



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Carolina Neves Baptista

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Uso da canábis no tratamento da epilepsia” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro e do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Neves Baptista

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Uso da canábis no tratamento da epilepsia” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro e do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

*Eu, Carolina Neves Baptista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n° 2015241453, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O uso da canábis no tratamento da epilepsia” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.*

Coimbra, 18 de setembro de 2020.

*Carolina Neves Baptista*

---

(Carolina Neves Baptista)

## **Agradecimentos**

*Chegando ao final de uma das etapas mais importantes da minha vida, não poderia deixar de agradecer a quem fez parte desta jornada. Pelo contributo de várias pessoas sem as quais esta concretização não teria sido possível, tenho de agradecer:*

*Aos meus pais, por todo o apoio incondicional. Por estarem sempre presentes e por me terem dado todas as bases para ser a pessoa com princípios e valores da qual me orgulho. Acima de tudo, pelo vosso sacrifício, o meu maior obrigada.*

*Ao meu irmão, por ser o meu exemplo de esforço e conquista. Pela paciência infinita e por todo o amor que sempre me deu.*

*À minha Maria, pela paciência e pelo constante carinho e conforto. Por ser a prova de que as grandes amizades são para a vida toda.*

*Aos meus amigos, em especial à Bea, Sandra, André e Nisa. Pela amizade, por todas as boas memórias que me deixaram ao longo destes 5 anos e que vou levar comigo sempre.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e corpo docente, em particular ao Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha, pela orientação e disponibilidade constante na realização deste trabalho.*

*A toda a equipa da Farmácia São José, em particular ao Dr. Paulo Monteiro, que tive o privilégio de ter como orientador, pela simpatia, disponibilidade e confiança depositada desde o primeiro dia. Agradeço ainda aos meus colegas estagiários, em especial à Carla e ao Ivo, pelo companheirismo, entretida e, sobretudo, amizade.*

**Muito obrigada!**

# ÍNDICE

## **Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
1. Enquadramento – Farmácia São José.....	8
2. Funções desempenhadas .....	8
3. Análise SWOT .....	9
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.2. Pontos Fracos.....	11
3.3. Oportunidades .....	12
3.4. Ameaças.....	14
4. Caso Prático.....	15
5. Conclusão .....	15
Referências Bibliográficas.....	17
Anexos.....	18

## **Parte II – Monografia "O uso da canábis no tratamento da epilepsia"**

Lista de Abreviaturas.....	21
Resumo .....	22
Abstract.....	23
1. Introdução.....	24
2. Epilepsia.....	25
2.1. Epilepsia vs crise epilética.....	25
2.2. Causas .....	25
2.3. Crises.....	26
2.4. Tratamento convencional.....	27
3. Canábis .....	29
3.1. Descrição botânica e cultivo.....	29
3.2. Perspetiva histórica.....	30
3.3. Principais constituintes.....	32
3.3.1. Canabinoides.....	32
4. Sistema endocanabinoide .....	34
4.1. Recetores CBI e CB2.....	34
4.2. Endocanabinoides .....	35
4.3. Controlo da excitabilidade neuronal .....	35
5. Uso da canábis na epilepsia.....	36
5.1. Legislação em Portugal.....	37
5.2. Extratos de canábis ricos em CBD .....	38
5.3. CBD purificado .....	39
5.3.1. Ensaios randomizados e controlados por placebo.....	39
5.3.1.1. Resultados.....	40
5.3.1.2. Limitações dos ensaios .....	41
5.3.1.3. Propriedades farmacocinéticas e interações medicamentosas .....	42
5.3.1.4. Aprovação do Epidiolex® .....	43
5.3.1.5. Efeitos adversos e contraindicações do Epidiolex® .....	43
5.4. Canabidivarina .....	44
5.5. Mecanismos de ação antiepiléticos do CBD e da CBDV.....	44
6. Conclusões e perspetivas futuras.....	45
Referências Bibliográficas.....	47

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientador: Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro

## Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

FC - Farmácia Comunitária

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FSJ - Farmácia São José

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

SABA - Solução Antissética de Base Alcoólica

SWOT - *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças)

## Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina, obrigatoriamente, com a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária (FC). Este estágio é crucial para o desempenho da prática profissional, uma vez que permite ao estudante a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante a sua formação académica, possibilitando a consolidação dos mesmos e até a aquisição de novas competências que contribuirão para o seu futuro.

O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas. No âmbito da FC, ao farmacêutico, como agente de saúde, compete a execução de todas as tarefas que concernem ao medicamento, bem como todas as ações de educação perante a comunidade, que permitam a promoção da saúde. O farmacêutico deve exercer a sua profissão centrando-se sempre no bem-estar do doente e do cidadão em geral, e promovendo o direito de acesso, por parte de toda a comunidade, a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança<sup>1</sup>.

O meu estágio curricular teve lugar na Farmácia São José (FSJ), em Coimbra, entre os meses de janeiro e julho de 2020, sob orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, diretor técnico desta Farmácia, e com a colaboração de todos os outros profissionais que integram a equipa técnica.

O presente relatório resume uma reflexão crítica sobre os conhecimentos técnico-científicos e pessoais adquiridos, e sobre as atividades desenvolvidas ao longo do estágio. Esta reflexão é exposta sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde abordo os pontos fortes e fracos do estágio, bem como as oportunidades e ameaças sentidas no decorrer do mesmo.

## I. Enquadramento – Farmácia São José

A FSJ, localizada no rés-do-chão do Centro Comercial Primavera, na Avenida Calouste Gulbenkian, em Coimbra, foi fundada a 1997 e é dirigida pelo Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro. É uma Farmácia que devido à sua proximidade com um elevado número de serviços de saúde, tais como os Hospitais da Universidade de Coimbra, o Instituto Português de Oncologia e a Maternidade Bissaya Barreto, bem como vários consultórios médicos, apresenta uma grande afluência durante todo o dia. Para além disso, a localização privilegiada da Farmácia garante a heterogeneidade dos utentes que a frequentam, tanto ao nível da sua faixa etária e atividade profissional como do seu nível socioeconómico. Se por um lado a Farmácia é frequentada por utentes esporádicos que se encontram apenas de passagem, por outro existe uma grande percentagem de utentes já fidelizados à Farmácia.

A FSJ apresenta diversos serviços farmacêuticos ao dispor do utente. Destes serviços destacam-se a administração de injetáveis e vacinas, a monitorização do índice de massa corporal, colesterol total, triglicéridos, glicémia, pressão arterial e frequência cardíaca, e consultas de nutrição e dietética. Permite ainda uma terapêutica personalizada visto ser uma Farmácia apta à produção de medicamentos manipulados. Para além destes serviços, ao longo do mês, o calendário da FSJ é preenchido com várias dinâmicas: campanhas promocionais com a presença de conselheiras das diversas marcas de dermocosmética disponíveis, dias dedicados a grávidas e ainda rastreios auditivos gratuitos realizados por profissionais da Acústica Médica. Acrescenta-se ainda o facto de ser uma Farmácia pertencente ao grupo das Farmácias Portuguesas, o que beneficia utentes aderentes com cartão “Saúda”.

<b>Segunda a sexta</b>	<b>Sábado</b>	<b>Domingos e feriados</b>	<b>Serviços</b>
8h30m às 21h	9h às 20h	Encerrada	24 h

**Fig. I** - Horário de funcionamento da Farmácia São José

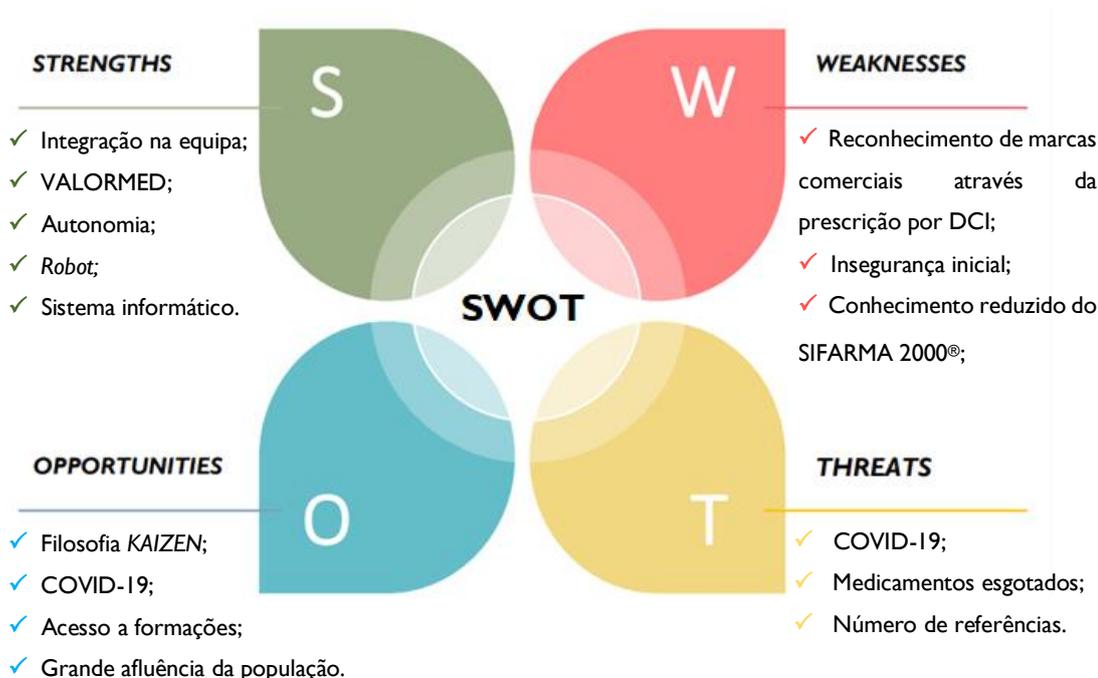
## 2. Funções desempenhadas

No presente estágio foi-me dada a oportunidade de realizar uma série de tarefas. Destaco o atendimento ao público com disponibilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), quer por receita eletrónica, quer por receita manual, assim como em situações de participação especial e situações de protocolos acordados com a Liga Portuguesa Contra o Cancro e Associação de Pais e Amigos de Crianças Com Cancro. Envolvimento na prestação de serviços farmacêuticos

aos utentes – essencialmente determinação da pressão arterial. No que toca à organização e gestão de Farmácia destaco a receção, conferência e armazenamento de encomendas, gestão e regularização de devoluções, quer com produtos quer com notas de crédito, controlo de prazos de validade e ainda gestão e contagem física de stocks. A verificação e organização do receituário, impressão do verbete de identificação do lote e emissão da fatura para reembolso monetário da participação feita ao utente fez, de igual modo, parte das tarefas efetuadas. No laboratório tive oportunidade de acompanhar todo o processo de receção e preparação de diversos medicamentos manipulados sendo que, mais tarde, sob supervisão do farmacêutico responsável, tive também oportunidade de auxiliar na preparação, higienização e controlo de qualidade de alguns destes produtos.

