for more research.

Keywords. Neurological diseases; cannabidiol; literature review; therapeutics

Resumen

Introducción. El cannabidiol, un fármaco derivado del *Cannabis Sativa*, se ha utilizado en diversas condiciones médicas, con resultados que se han discutido. Aparentemente, sus efectos parecen mejores para condiciones neurológicas y psiquiátricas, y condiciones acerca del dolor significativo, como en enfermedades oncológicas. **Método.** Revisamos la literatura sobre el uso de cannabidiol y su relación con las enfermedades neurológicas en general. Se consultó la base de datos de la biblioteca PubMed. Además, en el menú de búsqueda de esta plataforma se lanzaron las palabras "cannabidiol", "enfermedades neurológicas", "CBD" y "trastorno neurológico". **Resultados.** De estos estudios encontrados, se seleccionaron doce artículos de revisión que cumplían con la inclusión. Los criterios se eligieron estos porque muestran la acción del cannabidiol en enfermedades neurológicas de una manera completa y clara, no asociándolo con otras patologías que no sean parte del alcance de este trabajo. **Conclusión.** Estos artículos indican que puede haber alguna mejoría sintomática, pero señalan la necesidad de más investigación.

Palabras clave. Enfermedades neurológicas; cannabidiol; revisión de la literatura; terapéutica

Trabalho realizado na Universidade Cidade de São Paulo. São Paulo-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 29/03/2022

Aceito em: 27/10/2022

Endereço de correspondência: Afonso Carlos Neves. Av. Imperatriz Leopoldina 550. Villa Leopoldina. São Paulo-SP, Brasil. Email: afonsocnn@gmail.com

INTRODUÇÃO

O produto químico conhecido como canabidiol, um derivado da *Cannabis sativa*, tem sido pesquisado como forma de tratamento para doenças neurológicas desde antes de 1990. Um dos primeiros efeitos observados no início dessas pesquisas foi a melhoria da qualidade do sono de pacientes com Doença de Parkinson¹. Desde então, diversos estudos foram feitos objetivando a melhoria da qualidade de vida de pacientes com esses tipos de patologias. Nesse sentido, o canabidiol também mostrou resultados como droga anti-inflamatória devido a sua capacidade de amenizar o estresse oxidativo. Tais efeitos desaceleram a neurodegeneração oriunda desses danos oxidativos sucessivos que ocorrem nas doenças de Parkinson e Alzheimer supostamente aumentando a qualidade de vida do paciente².

O canabidiol (CBD) é uma substância canabinoide presente na folha da *Cannabis Sativa*. Os canabinoides são uma classe diversificada de compostos químicos que agem nos receptores canabinoides de células (CB) alterando a liberação de neurotransmissores do cérebro. O corpo humano produz endocanabinoides naturalmente sendo que

estes são ativados no cérebro por meio da interação com os receptores já mencionados. Estas substâncias estão relacionadas às alterações de humor, sono, apetite, dor e memória, por exemplo³.

Além desses, existem os canabinoides produzidos artificialmente e os fitocannabinoides que são produzidos por plantas como é o caso do CBD. Os dois principais canabinoides derivados da *Cannabis Sativa* são o CBD e o Tetrahydrocannabinol (THC). Este último apresenta atividade psicoativa ao se ligar aos receptores CB do cérebro, gerando euforia e alucinações. Isso acontece porque o THC promove as seguintes alterações no ser humano: mudanças no comportamento, mudanças no grau de consciência, taquicardia, intoxicação e sedação. Já o CBD, por ter uma baixa afinidade aos receptores CB, causa pouco ou nenhum desses efeitos. Além disso, o CBD apresenta efeitos terapêuticos como anticonvulsivante. Porém, o uso dessa substância trouxe efeitos adversos nos pacientes como diarreia, vômitos e sonolência.

No que se refere à fisiologia, o canabidiol atua em dois tipos de receptores CB, o CB1 receptor canabinoide tipo 1 e CB2 (receptor canabinoide tipo 2), por meio de dois ligantes endógenos: o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e Naraquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida). Os efeitos farmacológicos dos canabinoides são oriundos da interação entre eles com os receptores endocannabinoides CB1 e CB2⁴. Os receptores CB1 são distribuídos de forma ampla no ser humano e encontrados principalmente em regiões pré-

sinápticas no sistema nervoso central (SNC) em áreas ligadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, além de serem responsáveis pela maior parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Os receptores CB2 localizam-se principalmente no sistema imunológico e em regiões específicas do SNC, como a microglia e em localidades pós-sinápticas. Esses receptores podem estar associados à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, atenuando a inflamação e alguns tipos de dor⁴. Estudos sugerem que o receptor CB2 também pode ser encontrado em células neurais envolvidas com a percepção/modulação da dor.

