



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**THIAGO DINIZ CORRÊA**

**UTILIZAÇÃO DOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA  
EM PACIENTES REFRACTÁRIOS**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao UniCeub como requisito parcial para Conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Prof. Bruno Silva Milagres

Brasília

2016

# UTILIZAÇÃO DOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA EM PACIENTES REFRACTÁRIOS

Thiago Diniz Corrêa<sup>1</sup>  
Bruno Silva Milagres<sup>2</sup>

## Resumo

A epilepsia é uma doença que afeta cerca 2-3% da população, onde um terço desses pacientes, são considerados refratários aos medicamentos disponíveis no mercado. O uso medicinal dos fitocannabinóides da planta do gênero *Cannabis*, é conhecido há anos, porém sua proibição desmotivou estudos e publicações que comprovassem sua eficácia. Após a liberação em alguns países, a contribuição farmacológica e dos avanços na área de biologia molecular, colaborou na identificação de um sistema chamado sistema endocanabinóide. Este está ligado diretamente na modulação das crises convulsivas. O uso de fitocannabinóides como THC e CBD, ficou mundialmente popular em casos altamente refratários como o de Charlotte, transmitido pela CNN no documentário “Weed” e, o caso de Anny Fischer no documentário brasileiro “Illegal”.

**Palavras-chave:** “cannabis”, “canabinóides”, “epilepsia”, “sistema endocanabinóide”, “epilepsia refratária”.

# UTILIZAÇÃO DOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA EM PACIENTES REFRACTÁRIOS

## Abstract

Epilepsy is a disease that affects about 2-3% of the population, where one-third of these patients are considered to be refractory to the drugs available in the market. The medicinal use of plant phytocannabinoids of the genus *Cannabis* has been known for years, but its ban has discouraged studies and publications proving its effectiveness. After the release in some countries, the pharmacological contribution and advances in the area of molecular biology, collaborated in the identification of a system called endocannabinoid system. This is directly linked to the modulation of seizures. The use of phytocannabinoids, such as THC and CBD, became world-famous in highly refractory cases such as Charlotte's broadcast on CNN in the documentary "Weed" and Anny Fischer's case in the Brazilian documentary "Illegal."

**Keywords:** “Cannabis”, “epilepsy”, “cannabinoids”, “endocannabinoid system”, “refractory epilepsy”.

---

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

<sup>2</sup> Doutor em Biologia Celular e Molecular – UFOP, Egresso do EPISUS, consultor da OPAS –Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB do Ministério da Saúde e professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

## 1. Introdução

O uso de ervas medicinais no tratamento de diversas doenças, é conhecido mundialmente por milhares de anos. Entretanto, a pertencente do gênero *Cannabis*, representa uma das plantas mais antigas que o homem já cultivou, há mais ou menos 5.000 anos antes de Cristo até os dias de hoje, de forma medicinal e recreativa. Há três espécies de relevância, a *Cannabis sativa*, *Cannabis Indica* e *Cannabis Ruderalis*, espécies as quais disponibilizam na superfície de suas flores, das plantas fêmeas, os cristais ou tricomas, compostos por moléculas chamadas canabinóides, representados na figura 1, que são de imenso valor terapêutico. Assim como terpenos, que são moléculas responsáveis pelo odor da planta (BEM-AMAR; LEONARD, 2002). Tal valor terapêutico foi comprovado na metade do século XIX por Willian O'Shaughnesy, sendo de utilidade em casos de espasmos musculares, convulsões, náuseas e estimuladores de apetite além de potencial de sedação e analgesia (ZUARDI, 2006).