### 3. Análise SWOT

A análise SWOT engloba duas dimensões – a interna (*Strengths; Weaknesses*) e a externa (*Opportunities; Threats*). Apresento, de seguida, a análise SWOT relativa ao meu estágio na FSJ. Transmitirei, de forma crítica e contextualizada, os aspetos mais relevantes do meu estágio, salientando a importância deste no término da formação contínua do MICF.



**Figura 2** – Representação simplificada da análise SWOT ao estágio realizado na Farmácia São José.

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **Integração na equipa**

A integração de um novo membro na equipa implica a adaptação de ambas as partes no contexto profissional e social de forma a garantir o bom funcionamento da Farmácia. Considero que a minha integração na equipa da FSJ foi um ponto forte, visto que teve um impacto muito positivo não só na minha motivação durante a realização do estágio como no meu processo de aprendizagem e adaptação. A simpatia constante dos membros da equipa, a confiança depositada no meu trabalho, a disponibilidade e espírito de entreatajuda na resolução de problemas revelou-se, sem dúvida, uma mais-valia no meu estágio.

#### **Autonomia**

Durante o meu percurso na FSJ comecei por acompanhar a realização de diversas tarefas pela equipa e, progressivamente, passei a realizá-las sob supervisão. Com o decorrer do tempo, foi-me dada total autonomia para a realização dessas tarefas e de outras que foram surgindo. A meu ver, essa independência refletiu-se de uma maneira muito positiva no meu estágio, pois permitiu-me assimilar melhor cada tarefa realizada e a responsabilidade a ela associada, e ganhar confiança no trabalho que estava a meu encargo.

#### **VALORMED**

A FSJ faz a recolha de resíduos de medicamentos fora de uso e embalagens vazias em colaboração com a VALORMED – sociedade sem fins lucrativos, criada em 1999, que resultou da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidoras e as próprias Farmácias<sup>2</sup>. São recolhidos resíduos de medicamentos fora de prazo ou já não utilizados, bem como materiais utilizados no seu acondicionamento, embalagem e administração (folhetos informativos, cartonagens vazias, blisters, frascos, copos, colheres, conta gotas, seringas doseadoras, cânulas, etc.)<sup>3</sup>. De forma a zelar pela saúde pública e ambiental, toda a equipa se preocupava em sensibilizar e esclarecer os utentes relativamente à importância da adesão a este projeto. Existe um contentor na FSJ onde se colocam todos os resíduos entregues pelos utentes. O contentor é selado quando está cheio e, posteriormente, os armazenistas procedem à sua recolha, ficando na Farmácia o duplicado da “ficha do contentor”. Considero que este foi um ponto forte do meu estágio visto que me permitiu consciencializar a população, contribuindo para a educação da saúde pública focada na ecologia ambiental.

### **Robot**

A dispensa de medicamentos ou produtos de saúde obriga à sua reposição diária de modo a responder às necessidades dos utentes, continuamente. No entanto, o armazenamento manual de grandes quantidades torna-se bastante moroso. Assim sendo, e sempre na vanguarda da tecnologia, a FSJ possui um *robot* de dispensa de medicamentos. Este permite armazenar os medicamentos e dispensá-los quando acionado pelo farmacêutico no SIFARMA 2000®. Sendo a receção de encomendas efetuada manualmente, com posterior introdução dos medicamentos no *robot*, este processo facilitou a minha familiarização com as embalagens e, simultaneamente, garantiu uma arrumação mais rápida e segura. Ao nível do atendimento ao público, este sistema de dispensa apresentou várias vantagens como, por exemplo, a redução de tempo e a diminuição da probabilidade de erro na cedência do medicamento, no que concerne a dosagens e laboratórios de origem. Isto favoreceu o contacto com o utente e ainda me permitiu usufruir do tempo, desde o pedido à disponibilização do medicamento pelo *robot*, para consultar informações e até possíveis interações medicamentosas.

### **Sistema informático**

O sistema informático utilizado na FSJ é o SIFARMA 2000®. Este *software* constitui um instrumento de suporte ao profissional de saúde para um ato centrado no utente, otimizando os procedimentos de aconselhamento e dispensa. Para além disso, é fulcral para a gestão diária contabilística e financeira da Farmácia e do circuito do medicamento, pois auxilia o pedido e receção de encomendas, o controlo de *stocks* e de prazos de validade, o controlo de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, a escolha do organismo de participação e permite a consulta de informações sobre os medicamentos e os utentes. Enquanto estagiária, este *software* constituiu uma mais-valia no atendimento, no sentido em que no ato da dispensa, permitia o acesso a diversa informação científica: composição, indicações, posologia, reações adversas, contraindicações e interações. Considero, assim, um ponto forte do meu estágio, pois permitiu a realização das tarefas do quotidiano com grande facilidade, rapidez e eficácia.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **Reconhecimento de marcas comerciais através da prescrição por DCI (Denominação Comum Internacional)**

Ao longo da formação académica, os fármacos são lecionados por DCI e não por marca comercial. Numa fase inicial do estágio foi relativamente difícil associar ambos. Contudo, a

receção de encomendas, uma das primeiras tarefas que desempenhei, foi útil na familiarização com as marcas comerciais dos medicamentos.

### **Insegurança inicial**

Apesar de ter realizado um estágio de verão em FC, senti alguma insegurança quando iniciei o atendimento ao público. Muita desta insegurança estava associada ao receio de transmitir informações incorretas ou não cumprir corretamente os procedimentos informáticos. O público é cada vez mais impaciente e exigente, pelo que, um bom serviço é visto atualmente como um atendimento de qualidade no menor tempo possível. Apesar de tudo, com a prática, adquiri a confiança necessária para dar resposta às solicitações dos utentes. Apesar de apontar este tópico como um ponto fraco, considero que todos os atendimentos iniciais foram um desafio que impulsionou a minha evolução.

### **Conhecimento reduzido do SIFARMA 2000®**

O baixo conhecimento e preparação acerca do *software* SIFARMA 2000®, ao longo do MICF, na minha opinião representou um ponto fraco do meu estágio. Apesar da FFUC disponibilizar formações teóricas e práticas sobre este sistema, implementado na maioria das Farmácias portuguesas, o tempo dedicado a esta temática não é suficiente para adquirir alguma experiência e destreza aquando do início do estágio. Na minha perspetiva, seria vantajoso orientar as aulas teórico-práticas da unidade curricular Organização e Gestão Farmacêutica para um maior contacto com as diversas funcionalidades deste *software*. Deste modo não seria necessário despende tanto tempo de estágio com a adaptação ao programa, dando relevância a outros aspetos como o atendimento ao público.

## **3.3. Oportunidades**

### **Filosofia KAIZEN**

O estágio curricular na FSJ deu-me a oportunidade de conhecer a filosofia KAIZEN. Esta filosofia assenta na melhoria contínua através da maximização dos recursos e minimização de desperdícios. É reconhecida como sendo um “pilar importante de uma estratégia competitiva a longo termo de uma organização”<sup>4</sup> e pressupõe pequenas mudanças através da envolvimento de toda a equipa, incluindo os estagiários. Tive, desta forma, a possibilidade de participar de forma ativa em reuniões KAIZEN diárias onde eram expostas sugestões de melhoria e observada a sua implementação. Para além disto, pude ainda participar em atividades propostas, nomeadamente de organização do espaço da Farmácia. Esta metodologia

consciencializou-me para a importância da capacidade de adaptação, espírito crítico e espírito de equipa.

### **COVID-19**

Face à situação atípica de pandemia vivida pela doença provocada pelo COVID-19, durante o período de estágio, pude experienciar a organização e gestão da Farmácia em clima de stress gerado pela elevada procura de medicamentos, produtos de saúde e, especialmente, equipamentos de proteção individual. Para além disso, tive a oportunidade de realizar tarefas que de outra forma não teria realizado. Destaco a preparação laboratorial de Solução Antisséptica de Base Alcoólica (SABA), com etanol (Anexos I e 2).

### **Acesso a formações**

Para o farmacêutico ser capaz de responder aos desafios do quotidiano, é preciso estar em constante atualização. Neste contexto, é preponderante que as indústrias e entidades científicas organizem formações. No decorrer do estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações promovidas por entidades comerciais, quer na própria Farmácia (ex. Pharma Nord<sup>®</sup>, Fresubin<sup>®</sup> – através de visitas de delegados comerciais, que constituem uma fonte de atualização), quer em espaços fora da Farmácia (ex. Arkopharma<sup>®</sup> – Hotel Vila Galé, Coimbra; formação acerca do novo coronavírus (COVID-19)<sup>5</sup>, realizada nas instalações da PLURAL, entidade distribuidora de produtos farmacêuticos).