Os receptores CB1 e CB2 estão acoplados a proteína G inibitória que, quando ativada, promove o bloqueio da enzima adenilatociclase, gerando a redução dos níveis de AMP cíclico e a inibição de canais de cálcio sendo que esses canais apresentam vínculo direto com a contração muscular. A ativação dos receptores CB1 bloqueia a liberação de outros neurotransmissores, inibitórios ou excitatórios, como o ácido gama aminobutírico (GABA) e o glutamato. Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são denominados endocanabinoides (2-AG e AEA citados anteriormente por exemplo) e desempenham papel importante na modulação de neurotransmissão, especialmente como transmissores retrógrados na maioria dos processos fisiológicos, incluindo a dor, a cognição, a regulação do sistema endócrino, da

função metabólica, resposta emocional e processos motivacionais.

Os principais agonistas, ou seja, estimulantes endógenos dos receptores endocanabinoides são os derivados do ácido araquidônico, constituídos de natureza lipídica assim como os canabinoides presentes na Cannabis sativa. Os endocanabinoides não são sintetizados nas terminações pré-sinápticas ou armazenados em vesículas como os neurotransmissores clássicos. Sua produção ocorre no corpo e dendritos dos neurônios em resposta ao influxo de cálcio induzido por glutamato ou GABA, que promove a ativação de fosfolipases que convertem os fosfolipídios em endocanabinoides. São liberados instantaneamente após atividade sináptica excitatória e ativam consecutivamente os receptores endocanabinoides pré-sinápticos. Por consequência, a adenilato ciclase é inibida e os canais de potássio são abertos, promovendo assim, a redução da transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, levando à diminuição da liberação de neurotransmissores.

Os endocanabinoides interferem na transferência das informações dos terminais pré e pós-sinápticos como mensageiros sinápticos retrógrados, atuando como neurotransmissores atípicos em contraposição aos neurotransmissores clássicos. A ação é finalizada com a captação dos endocanabinoides nos terminais pré-sinápticos. A ativação dos receptores endocanabinoides promove a alteração de vários neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, a dopamina, o GABA, o glutamato, a

serotonina, a noradrenalina e opioides endógenos, em condições fisiológicas normais⁵.

A descoberta do sistema endocanabinoide forneceu novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador que pode proporcionar melhores opções de tratamento para uma grande variedade de distúrbios neurológicos, por participar de diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos. A neuromodulação abrange apenas um aspecto dos mecanismos que determinam as propriedades terapêuticas dos canabinoides. No entanto, como ainda não corresponde ao foco de muitas pesquisas clínicas, poucas informações confiáveis podem ser absorvidas sobre o mecanismo de ação mais plenamente compreendido⁴.

Sobre o mecanismo de ação do canabidiol, tanto a anandamida quanto o THC são agonistas parciais do receptor CB1, ou seja, induzem uma resposta mais fraca do que o agonista, ou seja, estimulante total. Por outro lado, o CBD apresenta baixa afinidade pelo CB1, atuando como agonista inverso no receptor CB2. Apesar do mecanismo de ação do CBD não estar completamente esclarecido, é provável que ele interaja com receptores específicos.

O CBD possui a habilidade de facilitar a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio da recaptção ou hidrólise enzimática da anandamida (AEA). Todavia, apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2 o que reforça a hipótese de que essa substância possui receptores específicos para ela. Porém, sugere-se que a capacidade do

CBD de ampliar a biodisponibilidade da AEA esteja relacionada com sua ação antipsicótica. Além disso, o CBD apresenta caráter agonístico nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, envolvidos na modulação da ansiedade e da depressão, o que parece justificar suas propriedades ansiolíticas. Entretanto, os efeitos antieméticos manifestados pelo CBD, provavelmente estão relacionados com a habilidade do canabinoide em modular a transmissão serotoninérgica.

O CBD é capaz de ativar os receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1) que são canais iônicos que integram vários estímulos nociceptivos, incluindo a dor e reflexos protetores, o que representa implicações importantes na elucidação dos efeitos do CBD no alívio da dor e como anti-inflamatório. No sistema nervoso central, o TRPV1 localiza-se nos terminais pós-sinápticos e é ativado pela anandamida. As propriedades anti-inflamatórias do CBD também podem ser explicadas pela inibição da isoforma induzível do óxido nítrico-sintase sendo essa estrutura responsável pelo estresse oxidativo quando se encontra em excesso⁶.