**Figura 1.** Foto com macro dos fitocannabinóides em uma planta fêmea.



O fato de agir beneficemente no quadro de crises convulsivas permitiu aos médicos uma saída para o tratamento de epilepsia em pacientes refratários. Essa doença afeta cerca de 2-3% da população e é caracterizada por repentinos ataques convulsivos. Os tratamentos

disponibilizados abrangem 25 drogas aproximadamente, sendo que um terço dos pacientes são refratários, ou seja, resistente a todos esses medicamentos. A *International League against Epilepsy* (ILAE) define o quadro de refratariedade como “falha na escolha de drogas ou terapias para atingir o controle das crises convulsivas”. Muitas publicações sobre a eficácia do uso dos canabinóides na epilepsia ocorreram no início do século XX, e isto contribuiu para que muitas pessoas buscassem este tipo de tratamento (POHMANN-EDEN; WEAVER, 2013).

Em muitos países este tratamento é permitido e mesmo assim muitas famílias não recorrem aos canabinóides devido ao preconceito e à falta de informação. Este fato se estende para o Brasil e outros países, onde muitas famílias comuns, contrariam as autoridades federais e buscam seus direitos fundamentais de cuidar da saúde. Fato que permanece ignorado pelas autoridades e por parte dos conselhos médicos (MALCHER-LOPES, 2014).

Frente a essa situação de ilegalidade, as autoridades brasileiras reavaliaram suas decisões e a ANVISA disponibilizou uma resolução permitindo a importação de produtos à base de canabinóides CBD e THC, melhor detalhada nos parágrafos do Artigo 2º na RDC 17 de 6 de maio de 2015 (ANVISA, 2015).

O objetivo deste trabalho é identificar as principais características da epilepsia, apresentar brevemente o sistema endocanabinóide e relatar os principais casos onde o uso dos canabinóides foi positivo em pacientes refratários.

## **2. Metodologia**

O presente trabalho analisa o uso dos canabinóides no tratamento de epilepsia em pacientes refratários que apresentaram resultados positivos. Trata-se de uma revisão narrativa onde o uso deste medicamento traz benefícios e qualidade de vida para os pacientes considerados refratários aos medicamentos disponíveis no mercado. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de consulta em bases de dados de relevância de conhecimento em saúde: PubMed (US National library of medicine), EBSCO (Elton B. Stephens Company) e Google Academics com as mesmas palavras chave “*cannabis*”, “canabinóides”, “sistema endocanabinóide”, “epilepsia”, “epilepsia refratária” e esses mesmos termos em inglês. Foram utilizados artigos em inglês e português.

## **3. Desenvolvimento**

### **3.1 Epilepsia e suas principais características.**

Na antiguidade, a epilepsia era confundida com condições espirituais malignas cujo diagnóstico estava associado a forças ou energias sobrenaturais. Porém, haviam registros médicos e relatos como o de Hipócrates, afirmando que a epilepsia era de natureza patológica e tinha origem no encéfalo (ENGEL, 1995). Entretanto, nos dias de hoje, a epilepsia é considerada uma desordem neurológica severa caracterizada por uma constante e repentina ocorrência de convulsões, sendo desenvolvida geralmente, após lesões, infecções cerebrais, tumores, hipóxia, acidente vascular encefálico, entre outros (DICHTER, 2009).

A epilepsia ocorre de forma espontânea decorrentes de uma atividade neuronal excessiva, gerando uma convulsão. Tal qual pode se manifestar em pessoas que não foram diagnosticadas epiléticas ou nunca tiveram este sintoma. A atividade excessiva dos neurônios é considerada atividade epileptiforme, resultante de defeitos nos mecanismos de regulação sináptica. Mecanismos auto regulatórios ou de equilíbrio das vias sinápticas excitatórias e inibitórias. Portanto se não houver ação destes mecanismos, haverá sincronização de um fluxo intenso, resultando em uma convulsão (FISHER et al., 2005; ERICKSON et al., 2006; MUNOZ-YUNTA, 2008).

As crises convulsivas são caracterizadas por uma rápida mudança de comportamento podendo durar de segundos a minutos, devido a alterações encefálicas que resultam em hiperexcitabilidade e hypersincronismo da atividade neural, podendo ocorrer em mais de 30 tipos diferentes, dependendo da região envolvida. O diagnóstico clínico requer pelo menos histórico de uma crise, alteração contínua no EEG e o quadro clínico associado às condições neurobiológicas, social e cognitiva características da doença (ENGEL, 1995). O quadro 1 apresenta a classificação das crises convulsivas de acordo com *Internation League Against Epilepsy* (ILAE).