Considero que estas formações constituíram uma oportunidade de conhecer gamas completas de produtos e de novos lançamentos no mercado e influenciaram positivamente no que respeita ao aconselhamento farmacêutico visto que, ao possuir informação atualizada, estava apta a transmiti-la com maior grau de confiança.

### **Grande afluência da população**

A localização privilegiada da FSJ, como anteriormente referido, permite um grande afluxo de utentes. Para além disso, a competência e simpatia de toda a equipa são fatores que originam uma rápida fidelização por parte dos utentes. Esta grande afluência à Farmácia constituiu para mim, enquanto estagiária, uma oportunidade de contactar com diversas situações clínicas e diferentes realidades socioculturais e socioeconómicas, contribuindo para uma aprendizagem mais enriquecida.

### **3.4. Ameaças**

#### **COVID-19**

Além das oportunidades mencionadas anteriormente, a situação de pandemia vivida pelo COVID-19 desencadeou uma grande ameaça, a necessidade de interrupção do estágio. Esta interrupção abalou de certa forma todo o meu processo de aprendizagem ao quebrar o ritmo e segurança que já tinha adquirido. Para além disso, apesar de considerar que rapidamente me adaptei à nova realidade, o facto de a dinâmica e logística da Farmácia terem sofrido mudanças durante a minha ausência fez com que, de certa forma, voltasse ao ponto de partida. Também a necessidade de desinfeção total do local de atendimento após cada utente recebido, bem como o número limitado de utentes no interior da Farmácia ilustram a ameaça que o COVID-19 constituiu para o meu estágio visto que se traduziram na redução do número de atendimentos por dia, diminuindo a experiência e probabilidade de lidar com novas situações.

#### **Medicamentos esgotados**

Durante o estágio foram vários os momentos em que me deparei com a falta de medicamentos, sem previsão de retorno. Tal facto não só prejudicou a Farmácia, ao impossibilitar a cedência do medicamento ao utente, como constituiu uma grande ameaça para o meu estágio, uma vez que estava impedida de prestar os cuidados de saúde necessários ao utente, ficando numa posição desconfortável.

#### **Número de referências**

O elevado número de referências pode parecer uma mais-valia, no entanto pode também constituir uma ameaça. Não é economicamente viável para as Farmácias albergar todos os produtos que se encontram disponíveis no mercado. Este problema manifesta-se não só com os MNSRM e outros produtos de saúde, mas também com os MSRM. O elevado número de laboratórios de genéricos faz com que as Farmácias tenham de optar por ter apenas em *stock* algumas opções de genéricos. Isto leva a que muitas vezes se percam clientes por não possuímos o produto pretendido.

O problema ganha dimensões mais profundas quando falamos dos MNSRM e outros produtos de saúde. A introdução de novos produtos no mercado é constante, o que impossibilita o farmacêutico de seguir de perto todos os lançamentos. Enquanto estagiária considero que o elevado número de referências constituiu uma ameaça para o meu estágio, uma vez que, se tornou muito difícil manter um aconselhamento de excelência não conhecendo a extensão do arsenal de produtos de que dispunha na Farmácia e no mercado.

## 4. Caso Prático

Utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, recorre à FSJ com queixas de tosse e dor de garganta com 2 dias de evolução. Solicita a terapêutica mais adequada para o alívio rápido destes sintomas.

Face à presente situação comecei por fazer algumas questões à utente, de modo a garantir uma melhor intervenção farmacêutica. Questionei se tomava alguma medicação, ao que me respondeu que não, e, de forma a perceber a necessidade de lhe aconselhar um anti-inflamatório, se sentia dor ao engolir, o que confirmou. Pedi-lhe ainda que caracterizasse a tosse, que referiu ser produtiva. Posto isto, aconselhei a toma de Bisolvon® (bromexina – mucolítico)<sup>6</sup> para facilitar e acelerar a eliminação do muco e desta forma aliviar a tosse, e para o alívio da dor e inflamação da garganta a toma de Strepfen® (flurbiprofeno – anti-inflamatório)<sup>7</sup> alertando para uma toma diária máxima de 5 pastilhas por dia. Adicionalmente, recomendei algumas medidas não farmacológicas (ex. boa hidratação, de forma a facilitar a libertação da expetoração).

## 5. Conclusão

Colocando estes 6 meses em perspetiva, percebo o quão importante foi esta última fase do meu percurso académico. É este primeiro contacto com a realidade da FC que nos permite realmente compreender algo que até então era apenas ouvido em teoria – o farmacêutico desempenha um papel essencial na comunidade.

O trabalho em FC tem como foco principal o bem-estar e a saúde do utente, e o farmacêutico representa o elo de ligação entre o utente e o medicamento, sendo da sua responsabilidade garantir o seu uso racional. O farmacêutico comunitário desempenha funções extremamente importantes no quotidiano da sociedade, as quais exerce de forma cautelosa e discreta, mas sempre com uma eficácia e profissionalismo inegáveis.

As constantes novidades e mudanças do setor farmacêutico fazem com que haja necessidade de o farmacêutico mostrar que é um profissional polivalente, que desempenha um trabalho de qualidade e que representa uma mais-valia na sociedade em que se insere. De modo a assumir o seu papel e a estar preparado para as constantes mudanças no mundo científico, deve apostar na prestação de serviços farmacêuticos diferenciados e na constante formação profissional.

Após a análise SWOT do estágio curricular resta-me apenas referir que a minha apreciação global é extremamente positiva. Foi um privilégio realizar o meu estágio na Farmácia São José, pelo profissionalismo diariamente demonstrado, pelo ambiente e capacidade de trabalho, pelo espírito de ajuda e pelos constantes desafios colocados. Finalizo esta etapa consciente de que, no futuro, serei o reflexo do que estas pequenas grandes etapas me transmitiram, procurando todos os dias ser uma melhor profissional, uma melhor farmacêutica.

## Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Consultado a 15 de julho de 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
2. VALORMED - **Quem somos**. [Consultado a 17 de julho de 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
3. VALORMED - **Cidadão e comunidade**. [Consultado a 17 de julho de 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/12/spancidadaospan-e-comunidade>
4. KAIZEN™ INSTITUTE - **Definição do KAIZEN™**. [Consultado a 18 de julho de 2020]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-dekaizen.html>
5. SNS 24 - Centro de contacto. Serviço Nacional de Saúde (2020) – **Temas da saúde. COVID-19**. [Consultado a 12 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/#sec-0>
6. INFARMED, I.P (2017). - **Resumo das Características do Medicamento – Bisolvon**. [Consultado a 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. INFARMED, I.P (2014). - **Resumo das Características do Medicamento – Strepfen**. [Consultado a 15 de julho de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

# Anexos

## Anexo I. Ficha de preparação da Solução Antissética de Base Alcoólica (SABA) da FSJ.

Ficha de Preparação do Manipulado								
Solução Antissética Base Alcoólica-SABA								
Cliente: Forma Farmacêutica: SOLUÇÃO Data de Preparação: 05/03/2020      Prazo Validade : 01/09/2020 Nº Lote : 3.III.20      Registo Copiador : 2.100 Condições de Conservação : Posologia: Qtd. Total Medicamento : 1 X 1.000,00 ml Director Técnico : Dr. Paulo Monteiro Operador : Dra. Marta Abreu Médico:								
Honorários: 5,05 €		Valor Net : 55,50 €		Valor PVP				
Factor Multiplicativo: 7,50		Valor IVA : 3,33 €		58,83 €				
Valor Total: 58,83 €								
Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Água Purificada		0010322	Maialab	110,50	g	0,01 €	1,60	1,77 €
Glicerina (Glicerol)		1977	Laboratórios GS	14,50	ml	0,02 €	1,90	0,55 €
							Subtotal	2,32 €
Produto	Cod de Iva	% Iva	P.V.P	Preço				
Peróxido de hidrogénio	NOR	23,00	1,00 €	0,81 €				
etanol 96º	NOR	23,00	3,00 €	2,44 €				
Preparação								
Consultar as fichas de dados de segurança dos constituintes.								
Verificar o estado de limpeza da bancada e do material.								
Medir o etanol 96º para proveta.								
Adicionar lentamente o peróxido de hidrogénio 3% e a glicerina pura.								
Homogeneizar com agitação suave.								
Completar o volume com água purificada e agitar suavemente.								
Proceder ao controlo de qualidade.								
Acondicionar nas embalagens finais e rotular.								
Aparelhagem								
Proveta								
Alcoómetro								
Vareta de vidro								
				/ /				
				(Assinatura)				
				(Data)				

**Anexo 2.** Solução Antissética de Base Alcoólica (SABA), com etanol (500 ml) produzida na FSJ.



## **Parte II**

### **Monografia**

**“O uso da canábis no tratamento da epilepsia”**



Orientador: Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha

## Lista de Abreviaturas

2-AG - 2-araquidonilglicerol

AEA - Anandamida

AEDs - Fármacos antiepiléticos (do inglês *Antiepileptic drugs*)

BHE - Barreira hematoencefálica

Ca<sup>2+</sup> - Ião Cálcio

CBI - Recetor canabinoide 1

CB2 - Recetor canabinoide 2

CBD - Canabidiol

CBDV - Canabidivarina

CLB - Clobazam

CYP - Citocromo P450

EAs - Efeitos adversos

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

FDA - *Food and Drug Administration*

ILAE - Liga Internacional Contra a Epilepsia (do inglês *International League Against Epilepsy*)

INFARMED, I.P - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

K<sup>+</sup> - Ião Potássio

LSN - Limite superior do normal

Na<sup>+</sup> - Ião Sódio

nCLB - N-desmetilclobazam

PTZ - Pentilenotetrazol

SD - Síndrome de *Dravet*

SEC - Sistema Endocanabinoide

SLG - Síndrome de *Lennox-Gastaut*

SNC - Sistema Nervoso Central

THC -  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol

## Resumo

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais prevalentes, afetando cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar da variedade de opções terapêuticas disponíveis para esta patologia, existe uma percentagem significativa de doentes que não responde ao tratamento e que, conseqüentemente, está sujeita a comorbilidades psiquiátricas e a uma qualidade de vida diminuída.