Apesar do reconhecido potencial farmacológico, o local preciso em que o CBD exerce seus efeitos neuro-inflamatórios ainda não chegou a ser inteiramente esclarecido. Além disso, tanto o CBD quanto o Δ -THC apresentam propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, e atuam inibindo a excitotoxicidade mediada por NMDA (Nmetil-D-aspartato) em situações de doenças neurodegenerativas⁴.

A administração aguda de CBD, por múltiplas vias, não produziu efeitos tóxicos significativos em humanos; e a administração crônica por um mês em voluntários saudáveis (doses diárias entre 10 e 400mg), não causou nenhuma alteração em exames neurológicos, psiquiátricos ou clínicos. Embora seja consistente o relato da existência de efeitos adversos menores em alguns estudos, como exemplo a inibição do metabolismo hepático da droga, em visão geral, os dados clínicos disponíveis sugerem que há segurança na administração do CBD em uma ampla faixa de dosagem, em conformidade com os resultados de ensaios clínicos com modelos animais.

A problemática em questão é a de que todos esses mecanismos de ação dos canabinoides, em especial do canabidiol, estão em constante atualização devido às pesquisas internacionais que ocorrem acerca do tema. Os benefícios desse projeto são o de elucidar de forma mais simples e acessível o pensamento mais recente acerca da ação do canabidiol em doenças neurológicas e o de divulgar cientificamente informações mais consistentes a respeito desse tema.

MÉTODOS

Foi feita uma revisão de literatura por meio de buscas na base de dados *PubMed* com o uso das seguintes palavras-chave: "canabidiol", "neurological diseases", "CBD" e "neurological disorder". Foi abordado o período de 2018 a 2022. Foram analisados 12 artigos. Não foram utilizadas

outras bases de dados devido à escassez de trabalhos encontrados em outras plataformas. Por exemplo, na base de dados *Scielo*, foi encontrado apenas um trabalho sobre o tema em questão na ocasião em que foram feitas as pesquisas com as palavras-chave mencionadas.

No que se refere aos critérios de inclusão, foram levados em consideração todos os trabalhos que tratassem da ação do canabidiol em doenças neurológicas de uma forma geral e que tivessem dados aproveitáveis como estudos caso-controle, trabalhos randomizados. Como critérios de exclusão, foram excluídos todos os estudos que focassem em doenças não neurológicas como tipos de câncer, e foram desconsiderados trabalhos muito específicos que focassem em apenas um tipo de doença, como só epilepsia por exemplo, com uma amostra muito específica, só crianças do sexo feminino por exemplificação.

RESULTADOS

Os resultados das análises dos 12 artigos⁷⁻¹⁸ seguem no Quadro 1.

DISCUSSÃO

O uso do canabidiol na Medicina tem ocorrido com certa polêmica em virtude de suas conexões indiretas com as questões sociais relativas do uso de drogas ilícitas. Por outro lado, os resultados positivos observados em certos quadros clínicos têm demandado pesquisas.

Quadro 1. Características dos artigos incluídos.