**Quadro 1.** Classificação das crises convulsivas.

1. Crises Parciais ou Focais
1.1 Crises parciais simples
1.2 Crises parciais complexas
1.3 Crises parciais secundariamente generalizadas
2. Crises Generalizadas
2.1 Ausência: simples e complexa;
2.2 Mioclônica: contração muscular podendo afetar a face, as

extremidades ou o tronco;

2.3 Clônica: mioclonias com intervalos regulares afetando os mesmos grupos musculares

2.4 Tônica: contração durando de segundos a minutos comprometendo a musculatura de membros e axial;

2.5 Tônico-Clônica: contração tônica simétrica bilateral e contração clônica dos membros, associada a fenômenos autonômicos;

3. Sem Classificação.

(modificado de BERG et al., 2010)

As crises convulsivas parciais, são as que apresentam apenas uma porção definida do encéfalo afetado e são divididas em simples e complexas, se houver perda da consciência. As crises parciais ou focais se desenvolvem e podem se tornar generalizadas. Porém, ao se tornar generalizada, estas acometem extensas áreas do encéfalo, podendo ou não haver manifestação motora. Ainda assim, pode se manifestar através de “crises” de ausência, onde se observa perda da consciência sem atividade motora, apenas parcialmente (ausência simples) ou automatismo (ausência complexa) (ENGEL, 1995; TAYLOR et al., 1984).

Apesar dos avanços científicos e tecnologia de hoje em dia, ainda há necessidade de estudo sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos no início e término das crises convulsivas e o impacto sobre a progressão da doença. Porém, as principais diretrizes que apontam com exatidão sobre tais mecanismos giram em torno de: mecanismos sinápticos e não-sinápticos (BERTRAM, 2007).

Os mecanismos sinápticos, envolvem o equilíbrio entre a atividade neuronal excitatória, glutamatérgica, e a atividade inibitória GABAérgica, ativação dos receptores para glutamato e alteração do potencial pós-sináptico. Os mecanismos não sinápticos, envolvem o aumento de potássio (K<sup>+</sup>) na região do hipocampo. Os neurônios são conectados entre si como circuitos, estimulados com impulsos tanto excitatórios quanto inibitórios, porém se a estimulação excitatória não for compensada pela via inibitória, ou por mecanismos auto regulatório das vias excitatórias, resultará uma hiperexcitabilidade e hipersincronismo, ocorrendo assim a convulsão (MUNHOZ-YUNTA et al., 2008).

Com isso, descobriu-se que durante a atividade neuronal excessiva, são produzidas moléculas chamados de endocanabinóides, para ativar receptores classificados como tipo

CB1 em circuitos excitatórios, e diminuir a excitabilidade. Muito se discute sobre a origem da epilepsia, porém já são determinados alguns defeitos genéticos que podem estar relacionados direta ou indiretamente na regulação, sinalização ou organização dos circuitos neuronais. Os genes mais conhecidos são os codificadores de receptores GABA, tais como: ARX (Síndrome de West), SCN1A (Síndrome de Dravet), MECP2 (Síndrome de Rett) e Síndrome do CDKL5 (BACON et al., 2012; MUNOZ-YUNTA et al., 2008).

### **3.2 Os Canabinóides, Sistema Endocanabinóide e sua influência nas crises convulsivas**

Em 1964, o grupo de Raphael Mechoulam conseguiu descrever a estrutura molecular do principal composto ativo da planta *Cannabis*, o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Porém o estudo pioneiro para o mundo ocidental sobre este assunto, foi publicado em 1843 pelo médico irlandês William Brook O'Shaughnessy. Após essa descoberta, foi possível a identificação, isolamento e estruturação química completa dos componentes de maior valor da planta *Cannabis*. Com isso, foram identificados mais de 60 compostos como: canabidiol (CBD), canabinol e canabicromeno, chamados canabinóides ou fitocanabinóides (WHITEBREAD, 1970; DI MARZO, 2006).