Quando falamos de canábis referimo-nos a um género de plantas floridas pertencente à família *Cannabaceae*. Nos últimos anos tem sido intensamente estudada enquanto potencial alternativa na terapêutica antiepilética. Foram observados resultados promissores principalmente com o canabinoide canabidiol (CBD), com extratos ricos neste composto e, mais recentemente, com a canabidivarina (CBDV). Contudo, a falta de estudos clínicos bem delineados que garantam a eficácia, segurança e tolerabilidade destas substâncias tem limitado o seu avanço para a prática clínica.

Atualmente, já está aprovado um fármaco baseado em CBD (>99%) para o tratamento de duas síndromes epiléticas graves, conhecido por Epidiolex<sup>®</sup>. No entanto, há muitas questões por responder relacionadas com este tema. Com a crescente liberalização do uso da canábis, espera-se um maior suporte da investigação científica e conseqüentemente mais respostas sobre o potencial da canábis na epilepsia.

O principal objetivo deste trabalho será analisar as evidências de que dispomos até ao momento sobre o potencial terapêutico da canábis na epilepsia, fazendo referência a alguns dos estudos já apresentados. Para um melhor entendimento do tema serão também fornecidas informações relevantes sobre a doença e sobre a planta.

**Palavras-chave:** Canábis, Epilepsia, Sistema endocanabinoide,  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol, Canabidiol.

## Abstract

Epilepsy is one of the most prevalent neurological diseases, affecting about 50 million people worldwide. Despite the variety of therapeutic options available for this pathology, there is a significant percentage of patients who do not respond to treatment and suffer psychiatric comorbidities and a decreased quality of life.

The term cannabis refers to a genus of flowering plants belonging to the family *Cannabaceae*. In recent years it has been intensively studied as a potential alternative in antiepileptic therapy. Promising results were observed mainly with the cannabinoid cannabidiol (CBD), with extracts enriched with this compound and, more recently, with cannabidivarin (CBDV). However, the low quality of these evidences has limited its progress towards clinical practice.

Currently, a CBD-based drug (>99%) known as Epidiolex<sup>®</sup> is already approved for the treatment of two severe epileptic syndromes. However, there are many unanswered questions related to this topic. With the increasing liberalization of cannabis use is expected greater support on scientific research and consequently more responses about the potential of cannabis use in epilepsy.

The main goal of this work will be to analyse the evidence we have so far on the therapeutic potential of cannabis in epilepsy, highlighting some of the studies already available. For a better understanding of the topic, relevant information about the disease and the plant will also be provided.

**Keywords:** Cannabis, Epilepsy, Endocannabinoid system,  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, Cannabidiol.

## I. Introdução

Aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia, uma doença que não possui fronteiras etárias, raciais, geográficas ou socioeconómicas tornando-a numa das condições neurológicas mais frequentes<sup>1</sup>. É caracterizada por uma predisposição mantida para gerar crises epiléticas e pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais<sup>2</sup>. Estas crises, por sua vez, consistem em episódios transitórios de sinais e/ou sintomas secundários à atividade neuronal síncrona ou excessiva do Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>2</sup>. Em Portugal, o número de doentes ainda não foi determinado com rigor, mas sabe-se ser da ordem de 4 a 7 por mil habitantes o que significa que em cada 200 pessoas uma pode ter epilepsia<sup>3</sup>.

Em cerca de 70% dos doentes o controlo das crises é conseguido através do uso de fármacos antiepiléticos (AEDs), permitindo-lhes levar uma vida normal<sup>4</sup>. No entanto, apesar da vasta medicação antiepilética existente e do desenvolvimento de novos medicamentos, os restantes 30% não respondem ao tratamento farmacológico, mantendo crises incontroladas, com graus variáveis de frequência e gravidade. Esta condição clínica denomina-se de epilepsia refratária e é definida pela falha de dois esquemas posológicos de AEDs escolhidos racionalmente, em monoterapia ou em combinação com outros AEDs, com o objetivo de obter o controlo ou liberdade das crises epiléticas<sup>5</sup>. Para além de crónica, é uma condição bastante dolorosa para o paciente cuja única opção de tratamento é muitas vezes invasiva e requer resseção cirúrgica ou neuroestimulação<sup>6</sup>. A epilepsia refratária tem efeitos devastadores na qualidade de vida, não apenas como resultado direto das implicações clínicas, mas também através das consequências socioeconómicas que acarreta (incluindo-se o isolamento social, desemprego e estigmatização), que justificam a elevada comorbilidade da doença com distúrbios neuropsiquiátricos como a depressão ou com o aumento da taxa de suicídio.

Com o passar dos anos, a falta de resultados clínicos satisfatórios e a inalteração da percentagem de doentes refratários levou à procura de alternativas terapêuticas mais eficazes e com mecanismos de ação diferentes dos convencionais<sup>7</sup>.

Uma das alternativas mais explorada é a canábis, cuja utilização tem vindo a ter um interesse crescente nos últimos anos, embora a sua descoberta não seja recente, como nos revela a História.

## 2. Epilepsia

### 2.1. Epilepsia vs crise epilética

A epilepsia é uma perturbação neurológica crónica do SNC caracterizada pela predisposição continuada que este apresenta para gerar de forma súbita, recorrente e espontânea crises epiléticas. No entanto, é importante perceber que epilepsia e crise epilética não são sinónimos. Uma crise isolada não significa epilepsia. Na verdade, cerca de 10% da população mundial sofre um episódio convulsivo ao longo da vida<sup>8</sup>, pelo que, por exemplo, as crises que surgem na sequência de um processo agudo, como febre, denominam-se de crises ocasionais e não constituem epilepsia. Neste sentido, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) definiu que, para o correto diagnóstico da doença, teriam de se verificar qualquer uma das seguintes condições<sup>2</sup>:

1. pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (espontâneas) separadas por um período superior a 24 horas;
2. uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises espontâneas, no decurso dos 10 anos seguintes;
3. diagnóstico de uma síndrome epilética.

### 2.2. Causas

O termo epilepsia abrange uma ampla e heterogénea gama de distúrbios e síndromes com uma alta variabilidade em termos de etiologia, gravidade e curso da doença, pelo que não deve ser entendida como uma doença isolada<sup>9</sup>. No entanto, apesar da diversidade de distúrbios epiléticos, fisiopatologicamente, todos eles têm em comum a existência de um desequilíbrio, ao nível do SNC, entre o sistema excitatório (via de sinalização glutamatérgica) e o sistema inibitório (via de sinalização GABAérgica)<sup>9</sup>. A base neuroquímica desse desequilíbrio é complexa, contudo, sabe-se que pode estar associado a um aumento da transmissão de aminoácidos excitatórios, a um comprometimento da transmissão inibitória ou a propriedades elétricas anómalas das células afetadas.

Em cerca de metade dos casos, as causas que levam a tais alterações não são conhecidas, mas, nos casos em que são, verifica-se uma interação de diversos fatores, nomeadamente genéticos<sup>10</sup>. As mutações genéticas, podem afetar o circuito neuronal a diversos níveis, incluindo ao nível dos canais iónicos, os "portões" que controlam o fluxo de iões dentro e fora das células e que ajudam a regular a sinalização neuronal. Por exemplo, a

maioria das crianças com síndrome de *Dravet* (SD), um tipo de epilepsia associada a convulsões que começam antes do primeiro ano de idade, apresenta uma mutação no gene *SCN1A* que causa crises ao afetar os canais iônicos de sódio (Na<sup>+</sup>). Outro exemplo é a displasia cortical, uma condição caracterizada por mutações nos genes que controlam a migração neuronal - uma etapa crítica no desenvolvimento do cérebro – que resultam em áreas de neurónios mal posicionados ou anormalmente formados no cérebro que desencadeiam episódios convulsivos<sup>11</sup>.

Para além dos fatores genéticos existem outros, denominados fatores adquiridos, que podem também perturbar a atividade neuronal e desencadear distúrbios epiléticos. Nestes casos, o que acontece com frequência é a formação inadvertida de conexões nervosas anormais como resultado das tentativas do cérebro de reparar uma lesão causada por uma determinada agressão, que pode incluir desde traumas, infeções, tumores, acidentes vasculares cerebrais ou outros<sup>12</sup>.

### **2.3. Crises**

Para um neurologista, mais importante do que decifrar a causa de um distúrbio epilético é perceber o tipo de crise que o doente apresenta. Isto porque é através da classificação das crises convulsivas que é selecionada a abordagem terapêutica mais adequada. Para além disto, com esta classificação o médico consegue focar a abordagem diagnóstica em etiologias específicas e, potencialmente, definir um prognóstico mais correto<sup>1</sup>.

As crises são então divididas, pelo tipo de início, em dois grupos principais: crises de início focal e crises de início generalizado. As crises focais manifestam-se em cerca de 60% dos doentes e são aquelas em que a atividade elétrica anormal se inicia em apenas um dos hemisférios cerebrais<sup>13</sup>. Neste tipo de crises as manifestações clínicas dependem da área do cérebro envolvida e podem incluir contrações musculares involuntárias, experiências sensitivas anómalas ou até mesmo efeitos sobre o humor e o comportamento<sup>12</sup>. Com o tempo podem evoluir para crises secundariamente generalizadas. As crises generalizadas, por sua vez, envolvem ambos os hemisférios cerebrais e surgem nos restantes 40% dos doentes. Nestes casos, é muito característica a perda de consciência imediata e verificam-se manifestações motoras bilaterais. Existem ainda algumas crises que, por serem difíceis de englobar numa classe, são consideradas crises de início desconhecido.