Artigo	Doença(s) estudada(s)	nº pacientes	resultados	como usou o canabidiol	conclusões
7	convulsões associadas aos seguintes quadros: Síndrome de Dravet, síndrome de Lennox Gastaut, complexo de esclerose tuberosa e condições genéticas	889	pode resultar em uma redução significativa na frequência de convulsões	adição de extrato de óleo de cannabis enriquecido com canabidiol nos medicamentos	uma solução oral de canabidiol altamente purificada mostrou eficácia e segurança na Síndrome de Dravet, síndrome de Lennox Gastaut, complexo de esclerose tuberosa e outras epilepsias resistentes a medicamentos
8	convulsões e epilepsia: síndrome de dravet (epilepsia mioclônica grave da infância), síndrome de doose (epilepsia mioclônica astática), espasmos infantis, síndrome de lennox-gastaut, síndrome de west, síndrome de ohtahara e epilepsia generalizada idiopática	75	eficácia na redução de convulsões em pacientes com epilepsia refratária. no entanto, um relato de caso recente usando extrato de planta inteira de óleo de canabidiol falhou em mostrar efeitos benéficos em um paciente com estado de mal epiléptico super refratário	extratos orais de cannabis enriquecidos com canabidiol	os mecanismos subjacentes pelos quais o CBD restringe as alterações epileptogênicas precisam ser investigados com mais detalhes
9	demência, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Huntington, esquizofrenia, transtorno de ansiedade social, depressão, transtorno por uso de tabaco e dor neuropática	2565	Os resultados mostraram que a diferença na redução média da Escala de Ashworth não foi significativa para nenhum tratamento ativo versus placebo. Vários desfechos secundários foram avaliados (Mesa). Os únicos resultados com significância estatística foram as medidas relatadas pelo paciente de espasticidade, dor, sono e espasmos. Este estudo sugeriu que alguns benefícios relatados podem ser observados após 15 semanas de terapia, lembrando que esses dados eram subjetivos	extrato oral, vaporizada ou fumada, intravenosa e sublingual	Parece haver evidências mais fortes para o uso de Medical Marijuana em pacientes com EM e em pacientes com dor neuropática; existe evidência moderada para apoiar pesquisas adicionais em transtorno de ansiedade social, esquizofrenia, DP e transtorno por uso de tabaco; a evidência é limitada para uso em pacientes com demência, doença de Huntington, depressão e anorexia.
10	Epilepsia, Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut	570	propriedades anticonvulsivantes e não produz efeitos colaterais eufóricos ou intrusivos	via oral, solução oral de CBD	as evidências existentes podem fornecer suporte preliminar para pesquisas adicionais
11	esclerose múltipla	276	≥30% de melhora do nrs (<i>numerical rating scale</i>)	spray oral de canabinoide	relataram um efeito sintomático clinicamente relevante e continuaram o tratamento após 12 semanas

Quadro 1. Características dos artigos incluídos.

Artigo	Doença(s) estudada(s)	nº pacientes	resultados	como usou o canabidiol	conclusões
12	depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, síndrome de tic/Tourette	1621	A maioria dos estudos revisados mostrou melhora nos sintomas associados aos canabinoides, mas essas associações não alcançaram significância estatística em todos os estudos.	vaporizado, fumado, via oral(ingestão), <i>spray</i> mucoso via oral, intravenoso	são necessários mais estudos, com menos viés e com níveis mais altos de evidência científica.
13	tratamento da dor, epilepsia e doenças neurodegenerativas	820	evidências claras e suficientes de que a ação do canabidiol tem potencial terapêutico favorável à diminuição dos sintomas secundários relacionados à doenças neurodegenerativas	fumado, endovenoso	o canabidiol é uma alternativa potencial para o tratamento de epilepsia, câncer, náusea e doenças neurodegenerativas
14	epilepsia, Esclerose Múltipla e doença de Alzheimer	2500	futuras pesquisas científicas básicas e ensaios clínicos multicêntricos planejados e controlados por placebo devem fornecer informações sobre a função dos canabinoides e os potenciais efeitos neuroprotetores do sistema endocanabinoide que são ainda desconhecidos	fumado	o artigo conclui que existem evidências suficientes para o uso terapêutico do canabidiol
15	epilepsia	119	os estudos apontam para efeitos terapêuticos consistentes para a amenização de quadros de epilepsia fornecedor neuroproteção	sublingual, oromucosal e spray oral e endovenoso	apesar dos resultados, conhece-se pouco dos efeitos do canabidiol no ser humano e do sistema endocanabinoide, logo é uma via insegura de tratamento
16	Esclerose Múltipla	6	THC: <i>spray</i> oral CBD reduziu a gravidade da espasticidade da em todos os pacientes, conforme indicado por 20-56% de melhora da linha de base nos escores de espasticidade 0-10 nrs.	spray oromucosal	em resumo, os resultados desta série de casos mostram que o spray oromucosal THC: CBD usado como terapia complementar aos agentes anti espasticidade convencionais melhorou consistentemente a gravidade da espasticidade medida com a espasticidade 0-10 nrs
17	doença de Parkinson	58	permanecem incógnitas sobre dosagens e mecanismos de ação. no entanto, afirma-se o papel essencial do CBD como antioxidante e anti-inflamatório, pois esses processos são importantes na patogênese da doença de Parkinson	maconha fumada com altos níveis de THC, uso em pó	Apresenta utilidade clínica no tratamento da doença de Parkinson mas ainda são necessários mais estudos.

Quadro 1. Características dos artigos incluídos.