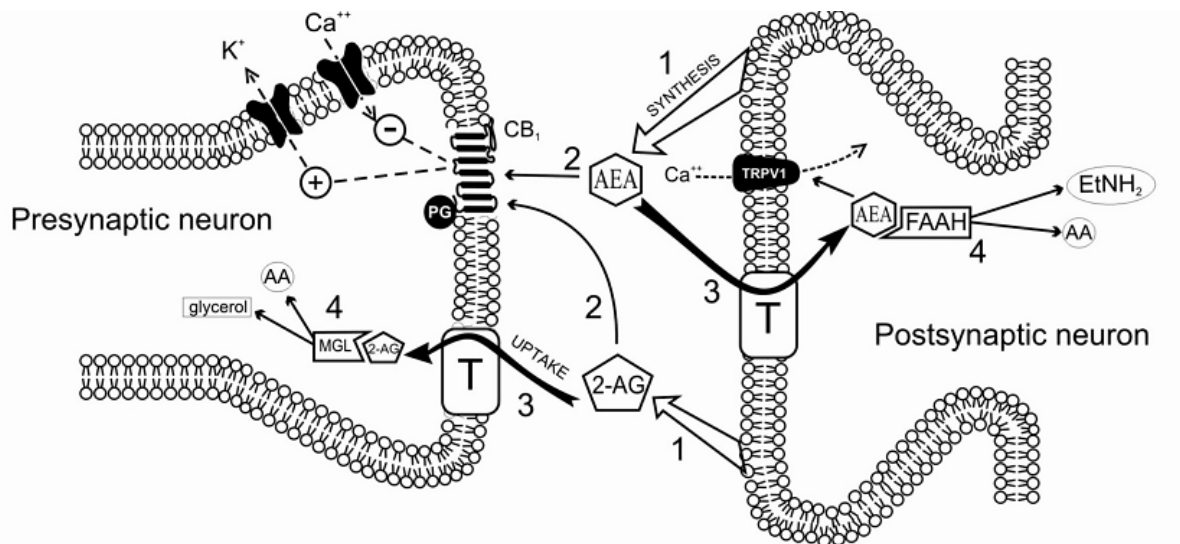
A identificação dos canabinóides foi uma grande descoberta, porém não se conhecia seu mecanismo de ação. Entretanto, Raphael Mechoulam e seus colegas conseguiram identificar, isolar e caracterizar sítios específicos de ligação no cérebro dos mamíferos. A contribuição farmacológica e dos avanços na área de biologia molecular, colaborou na identificação dos sítios de ligação endógena dos canabinóides. Finalmente, na década de 90, durante um estudo, utilizando um canabinóide sintético ([ $^3$ H]CP-55940) foi identificado e clonado o primeiro receptor de canabinóides, o CB1, fortemente expressado no sistema nervoso central e, outro receptor, denominado CB2, altamente expressado em células do sistema imune (DEVANE et al., 1988; MATSUDA et al., 1990; HOWLETT, 2002).

Os receptores CB1 estão localizados principalmente nas sinapses de circuito excitatórios glutamatérgicos e inibitórios GABAérgicos. A ativação deste receptor resulta na supressão da atividade neuronal destes circuitos e inibição dos neurotransmissores ativadores dessas vias. O  $\Delta^9$  THC afeta o organismo com efeitos descritos como diminuição no controle motor, analgesia, hipotermia, dependendo da dose administrada e, essas descrições se assemelham a distribuição dos receptores do tipo CB1 (HOWLETT et al., 2004; PACHER et al., 2006).

Após todas as grandes descobertas, ainda se questionava sobre um agonista endógeno de CB1, ou seja, um endocanabinóide. Porém em 1992, foram identificadas as primeiras substâncias que cumpriam esta função, a anandamida (AEA) e o 2-aracdonoil-glicerol (2-AG). A anandamida se comporta de forma semelhante ao  $\Delta^9$ -THC consolidando assim a ideia de um agonista endógeno. O 2-AG possui afinidade aos dois tipos de receptores, porém menos afinidade por CB1 comparando-se a anandamida (FRIDE; MECHOULAM, 1993).