Dentro de cada grupo, as crises podem ainda ser subdivididas. Um resumo da classificação internacional das crises epiléticas está representado na Tabela I.

**Tabela I: Classificação operacional dos tipos de crises da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) 2017 - Adaptado<sup>14</sup>.**

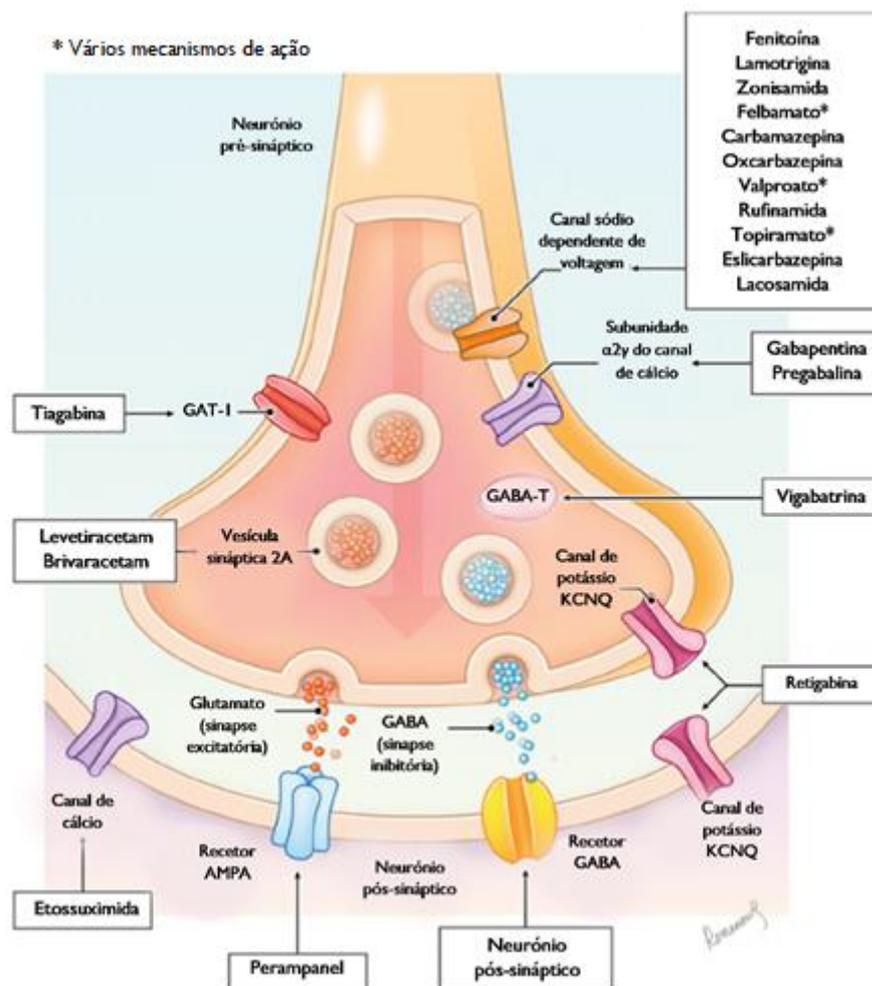
<b>Crises de início focal</b>
- Focal consciente
- Focal com perturbação da consciência
- Focal com evolução para crise tônico-clônica bilateral
<b>Crises de início generalizado</b>
<b>- Motor</b>
- Tônico-clônica
- Tônica
- Mioclônica
- Atônica
<b>- Não motor (ausência)</b>
- Típica
- Atípica
- Mioclônica
<b>Crises de início desconhecido</b>

## 2.4. Tratamento convencional

A abordagem mais comum de tratamento na epilepsia é a prescrição de fármacos antiepiléticos (AEDs). Atualmente estão disponíveis mais de 20 AEDs, todos com benefícios e efeitos colaterais distintos.

O tratamento deve ser altamente personalizado, tendo sempre em consideração os seus próprios riscos e os perigos de mais crises convulsivas. É, por isso, que a escolha do fármaco por parte do médico depende, não só das características das crises, mas também da idade e do contexto social e profissional do paciente.

Em alguns casos, o recurso a um tipo de fármacos (monoterapia) é suficiente, mas, para outros doentes, pode ser necessário combinar diversos AEDs (terapia combinada). Todos eles têm como objetivo prevenir e diminuir a ocorrência de crises (através da redução da hiperexcitabilidade neuronal) e não corrigir o problema. Nesse sentido, atuam através de diversos mecanismos (Figura I) sendo os 3 mecanismos principais<sup>15</sup>: potenciação da ação do neurotransmissor inibitório ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), diminuição da transmissão excitatória (geralmente glutamatérgica) e modulação de canais iônicos dependentes de voltagem, como os de  $\text{Na}^+$  e de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>16</sup>.



**Figura 1 - Representação simplificada dos locais de ação dos principais AEDs.** GABA-T: GABAtransaminase (enzima que induz a degradação do GABA). GAT-1: transportador GABA tipo I (remove o GABA da fenda sináptica após a sinapse). Adaptado<sup>17</sup>.

A **carbamazepina** (bloqueador dos canais de  $\text{Na}^+$ ), a **fenitoína** (bloqueador dos canais de  $\text{Na}^+$ ), o **valproato** (atua através de diversos mecanismos) e a **etossuximida** (bloqueador dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  do tipo T) são exemplos de AEDs classicamente utilizados no tratamento da epilepsia. Atualmente, contamos com novos AEDs, alguns com mecanismos de de ação inovadores, que oferecem vantagens como maior tolerabilidade e maior margem terapêutica. Exemplo disso é o **levetiracetam**<sup>10</sup>, que atua através da diminuição da libertação de glutamato como consequência da sua ligação à proteína vesicular sináptica SV2A.

Ainda que com menor frequência, podem ser equacionadas outras alternativas de tratamento, como a dieta cetogénica, a cirurgia ou a neuroestimulação. A dieta cetogénica consiste numa dieta com elevada percentagem de gordura, poucas proteínas e hidratos de carbono e uma supressão total do açúcar. O mecanismo da mesma no controlo das crises epiléticas ainda não é bem conhecido, mas pensa-se que cria um estado metabólico denominado “cetose”, que ao diminuir a excitabilidade neuronal reduz as crises de epilepsia<sup>18</sup>.

Infelizmente, uma percentagem significativa de doentes não responde a nenhuma destas opções de tratamento e está sujeita a comorbilidades psiquiátricas e a uma qualidade de vida diminuída. Esta situação conduziu à procura de alternativas terapêuticas. Neste contexto, a canábida tem sido uma das mais estudadas.

## 3. Canábida

### 3.1. Descrição botânica e cultivo

Quando falamos de canábida referimo-nos a um género de plantas floridas pertencente à família *Cannabaceae*<sup>19</sup>. Atualmente, ainda não existe consenso relativamente ao número de espécies dentro deste género, mas, muitos reconhecem a existência de 3 espécies diferentes: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*, as quais diferem fundamentalmente em termos de morfologia, hábitos de crescimento e também na concentração relativa em moléculas ativas – os canabinoides.

No entanto, ao longo dos anos, o homem tem vindo a provocar cruzamentos entre as diferentes espécies com o intuito de maximizar ou minimizar o conteúdo destes compostos ativos, tendo levado à origem de milhares de diferentes cultivares. De agora em diante utilizarei a designação “canábida” para me referir ao termo geral e não a nenhuma espécie em concreto.

As plantas de canábida são normalmente dióicas (flores masculinas e femininas desenvolvem-se em plantas distintas), polinizadas pelo vento e, em algumas variedades genéticas, podem atingir os 6 metros de altura<sup>20</sup>. Disseminam-se a partir de sementes, crescem vigorosamente em ambientes abertos e ensolarados com solos bem drenados, e possuem uma necessidade abundante de nutrientes e água<sup>21</sup>. A duração dos seus ciclos de vida ronda os 4-6 meses<sup>20</sup> e apesar de as plantas estaminadas serem geralmente mais altas e menos robustas que as pistiladas apenas após o período de floração se torna possível distingui-las com certeza (Figura 3).



**Figura 2 - Flores masculinas (A) e femininas (B) de *Cannabis sativa***<sup>22</sup>. Enquanto que na planta masculina são visíveis flores e estames proeminentes pendurados em aglomerados soltos, na feminina as flores são discretas e estão amontoadas em densos aglomerados, juntamente com pequenos folhetos<sup>22</sup>.

A folha – a estrutura icônica – é composta, normalmente, por 5-7 folhetos afilados nas extremidades e de bordas serrilhadas que irradiam da base num padrão distintamente palmado reconhecido em todo o mundo<sup>23</sup>.

Outra estrutura muito relevante são os tricomas glandulares – protuberâncias epidérmicas responsáveis pela secreção e armazenamento de uma resina rica em terpenoides e canabinoides<sup>23</sup>. Embora sejam encontrados por toda a planta (masculina ou feminina) estes tricomas estão maioritariamente associados a estruturas florais existindo em maior número nas plantas femininas, o que as torna mais atrativas para fins medicinais.