Artigo	Doença(s) estudada(s)	nº pacientes	resultados	como usou o canabidiol	conclusões
18	doença de Parkinson	12	a melhora sintomática, observada em nosso estudo, pode ser atribuída ao início do tratamento logo após o início do quadro, enquanto os estudos clínicos atuais administraram CBD após o diagnóstico definido	injeção intraperitoneal	efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e sintomáticos do tratamento com cbd em um modelo animal de DP, potencialmente através da ativação da via astrocitária trpv1-cntf.

Dos trabalhos observados, doze⁷⁻¹⁸ justificaram a superação dos benefícios em relação aos riscos, pelo fato de que o canabidiol apresenta um adequado perfil de segurança e tolerância em modelos de testagem em animais e em ensaios clínicos. Apesar de existirem evidências consistentes sobre isso, ocorreu um aumento de risco de efeitos adversos (EA) nos pacientes humanos a curto prazo que incluem: desorientação, fadiga, náuseas, vômitos, perda de equilíbrio e alucinação em 2 artigos^{19,20}.

Tais consequências não anulam o fato de existirem informações suficientes sobre o canabidiol como anticonvulsivante adequado para a terapêutica de patologias como Síndrome de Dravet. Porém esse desdobramento benéfico não se repete para tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção, Hiperatividade e Demência

Por outro lado, os trabalhos selecionados podem apresentar certo viés aparentemente por conta de linguagem empregada a partir de dados subjetivos. Consideramos que

esse questionamento pode ser explicitado por novos trabalhos. Há autores que inclusive consideram a ver certa parcialidade nos resultados associada à aspectos socioculturais ligados a fatores estigmatizantes em relação a drogas²¹.

Convém referenciar os aspectos neuroprotetores do canabidiol, dificultando processos degenerativos através do alongamento, por exemplo, das neurites e formação de vesículas sinápticas, diminuindo o risco de agravamento de doenças como a Doença de Parkinson²¹. Ainda, os papéis e os mecanismos do CBD em muitos transtornos neuropsiquiátricos não são ainda bem conhecidos. Portanto, estudos mais aprofundados sobre as respostas à administração do CBD são necessários para melhor compreender a gênese e progressão das doenças neuropsiquiátricas²².

Noções mais claras sobre a potencial eficácia, benefício e efeitos adversos do uso do canabidiol em doenças neurológicas são necessárias. Pesquisas adicionais devem ser realizadas para ajudar a abordar os usos potenciais e a segurança dos canabinoides no tratamento de doenças neurológicas²³.

O pensamento recente acerca da terapêutica com canabidiol em doenças neurológicas não é algo consensual dentro da comunidade científica. Apesar disso, o uso de alguns medicamentos que contém o canabidiol já foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)²⁴ como se vê, por exemplo, na Resolução Nº

1.525, de 14 de abril de 2021 publicado no Diário Oficial da União²⁵ que tratou dos registros de medicamentos à base de canabidiol e do THC (tetrahydrocannabinol). Além disso, é dever do médico informar o paciente a respeito da composição desses fármacos²⁴. Nesse sentido, o paciente tem o poder de decidir se irá ou não adotar o tratamento comprando as medicações. Existem poucas informações ao público do canabidiol como medicamento. Nesse aspecto, é importante que exista um esforço tanto dos pacientes quanto das instituições de divulgação científica, de transparência de informação²⁵.

Na maioria das pesquisas a presença de ressalvas quanto ao uso do canabidiol principalmente no que tange aos seus riscos que, dependendo da condição de saúde dos pacientes, podem até mesmo superar os benefícios e agravar quadros neuropatológicos devido aos efeitos adversos que podem comprometer a qualidade de vida²⁶.

Vale ressaltar que a terapêutica com canabidiol não é a única para lidar com esses quadros. É complexa a comparação entre outras variadas terapêuticas e o uso de canabidiol, de modo que mais pesquisas são necessárias nesse sentido²⁷.

CONCLUSÃO

A partir dos dados observados, o uso do canabidiol em quadros neurológicos tem efeito benéfico, podendo haver efeitos colaterais, como em outras medicações. Sua liberação e uso pela comunidade médica tem sido

incrementada. No entanto, falta maior comunicação à sociedade em geral, haja vista correlações feitas com questões de natureza social, legal e moral.

Não há grande quantidade de publicações a respeito do canabidiol. Ainda mais pesquisas precisam ser feitas para melhor esclarecimento das ações e efeitos dessa medicação, embora já se tenha quantidade razoável de dados.