A sintetização dos endocanabinóides não ocorre do terminal pré-sináptico ao pós-sinápticos como a sinalização de outros neurotransmissores. A síntese dos endocanabinóides são diferenciadas por ocorrerem de forma retrógrada, ou seja, ocorre do terminal pós-sináptico ao pré-sináptico, surgindo a partir da quebra de fosfolipídeos, sob demanda. Os endocanabinóides dispõe de um sistema de degradação e captação, realizados pelas enzimas FAAH (hidrolase de amida de ácidos graxo), que atua sobre a anandamida e MGL (monoacilglicerol lipase) que age sobre o 2-AG. Este sistema atuando em conjunto com os receptores CB1 e CB2, constituem o sistema endocanabinóide (BELTRAMO et al., 1997). A figura 2 ilustra a ação dos endocanabinóides nos terminais sinápticos:

**Figura 2.** Representação da ação dos endocanabinóides.



(SAITO et al., 2010)

Os canabinóides mais utilizados no tratamento de epilepsia, principalmente nos pacientes que apresentam quadros refratários aos medicamentos convencionais, são o THC e o CBD. O THC, por ser um agonista de CB1, atua como um importante modulador de convulsões, quando administrado em doses baixas, porém, este pode oferecer efeitos



ambíguos. Estes receptores se localizam em ambos os circuitos neuronais, tanto glutamatérgicos quanto GABAérgicos, portanto se a dosagem do THC for alta, resultará no agravamento ou surgimento de atividade epileptiforme (KARLER; TURKANIS, 1978; LUTZ, 2004).

Já o CBD possui baixa afinidade por ambos os receptores endocanabinóides, porém este atua na inibição da degradação e recaptação dos endocanabinóides, bloqueando as enzimas FAAH e MGL, causando acúmulo de anandamida e 2-AG nas sinapses e auxiliando na modulação das crises convulsivas. O CBD, quando administrado juntamente com THC, inibe seus efeitos psicomiméticos e ansiogênicos. Este acúmulo de anandamida ocorre apenas em circuitos ativados, ou seja, a anandamida não atua sobre os receptores CB1 dos neurônios GABAérgicos que não estejam ativados, desviando assim este efeito indireto causado pelo CBD em altas concentrações (LUTZ, 2004).

O CBD também evita a hiperativação em sinapses glutamatérgicas, onde os efeitos deste canabinóide causam inibição de degradação de anandamida (FAAH) e seu acúmulo. Este processo contribui para inibir a atividade desses circuitos. Já o THC, por ser um agonista de CB1, também localizados em neurônios GABAérgicos, contribui também para a inibição da via inibitória. Por este motivo, as altas dosagens de THC podem ser um risco, o que não é encontrado na administração do CBD (MALCHER-LOPES; BUZZI, 2009).

Após as grandes descobertas a respeito do sistema endocanabinóide, o uso terapêutico dos canabinóides nos casos de epilepsia e outras enfermidades cresceu muito, pois os resultados dos estudos eram bastante promissores, principalmente em casos refratários. Um estudo liderado por Carlini em 2005 e publicado na conferência “*Cannabinoids in medicine*” na Holanda, sobre o uso clínico do CBD. Porém, um ano antes do estudo ser publicada, outras crianças com síndromes que tinham quadros refratários foram admitidas no estudo. A conclusão geral que o grupo de Carlini obteve sobre este canabinóide é positivo pois não houve efeito colateral que necessitasse a interrupção do medicamento, apesar de as doses serem baixas, na maioria dos casos houve melhora significativa e, no geral, todas as crianças obtiveram redução dos espasmos (PELLICIA, 2005).