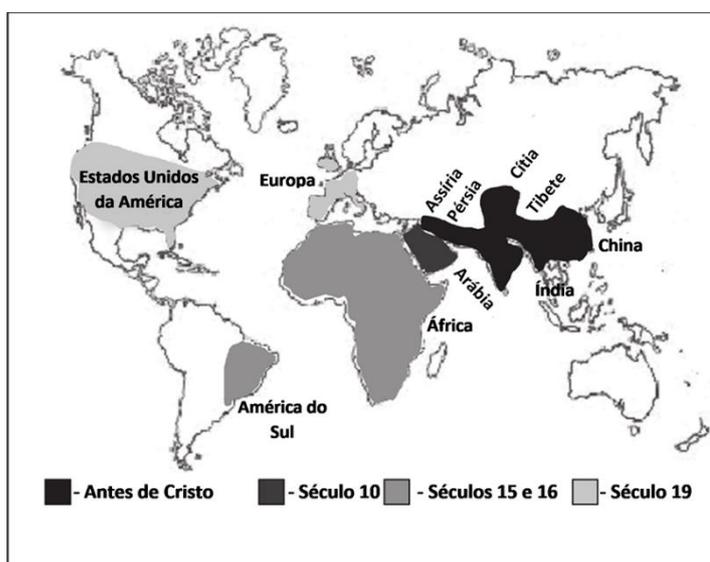
### 3.2. Perspetiva histórica

A canábis está entre as primeiras plantas cultivadas pelo homem<sup>20</sup>. A primeira evidência do seu uso foi encontrada na China, onde descobertas arqueológicas e históricas indicam que a canábis era cultivada há 6.000 anos como fonte de fibra no fabrico de tecidos e cordoaria<sup>24</sup>. Ao longo do tempo diferentes partes da planta foram usadas como fonte não só de fibra, mas também de alimento, bem como para fins recreativos, religiosos e medicinais.

A primeira referência encontrada do uso medicinal da canábis data de 2700 a.C. e está presente na farmacopeia do Imperador chinês Shen-Nung, reconhecido como o pai da medicina chinesa<sup>25</sup>. Este nomeava diversas indicações para o uso da canábis, nomeadamente, dor reumática, problemas intestinais e malária<sup>22</sup>. Mas para além dos ancestrais chineses, também outras civilizações, como a egípcia e a suméria, reportaram mais tarde o uso da planta no tratamento de diversos problemas, incluindo convulsões noturnas (1800 a.C.)<sup>25</sup>. Também

registos mais recentes da literatura árabe e islâmica mencionam explicitamente o uso da canábis no tratamento de convulsões e epilepsia<sup>26</sup>.

Na Europa a presença da canábis parece ser anterior ao início da Era Cristã. No entanto, durante muitos séculos, o seu cultivo foi exclusivamente destinado ao uso das suas fibras no comércio têxtil<sup>27</sup>. O valor terapêutico só começou a ser tido em conta no início do século XIX, principalmente graças ao contributo do médico irlandês William B O'Shaugnessy que a estudou numa das suas viagens ao Oriente<sup>28</sup>. Shaugnessy foi o responsável pela primeira e mais detalhada descrição do uso medicinal da canábis como antiepilético (1843)<sup>28</sup> e também pela sua introdução na Medicina Ocidental (Figura 2).



**Figura 3 - Ilustração dos períodos em que os usos medicinais da canábis começaram em diferentes regiões.** Adaptado<sup>29</sup>

Mas o aumento da sua utilização para fins medicinais também potenciou o crescimento do seu uso recreativo, destacando o potencial psicoativo da canábis que já era outrora conhecido. Consequentemente, nas primeiras décadas do século XX, o seu cultivo foi proibido em diversos países<sup>29</sup>. Esta proibição associada a outros fatores como a falta de padronização, o reduzido e imprevisível tempo de conservação e a descoberta de novos fármacos sintéticos mais confiáveis levou ao declínio do uso medicinal da canábis no ocidente<sup>26</sup>.

Contudo, os avanços científicos sobre as propriedades da canábis continuaram e os investigadores e farmacologistas iniciaram o seu trabalho na caracterização química dos constituintes ativos e na relação entre a estrutura molecular e a atividade biológica. Trinta anos de pesquisas subsequentes foram recompensados com diversas descobertas, destacando-se o isolamento do principal canabinoide – o  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol (THC)<sup>30</sup> – o

conhecimento de um sistema de recetores no organismo que se ligam exclusivamente aos canabinoides<sup>12</sup> e a revelação de um mecanismo bioquímico – o sistema endocanabinoide (SEC) – que mostra como a canábis desencadeia alterações fisiológicas no organismo.

As sucessivas descobertas reveladoras do amplo potencial terapêutico dos canabinoides estimularam o interesse pela canábis entre os cidadãos de muitas nações que iniciaram um movimento favorável à sua utilização para fins terapêuticos. Isso resultou na liberalização crescente dos regulamentos relativos ao seu uso medicinal em diversos países, e estimulou a intensa e crescente pesquisa científica relativa à eficácia e segurança da canábis.

### 3.3. Principais constituintes

Com mais de 500 compostos identificados, a canábis é das plantas quimicamente melhor estudadas. Estes compostos incluem-se em diversas classes (as mais importantes encontram-se listadas na Tabela 2), desde terpenoides, flavonoides e ácidos gordos. No entanto, os canabinoides são os de maior interesse<sup>31</sup>.

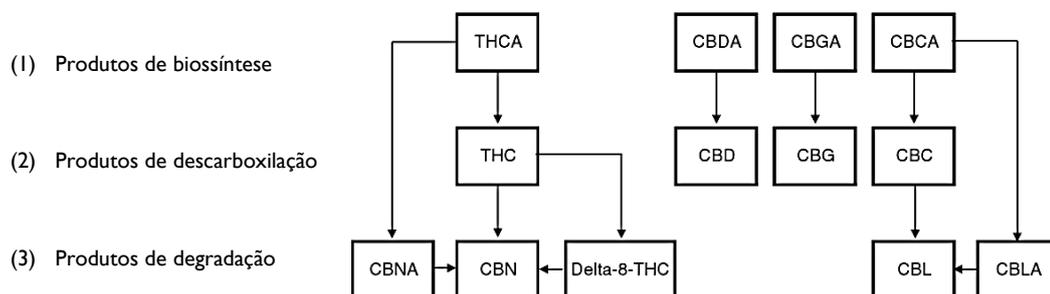
**Tabela 2** - Visão geral dos compostos identificados na canábis. Adaptado<sup>31</sup>

<i>Classe do composto</i>	<i>Compostos identificados</i>
Terpenoides	>120
Canabinoides	>70
Hidrocarbonetos	50
Açúcares e compostos relacionados	34
Compostos nitrogenados	27
Fenóis não canabinoides	25
Flavonoides	23
Ácidos gordos	22
Ácidos simples	21
Aminoácidos	18

#### 3.3.1. Canabinoides

Pertencentes a uma família de moléculas terpenofenólicas compostas por um esqueleto de 21 átomos de carbono<sup>32</sup>, os canabinoides são os principais responsáveis não só pela atividade biológica, mas também pelos efeitos psicoativos da canábis. Atualmente, sabe-se que estes compostos são biossintetizados pela planta na forma de canabinoides ácidos, os quais, por descarboxilação (perda de CO<sub>2</sub>) ou degradação, originam outros canabinoides, categorizados como canabinoides neutros (Figura 4). Esta informação justifica o facto de na planta fresca prevalecerem os canabinoides ácidos e nas preparações brutas os canabinoides neutros. Por outro lado, permite concluir que a composição de uma preparação de canábis

não depende apenas do metabolismo da planta, mas também de fatores como a idade, condições de armazenamento e métodos de extração.



**Figura 4 - Relações existentes entre os canabinoides major da planta de canábis.** É possível distinguir 3 grupos: **(1)** canabinoides produzidos por biossíntese da planta; **(2)** canabinoides resultantes da descarboxilação natural dos canabinoides ácidos; e **(3)** produtos de degradação resultantes de diversas influências, como luz UV, oxidação ou isomerização. As setas indicam as vias de conversão. Adaptado<sup>31</sup>

O grupo dos canabinoides ácidos inclui um grande número de estruturas. Os que são mais comumente encontrados numa planta de canábis são o ácido tetra-hidrocanabinólico (THCA) e o ácido canabidiólico (CBDA) que, por descarboxilação, sob influência da luz, do calor ou por auto-oxidação, podem ser convertidos nas suas formas neutras THC e CBD, respetivamente. Estes são os canabinoides mais abundantes e bem caracterizados da canábis e aparecem em quantidades diferentes, de acordo com a variedade da planta. Enquanto que a *Cannabis sativa* contém mais CBD que THC, a *Cannabis indica* contém mais THC que CBD<sup>27</sup> e a *Cannabis ruderalis* contém concentração muito baixa de THC<sup>33</sup>.

O THC é o composto responsável pela maioria dos efeitos psicoativos, sendo por essa razão, aquele que gera maior controvérsia em torno da legalização da canábis<sup>34</sup>. Num indivíduo saudável, este canabinoide demonstrou ser capaz de provocar efeitos que incluem ansiedade, sedação, euforia e até mesmo alteração da memória e da percepção<sup>12</sup>. Para além disso, também o risco de dependência associado ao THC impõem restrições ao uso clínico da canábis<sup>35</sup>. No entanto, é impossível ignorar as evidências experimentais que demonstram o amplo potencial clínico deste composto. Até à data foram inclusivamente aprovados alguns medicamentos que utilizam como componente principal THC sintético: o Marinol<sup>®</sup> e o Syndros<sup>®</sup>. Ambos estão indicados em náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia e enquanto estimulantes do apetite em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Apesar de aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e autorizados em alguns países (como Austrália e Nova Zelândia), nenhum dos dois é autorizado em Portugal<sup>36</sup>.

O CBD, por sua vez, apresenta a vantagem de ser praticamente desprovido de efeitos psicoativos. Para além disso, demonstrou ser capaz de reduzir a psicoatividade do THC<sup>37</sup>, provavelmente por estar envolvido na inibição do seu metabolismo ao bloquear a conversão no, ainda mais psicoativo, 11-OH-THC através do citocromo P450 (CYP) 3A11<sup>31</sup>. Esta propriedade do CBD é explorada no fármaco Sativex<sup>®</sup>, um spray oral comercializado em Portugal, constituído por um extrato de *Cannabis sativa*, que está indicado na dor oncológica e na rigidez muscular da esclerose múltipla<sup>38</sup>. Estas características, aliadas ao seu potencial terapêutico, tornam-no um composto bastante mais ambicionado pela comunidade científica, a qual, tem vindo, nos últimos anos, a desmistificar os mecanismos subjacentes à sua atividade.