REFERÊNCIAS

- 1.Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatria* 2010;32(supl 1):556-66. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462010000500009>
- 2.Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, *et al.* From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol* 2020;11:124. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>
- 3.Shohami E, Cohen-Yeshurun A, Magid L, Algali M, Mechoulam R. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Brit J Pharmacol* 2011;163:1402-10. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01343.x>
- 4.Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev Virtual Quím* 2017;9:786-814. <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>
- 5.Saleem S, Anwar A. Cannabidiol: a hope to treat non-motor symptoms of Parkinson's disease patients. *Eur Arc Psychiatr Clin Neurosci* 2019;270:135. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01023-y>
- 6.Sekar K, Pack A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-234. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>
- 7.Chayasirisobhon S. The Role of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Perman J* 2021;25:20.156. <https://doi.org/10.7812/TPP/20.156>
- 8.Upadhyia D, Castro OW, Upadhyia R, Shetty AK. Prospects of Cannabidiol for Easing Status Epilepticus-Induced Epileptogenesis and Related Comorbidities. *Mol Neurobiol* 2018;55:6956-64. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0898-y>
- 9.Lattanzi S, Trinkka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, *et al.* Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* 2021;35:265-81. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>

- 10.Noel C. Evidence for the use of “medical marijuana” in psychiatric and neurologic disorders. *Mental Health Clinician* 2017;7:29-38. <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.029>
- 11.D’hooghe M, Willekens B, Delvaux V, D’haeseleer M, Guillaume D, Laureys G, *et al.* Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. *BMC Neurol* 2021;21:227. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02246-0>
- 12.Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, *et al.* Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatr* 2019;6:995-1010. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8)
- 13.Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol* 2019;1162:151-65. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
- 14.Navarrete C, García-Martín A, Rolland A, DeMesa J, Muñoz E. Cannabidiol and Other Cannabinoids in Demyelinating Diseases. *Inter J Mol Sci* 2021;22:2992. <https://doi.org/10.3390/ijms22062992>
- 15.Vega-Garcia A, Feria-Romero I, García-Juárez A, Munguía-Madera AC, Montes-Aparicio AV, Zequeida-Muñoz E, *et al.* Cannabinoids: A New Perspective on Epileptogenesis and Seizure Treatment in Early Life in Basic and Clinical Studies. *Front Behav Neurosci* 2020;14:610484. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.610484>
- 16.Flachenecker P, Saccà F, Vila C. Variability of Multiple Sclerosis Spasticity Symptoms in Response to THC: CBD Oromucosal Spray: Tracking Cases through Clinical Scales and Video Recordings. *Case Rep Neurol* 2018;10:169-76. <https://doi.org/10.1159/000490376>
- 17.Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson’s Disease. *Front Pharmacol* 2020;11:595635. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595635>
- 18.Giuliano C, Francavilla M, Ongari G, Petese A, Ghezzi C, Rossini N, *et al.* Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson’s Disease. *Inter J Mol Sci* 2021;22:8920. <https://doi.org/10.3390/ijms22168920>
- 19.Xue B, Zhang X, Wang Y. Bench to bedside: Multiple facets of cannabidiol control in epilepsy. *Neurochem Inter* 2020;141:104898. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104898>
- 20.Anderson CL, Carney PR. Cannabidiol – A new fixture in childhood neurology. *Curr Opin Pharmacol* 2021;61:142-6. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.10.002>
- 21.Oliveira EMN. Doenças Neurodegenerativas: Doença de Parkinson e Síndrome de Prader-Willi. *Psicologia* 2013;1-8. <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0789.pdf>
- 22.Stevie SM. Doenças Priônicas: informações para o cidadão e profissionais de saúde. Informações para o cidadão e profissionais de saúde (endereço na Internet). Prefeitura da Cidade de São Paulo 2012

(acessado em 11/04/2021). Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agrivos/index.php?p=261951

23. Patel A. Cannabinoids in Neurologic Illnesses. *Neurol Clin* 2021;39:231-41. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.09.012>

24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa aprova dois novos produtos à base de Cannabis (endereço na internet). Ministério da Saúde, 2021 (Acessado em: 22/04/2022). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-registra-dois-novos-produtos-a-base-de-cannabis>

25. Brasil. Resolução RE Nº 1.525, de 14 de abril de 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-1.525-de-14-de-abril-de-2021-314288219>

26. Ozarowski M, Karpinski TM, Zielinska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *Inter J Mol Sci* 2021;22:4294. <https://doi.org/10.3390/ijms22094294>

27. Silvestro S, Schepici G, Bramanti P, Mazzon E. Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. *Molecules* 2020;25:5186. <https://doi.org/10.3390/molecules25215186>