Outros trabalhos mostraram que o CBD não apresenta toxicidade para as células de humanos, e mesmo o uso crônico de dosagens de até 1500 mg por dia foram bem tolerados, não havendo alterações psicomotoras, somente foi evidenciado a ocorrência de sonolência. Efeitos psicológicos e ansiogênicos do THC, apesar de ser temporário, atinge apenas aos indivíduos sensíveis, correspondentes a 1% da população. Porém este efeito é bloqueado se houver balanço entre as concentrações de THC e CBD. Esta proporção entre os canabinóides,

está presente nos medicamentos utilizados nos casos de epilepsia refratária, os quais serviram de base para a disseminação desta possibilidade de tratamento (BERGAMASCHI et al., 2011; MAA; FIGI, 2014).

### **3.3 Os casos refratários de epilepsia onde o uso dos canabinóides foi positivo**

O primeiro trabalho utilizando a *Cannabis*, em 1843, que o mundo ocidental teve conhecimento, foi o estudo do médico O'Shaughnessy. A descrição do caso de uma garota com pouco mais de um mês de vida, que sofria de crises convulsivas severas e refratária a todos os tipos de tratamentos disponíveis. Foram utilizadas altas dosagens de CBD para que houvesse o efeito desejado. Este tratamento foi de aproximadamente um ano, porém não se sabe ao certo a duração. A menina foi descrita em ótimas condições de saúde, livre das crises convulsivas e também, livre dos tratamentos pesados (opióides, por exemplo) que estava recebendo anteriormente ao CBD, sem obtenção de sucesso. Este estudo foi tão impactante que a indústria farmacêutica do final do século XIX comercializavam tinturas a base de *Cannabis*. Porém, sua proibição contribuiu para a decadência dos estudos e o fim de sua comercialização, a qual não tinha fundamentação científica alguma que comprovasse qualquer problema em seu valor medicinal (KALANT, 2001; MALCHER-LOPES, 2007).

Já em 1974, no Brasil, o médico Elisaldo Carlini fez um estudo onde foi observado os efeitos da administração do CBD isolado. Os pacientes sofriam pelo menos uma crise convulsiva por semana, mesmo recebendo tratamento com anticonvulsivos convencionais. Dos oito pacientes participantes, apenas um não obteve melhora. Receberam doses de CBD puro por cerca de 4 meses. Dos outros sete pacientes, três tiveram redução das convulsões e quatro se apresentaram livre de convulsões (CUNHA et al., 1980).

Entretanto, o caso que ficou famoso internacionalmente, transmitido pela emissora CNN, foi o de Charlotte Figi, uma menina de apenas 5 anos que foi diagnosticada com síndrome de Dravet após a confirmação do gene SCN1A. Charlotte era uma criança normal e seus sintomas apareceram somente aos três anos, apresentando regressão de tudo que havia aprendido, causando imenso desespero familiar. Com esta idade, a garota sofria 50 ataques tônico-clônico por dia, totalizando em média 300 por semana, mesmo após experimentar cerca de doze drogas disponíveis no mercado para o tratamento de epilepsia. Sua melhora ocorreu após a administração de um óleo com alta concentração de CBD e baixa de THC. Este óleo foi utilizado via oral, com aumento das doses ao decorrer do tratamento, sempre mantendo os níveis baixos de THC, evitando os efeitos psicotrópicos. A melhora foi

progressiva e após vinte meses de tratamento, a menina se tornou livre de convulsões e melhora significativa de outros sintomas característicos da síndrome de Dravet. Para a confirmação de que o óleo ajudava no quadro, este foi suspenso e as convulsões retornaram com frequência diária de dez ataques, seu uso então foi retomado. Este e outros casos foram abordados no documentário de dois episódios, “Weed” e “Weed 2” (MAA; FIGI, 2014).

Uma outra pesquisa foi realizada devido ao sucesso do caso de Charlotte, muitas famílias que se deparavam com o mesmo problema com seus filhos, buscaram este tipo de tratamento imediatamente. Foram analisadas 19 crianças, todas portadoras de síndromes que tinham convulsões como uma das complicações e quadros altamente refratários. O estudo durou pouco mais de um ano e de forma geral, o CBD foi mais uma vez eficaz para 16 pacientes, os quais dois apresentaram abolição das convulsões, oito obtiveram redução maior que 80% e seis, 65% de redução. Algumas crianças apresentaram sonolência e fadiga, efeitos que são aceitáveis em comparação aos causados pelas drogas convencionais, como náuseas, vômito, stress e agressividade (PORTER; JACOBSON, 2013).