Relativamente ao mecanismo de ação, inicialmente, concebeu-se que os canabinoides, sendo altamente lipossolúveis, exerceriam os seus efeitos por interação com a membrana celular<sup>35</sup>. Todavia, após a elucidação da estrutura do THC em 1964, o desenvolvimento de análogos sintéticos para o estudo das relações estrutura-atividade permitiu identificar possíveis locais de ação a nível cerebral através de interações específicas com recetores de canabinoides<sup>36</sup>. Concluiu-se então que os diversos efeitos da canábis estariam associados à interação com um sistema complexo: o sistema endocanabinoide (SEC).

Hoje, sabe-se que é impossível delinear um mecanismo de ação único para os canabinoides, porque os seus efeitos não são apenas mediados por interação com o SEC, mas também com uma panóplia de diferentes alvos e recetores intracelulares<sup>15</sup>. No entanto, por estar envolvido numa ampla gama de processos fisiopatológicos, o SEC continua a ser o mecanismo mais estudado.

## **4. Sistema endocanabinoide**

### **4.1. Recetores CBI e CB2**

CBI e CB2 foram os nomes atribuídos aos dois recetores canabinoides identificados no nosso organismo. Com aproximadamente 44% de homologia de aminoácidos<sup>39</sup> estes dois recetores têm sete domínios transmembranares e pertencem ambos à classe dos recetores metabotrópicos acoplados à proteína G inibitória, no entanto, os locais de expressão distintos levam à ativação de vias fisiológicas diferentes<sup>40</sup>.

O CBI foi o primeiro recetor canabinoide a ser identificado. É maioritariamente expresso ao nível do SNC e pensa-se ser o principal responsável por mediar os efeitos psicotrópicos do THC. Apesar de extensa, a distribuição no SNC não é homogénea, havendo

uma maior concentração de recetores CBI ao nível do hipocampo, substância negra e cerebelo<sup>41</sup>. Em termos celulares estão normalmente localizados pré-sinápticamente nos terminais dos neurónios do sistema nervoso central e periférico, onde atuam como moduladores da atividade sináptica (excitatória e inibitória)<sup>13</sup>. Para além disso, é também possível encontrá-los em tecidos periféricos, como tecido cardiovascular, trato gastrointestinal, fígado, sistema reprodutivo, músculos, ossos e pele<sup>42</sup>.

O recetor CB2, por sua vez, está primariamente associado ao sistema imunitário, encontrando-se expresso em quase todas as células imunitárias<sup>27</sup>. No entanto, também pode ser localizado ao nível do SNC, na microglia, ainda que numa taxa de expressão muito inferior à do recetor CBI<sup>39</sup>.

## 4.2. Endocanabinoides

A existência destes recetores, e o facto de fisiologicamente os canabinoides não existirem no nosso organismo, levou à pesquisa de substâncias endógenas que interagissem com eles e à identificação dos então chamados endocanabinoides. Esta descoberta gerou uma nova classificação e redefinição dos canabinoides, os quais passaram a englobar os diferentes ligantes dos recetores canabinoides. Nomearam-se: endógenos (endocanabinoides), derivados da canábis (fitocanabinoides) e sintéticos.

Os endocanabinoides mais importantes são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), ambos derivados do ácido araquidónico<sup>27</sup>. Estas moléculas variam em termos de eficácia e afinidade para os recetores CBI e CB2 e são sintetizadas a partir de precursores membranares apenas *on demand*, isto é, apenas onde e quando são necessárias<sup>41</sup>, não se encontrando armazenadas em vesículas como a maioria dos neurotransmissores<sup>43</sup>. A AEA é um agonista parcial do recetor CBI e CB2<sup>44</sup> tendo elevada afinidade para o recetor CBI e baixa afinidade para o recetor CB2<sup>45</sup>. Pelo contrário, o 2-AG é um agonista total dos recetores CBI e CB2, embora tenha afinidade baixa a moderada. No entanto, como o seu nível no cérebro é mais abundante do que o da AEA, pensa-se que seja o principal ligando endógeno dos recetores canabinoides no SNC<sup>45</sup>.

## 4.3. Controlo da excitabilidade neuronal

Uma das características mais relevantes deste sistema é o papel que desempenha no controlo da transmissão sináptica e na regulação da excitabilidade neuronal. Consegue-o através da ativação dos recetores CBI. Bioquimicamente, quando um agonista (ex. THC ou endocanabinoides) se liga a estes recetores verificam-se várias alterações ao nível do neurónio

pré-sináptico. Uma delas é a abertura de canais de potássio ( $K^+$ ) retificadores da entrada de  $K^+$ , outra é a inibição de canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem. No caso dos canais de  $K^+$ , com a sua abertura, assistimos a um efluxo de  $K^+$  e perda de cargas positivas para o espaço extracelular, tornando a célula menos excitável. Já com a inibição dos canais de  $Ca^{2+}$  verifica-se uma redução da excitabilidade pré-sináptica assim como uma diminuição da libertação de neurotransmissores<sup>46</sup>.

Este conhecimento abriu portas para possíveis usos medicinais dos fitocanabinoides. No entanto, deve ser tido em conta que nem todos os fitocanabinoides têm afinidade para os recetores CBI. O CBD, por exemplo, parece ter uma atividade independente do SEC dada a baixa afinidade tanto para o recetor CBI como CB2. O mesmo não se verifica com o THC, que demonstra ser um agonista destes recetores.

## 5. Uso da canábis na epilepsia

Baseando-se na descoberta do importante papel que o SEC desempenha na regulação da excitabilidade neuronal, os primeiros estudos pré-clínicos sobre a utilização da canábis no tratamento da epilepsia centraram-se no THC e, posteriormente, em agonistas sintéticos dos recetores CBI. Os resultados destes estudos, que, entretanto, foram extensivamente revistos, revelaram, contudo, resultados contraditórios<sup>47</sup>. Se alguns estudos revelaram uma diminuição da frequência e severidade das crises epiléticas com a utilização do THC, outros demonstraram que este teve um efeito proconvulsivante, potenciando-as<sup>27</sup>. Tais incoerências, associadas ao potencial psicoativo deste composto, fizeram com que as atenções se voltassem para o CBD e para produtos à base de canábis ricos em CBD.

Vários estudos foram realizados ao longo dos anos, contudo, as restrições legais e éticas associadas à canábis impediram a realização de ensaios duplo-cego, randomizados e devidamente controlados por placebo, pelo que se tornou praticamente impossível determinar com confiança a segurança e eficácia de diferentes preparações de canábis no tratamento da epilepsia.

Nos últimos anos, porém, o panorama mudou. Assistimos a um alívio progressivo das restrições relativas à canábis em diversos países e ao reporte crescente de casos de sucesso em doentes, principalmente crianças com síndromes epiléticas graves, que, por falta de opções, iniciaram a toma de produtos à base de canábis por iniciativa própria.

## 5.1. Legislação em Portugal

Portugal foi um dos países que alterou recentemente a legislação no sentido de permitir a utilização da canábis para fins medicinais.

A Lei n.º 33/2018 de 18 de julho e a respetiva regulamentação pelo Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, estabelecem o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta, para fins medicinais. Desta forma, para além dos medicamentos que contêm canabinoides como princípio ativo, é agora permitida a prescrição e dispensa de preparações e substâncias à base da canábis, nomeadamente, folhas e sumidades floridas ou frutificadas, óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta<sup>48</sup>. A colocação no mercado destas preparações ou substâncias para fins medicinais em Portugal está sujeita a uma autorização de colocação no mercado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P), a qual definiu uma lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para a prescrição de preparações e substâncias à base da planta:

- a) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
- b) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- c) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- d) Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster);
- e) Síndrome de *Gilles de la Tourette*;
- f) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*;
- g) Glaucoma resistente à terapêutica.

A utilização destas preparações e substâncias à base da planta só será admitida nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais, com medicamentos autorizados, não produzam os efeitos esperados ou provoquem efeitos adversos relevantes<sup>49</sup>.

A prescrição é feita mediante receita médica especial e a sua dispensa exclusiva em Farmácia. Estas alterações legislativas evidenciam a necessidade de uma compreensão correta e abrangente das suas propriedades.

## 5.2. Extratos de canábis ricos em CBD

No que concerne aos extratos de canábis ricos em CBD (preparações obtidas a partir de variedades de canábis com elevado conteúdo em CBD e baixo em THC), ainda não estão disponíveis ensaios randomizados e devidamente controlados por placebo. As evidências existentes sobre a eficácia e segurança destas preparações em doentes epilépticos provêm maioritariamente de estudos retrospectivos e de reportes de casos por parte de pacientes ou dos seus cuidadores.

Um dos casos mais mediáticos e o responsável por renovar o interesse na canábis enquanto antiepiléptico foi o de Charlotte, uma menina de 5 anos diagnosticada com SD. Em 2012, após esgotarem, sem sucesso, todas as opções de tratamento convencionais, os pais de Charlotte tomaram a decisão de iniciar um tratamento alternativo com um extrato oleoso de um novo cultivar de canábis (com um rácio CBD:THC elevado), atualmente conhecido por “Charlotte’s Web”. Este extrato, cuidadosamente doseado ao longo do tempo e administrado por via sublingual e em conjunto com o regime farmacológico antiepiléptico previamente prescrito, permitiu uma diminuição da frequência das crises de cerca de 50 por dia para 2 a 3 crises noturnas por mês, o que representou uma redução de 90% em termos percentuais<sup>50</sup>. Estes efeitos persistiram mesmo após a suspensão do clobazam (CLB), o único fármaco antiepiléptico que lhe estava a ser administrado quando se deu início ao tratamento com o extrato de canábis. Para além disso, também foram reportadas melhorias comportamentais significativas.