No cenário nacional, outro caso que ficou popularmente conhecido foi o de Anny Fischer, portadora da síndrome de CDKL5, transmitido através do documentário “Illegal”, realizado em Brasília. A família se encontrou impotente ao saber do quadro de farmacoresistência a todos os tratamentos disponíveis. Devido ao preconceito e falta de informação, os pais de Anny foram motivados pelo caso de Charlotte e só tentaram a possibilidade do uso do CBD, desafiando as autoridades, após ver sua filha à beira da morte devido à gravidade dos sintomas causados por esta síndrome e também devido à grande quantidade de medicamentos utilizados. As condições desta criança se assemelhavam as de Charlotte em alguns aspectos e houve significativa melhora em seu quadro clínico, na qualidade de vida e redução quase que completa das convulsões (MALCHER-LOPES, 2014).

#### **4. Considerações Finais**

Muitos casos como o de Anny e Charlotte são encontrados facilmente na internet. Casos que obtiveram sucesso e trouxeram esperança para o tratamento de pessoas que se encontravam impotentes, devido à inexistência de um medicamento eficaz para epilepsia e para as síndromes que tinham convulsões como uma de suas complicações. Mesmo após 200 anos do primeiro relato, as autoridades de saúde negligenciaram este medicamento e permaneceram inertes, não tendo base médico-científica alguma para a proibição do uso de extratos derivados da *Cannabis*.

Com a revelação do mecanismo de ação dos fitocanabinóides e do sistema endocanabinóide, muitas publicações tiveram relevância e muitos casos foram solucionados ou amenizados, casos refratários que a medicina convencional não conseguiu ou consegue resolver. Os efeitos colaterais da utilização dos canabinóides observados foram brandos se comparados com os remédios e tratamentos disponíveis no mercado, como: levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, valproato, clobazam, clonazepam, valium e dieta cetogênica. Remédios que apresentavam efeitos colaterais extremos e não surtiam algum benefício, muito pelo contrário, agravavam os casos. A relação entre o THC/CBD é de extrema importância a fim de evitar que as altas dosagens de THC agravem o quadro de epilepsia. Infelizmente estes tratamentos são caros e apenas pessoas que possuem boas condições financeiras podem optar por esta possibilidade.

Mesmo após a legalização medicinal e recreativa em muitos estados dos EUA, após a resolução da ANVISA no Brasil, e depois de todos os estudos disponíveis, as autoridades e as pessoas ainda atuam de forma preconceituosa devido aos conceitos apresentados durante a fase da proibição, influenciando diretamente nas suas decisões. Muitas famílias buscam qualquer solução para obter uma melhora na qualidade de vida e para esses, o preconceito e as autoridades legais não são obstáculos para a obtenção do medicamento e tratamento.

Apesar de muitos estudos feitos, ainda permanece dúvidas quanto ao mecanismo de ação completo dos canabinóides, incluindo seus sistemas de transporte e outros fatores continuam obscuros para a medicina. Deveria haver mais interesse e testes na área, permitindo um melhor conhecimento dos compostos e melhores perspectivas de tratamento. Os conceitos impostos na proibição que não dispõe de base científica alguma, não poderia ser um fator limitante já que estudos e casos demonstram eficácia e resultados positivos em muitos deles. Considerando que um terço dos pacientes portadores de epilepsia apresentam farmacoresistência a todos os remédios disponíveis, não há motivos que sustentem a negação desta forma de tratamento, principalmente nesses casos.

## 5. Referências Bibliográficas

BACON, C., RAPPOLD, G. The distinct and overlapping phenotypic spectra of FOXP1 and FOXP2 in cognitive disorders. **Human Genetics**, Berlim, v. 131, p. 1687-1698, nov. 2012.

BELTRAMO, M. et al. Functional role of high-affinity anandamidetransport, as revealed by selective inhibition. **Science**, New York, v. 277, p. 1094-1097, ago. 1997.

BERG, A. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, p. 676-685, abr. 2010.

BERGAMASCHI, M. et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 36, p. 1219-1226, mai. 2011.

CARLINI, E. The good and the bad effects of (-) trans-delta- 9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. **Toxicon**, New York, v. 44, p. 461-467, set. 2004.

DI MARZO, V. Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain. **Neuroscience**, Oxford, v. 139, p. 1405–1415, abr. 2006.

CUNHA J. et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, Basel, v. 21, p. 175-185, ago. 1980.

DEVANE, W. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular Pharmacology**, Bethesda, v. 34, p. 605-613, nov. 1988.

DICHTER, M. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 66, p. 443-447, abr. 2009.

ENGEL, J. Concepts of epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen v. 36, p. 23-29, jan. 1995.

ERICKSON, J. et al. Somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen v. 47, p. 202-206, jan. 2006.

FISHER, R. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, Copenhagen, v. 46, p. 470-472, abr. 2005.

FRIDE, E., MECHOULAM, R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist anandamide, a brain constituent. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 231, p. 313-314, fev. 1993.

HOWLETT, A. et al. International Union of Pharmacology, XXVII, Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological reviews**, Baltimore, v. 54, p. 161–202, jun. 2002.

HOWLETT, A. et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. **Neuropharmacology**, New York, v. 47, p. 345–358, jan. 2004.

KALANT, H. Medicinal use of cannabis: history and current status. **Pain Research and Management**, Oakville, v. 6, p. 80-91, jan. 2001.

KARLER, R., TURKANIS, S. Cannabis and epilepsy. **Advance in the Biosciences**, New York, v. 22, p. 619-641, jul. 1978.

LUTZ, B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. **Biochemical Pharmacology**, New York, v. 68, p. 1691-1698, nov. 2004.

MAA, E., FIGI, P. The case for medical marijuana in epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 55, p. 783-786, jun. 2014.

MALCHER, L. Canabinóides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de epilepsia e autismo. **Revista de Biologia**, São Paulo, v. 13, p. 43-59, nov. 2014.

MALCHER, L., BUZZI, M. Glucocorticoid-regulated crosstalk between arachidonic acid and endocannabinoid biochemical pathways coordinates cognitive, neuroimmune, and energy homeostasis-related adaptations to stress. **Vitamins and Hormones**, New York, v. 81, p. 263-313, jan. 2009.

MALCHER, L., RIBEIRO, S. **Maconha, cérebro e Saúde** (Rio de Janeiro - RJ, Vieira & Lent).

MATSUDA, L. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, p. 561–564, ago. 1990.

MUNOZ, Y. et al. Autism, epilepsy and genetics. **Revista de Neurologia**, Barcelona, v. 46, p. 71-77, jan. 2008.

PELLICIA, A. Treatment with cbd in oily solution of drug-resistant. Paediatric epilepsies. In: **International Association for Cannabis as Medicine 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine** (Leiden, The Netherlands, International Association for Cannabis as Medicine), p. 14, 2005.

POHLMANN, E., WEAVER, D. The puzzle(s) of pharmaco-resistant epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, p. 1-4, mai. 2013.

PORTER, B., JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy Behavior**, v. 29, p. 574-577, dez. 2013.

SAITO, V. et al. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 32, p. 7-14, mai. 2010.

TAYLOR, C., DUDEK, E. Excitation of hippocampal pyramidal cells by an electrical field effect. **Journal of neurophysiology**, Washington, v. 52, p. 126-142, jul. 1984.

WHITEBREAD, R., BONNIE, R. The Forbidden Fruit and the Tree of Knowledge: An Inquiry into the Legal History of American Marijuana Prohibition. **Virginia Law Review**, v. 56, p. 971-1203, out. 1970.

ZUARDI, A. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, p.153-157, jun. 2006.