As expectativas à volta deste caso levaram ao aumento da procura de preparações semelhantes por pacientes e pais de crianças com epilepsias resistentes ao tratamento. Com isto surgiram vários inquéritos *online*. Um dos primeiros, organizado pela Universidade de Stanford, envolveu pais pertencentes a um grupo de *Facebook* destinado à partilha de informações sobre o uso da canábis no tratamento da epilepsia pediátrica<sup>51</sup>. A resposta não foi extensa, contudo, 19 pais atenderam aos critérios de inclusão para o estudo: filhos com diagnóstico de epilepsia e uso atual de canábis rica em CBD. Dos 19, 16 (84%) pais relataram uma redução na frequência de crises dos seus filhos. Destes, 10 (53%) referiram uma redução superior a 80% na frequência de crises. Outros efeitos benéficos incluíram aumento da atenção e melhoria do sono e do humor. Apenas fadiga (16%) e sonolência (37%) foram mencionadas como efeitos adversos aquando da análise da tolerabilidade das preparações utilizadas.

Como este exemplo existem muitos mais com resultados semelhantes<sup>52,53,54</sup>, todavia, a qualidade destas evidências não permite tirar conclusões firmes. Na generalidade destes

estudos as preparações não são controladas (ausência de validação da qualidade) e a composição é desconhecida. Para além disso existe uma forte probabilidade de os resultados reportados serem enviesados pelas expectativas positivas criadas pelos *media* em redor da canábis.

### **5.3. CBD purificado**

No caso do CBD purificado a situação é diferente. Os primeiros estudos controlados, relativos ao efeito antiepilético do CBD, foram realizados nos anos 70 e 80<sup>54;55</sup>. Nestes estudos pequenas amostras de doentes com epilepsia refratária foram divididas em dois grupos para receber 200-300 mg de CBD ou placebo por dia, via oral, concomitantemente com os AEDs previamente prescritos. Os resultados demonstraram melhorias nas crises epiléticas com o uso de CBD comparativamente ao placebo. No entanto, as lacunas existentes na metodologia utilizada e a falta de alguns detalhes críticos (como frequência e severidade basal das crises)<sup>41</sup> não permitiram retirar conclusões sobre a eficácia deste canabinoide no tratamento da epilepsia<sup>55; 56</sup>.

Nos últimos anos, mais estudos foram realizados, desta vez de carácter exploratório. O maior incluiu uma amostra de 214 pacientes com epilepsia refratária aos quais foi administrada uma formulação oral líquida baseada em CBD (>99%), devidamente doseada<sup>57</sup>. Também neste caso os resultados foram promissores (com uma redução média de 35% das crises em 137 pacientes) apesar de terem sido reportados com frequência (79% dos pacientes) efeitos adversos.

#### **5.3.1. Ensaio randomizado e controlado por placebo**

A evidência sobre o potencial antiepilético dos canabinoides atingiu um ponto de viragem quando, em 2017, foram publicados pela *GW Pharmaceuticals* os 3 primeiros ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, que avaliavam a eficácia da formulação oral líquida de CBD supramencionada enquanto terapêutica adjuvante de crises epiléticas. Um deles foi realizado em pacientes com SD e os outros 2 em pacientes com síndrome de *Lennox-Gastaut* (SLG)<sup>58; 59; 60</sup>, ambas síndromes epiléticas graves, frequentemente difíceis de controlar com AEDs.

Os 3 ensaios consistiram num período de 4 semanas de situação basal, um período de titulação de 2 semanas e um período de manutenção de 12 semanas e os parâmetros primários de avaliação foram a redução percentual nas crises desde a situação basal e a diferença ou redução percentual das crises em comparação com placebo. Secundariamente foi também avaliada a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises.

### 5.3.1.1. Resultados

#### Doentes com Síndrome de Dravet (SD)

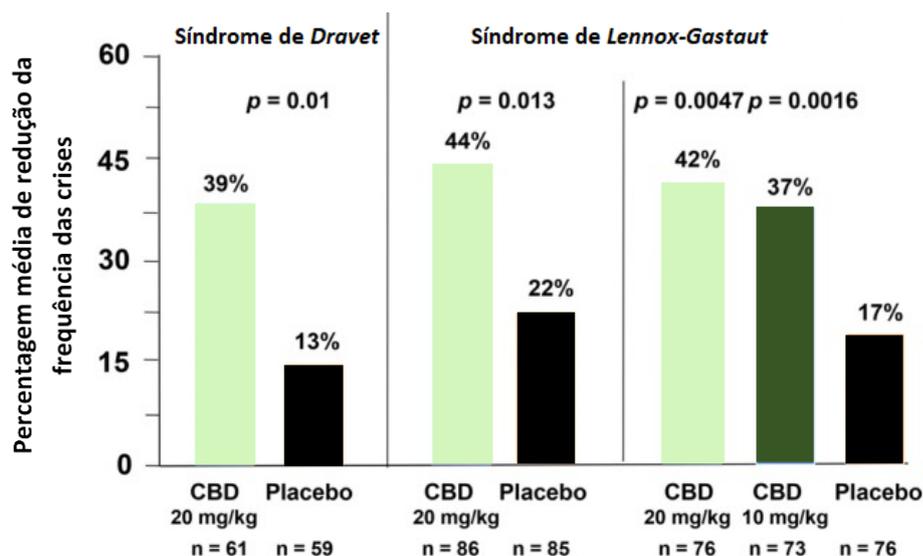
No ensaio da SD, 120 pacientes, com idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos foram randomizados para receber placebo (n=59) ou 20 mg/kg/dia de CBD (n=61). A idade média da população em estudo era de 9 anos e 94% estavam a tomar 2 ou mais AEDs durante o ensaio. Os AEDs usados mais frequentemente (>25% dos doentes) no ensaio foram valproato, clobazam (CLB), estiripentol e levetiracetam. Aproximadamente 65% dos doentes estavam a tomar CLB concomitante.

Em comparação com 27% no placebo, com o CBD 43% dos pacientes tiveram uma redução das crises superior a 50%. Para além disso, 5% das crianças ficaram livres de crises com o CBD em comparação com nenhuma no placebo. A redução percentual média no total de crises foi de 39% com o CBD e 13% no placebo (Figura 5).

#### Doentes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Relativamente aos ensaios em doentes com SLG, num deles, 171 pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos (placebo vs 20 mg/kg/dia de CBD) e no outro 225 pacientes foram divididos em 3 grupos (placebo vs 10 mg/kg/dia de CBD vs 20 mg/kg/dia de CBD). A idade média da população em estudos era de 15 anos e 94% estavam a tomar 2 ou mais AEDs concomitantes durante o ensaio. Os AEDs usados com maior frequência (>25% dos doentes) em ambos os ensaios foram valproato, CLB, lamotrigina, levetiracetam e rufinamida. Aproximadamente 50% dos doentes estavam a tomar CLB concomitante.

Os indivíduos que tomaram CBD melhoraram em comparação aos que receberam placebo: 40% a 44% com 20 mg/kg/dia, 36% com 10 mg/kg/dia e 17% a 22% no placebo tiveram uma redução de 50 % ou mais na frequência das crises. A redução percentual média no total de crises foi de 38% a 41% com 20 mg/kg/dia, 36% com 10 mg/kg/dia e 14% a 19% no placebo (Figura 5).



**Figura 5 - Redução percentual média na frequência de crises nos três ensaios clínicos que avaliaram a eficácia do CBD como terapia adjuvante em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut.** Os valores de p referem-se a comparações entre cada grupo CBD e o grupo placebo correspondente. Adaptado<sup>27</sup>

Embora, no geral, o CBD tenha sido bem tolerado, sonolência, diarreia e falta de apetite foram efeitos adversos (EAs) reportados com frequência pelos doentes expostos ao CBD<sup>27</sup>.

### 5.3.1.2. Limitações dos ensaios

Como referido anteriormente, uma percentagem considerável dos participantes destes 3 estudos estava a tomar, concomitantemente com o CBD, CLB – um antiepilético que em estudos anteriores demonstrou sofrer interações farmacocinéticas com o CBD. Nestes estudos verificou-se que com a adição de CBD ocorria um aumento dos níveis plasmáticos de CLB em cerca de 60-80% e, ainda mais relevante, um aumento de cerca de 500% nos níveis plasmáticos do seu metabolito ativo, o N-desmetilclobazam (nCLB)<sup>61</sup>. Acredita-se que estas alterações sejam consequência da atividade inibitória do CBD sobre a enzima CYP2C19, responsável pelo metabolismo do CLB.

No entanto, nenhum dos três ensaios realizados forneceu dados relativos aos níveis plasmáticos de CLB ou nCLB, pelo que não se conseguiu concluir se a melhoria observada na frequência das crises resulta da ação direta do CBD ou se é apenas uma consequência do aumento dos níveis plasmáticos da medicação.

Neste contexto existem já alguns estudos que apontam diferentes teorias. Um deles, publicado recentemente, sugere um novo mecanismo farmacodinâmico no qual o CBD e o

CLB aumentam a ativação do recetor GABA, justificando assim o efeito antiepilético da combinação CBD/CLB<sup>62</sup>. Outro estudo, também recente, demonstrou que a resposta terapêutica de um extrato de cânabis rico em CBD era independente do uso de CLB. Contudo, no mesmo estudo o CLB contribuiu significativamente para os efeitos sedativos do CBD<sup>63</sup>.

### **5.3.1.3. Propriedades farmacocinéticas e interações medicamentosas**

#### Propriedades farmacocinéticas

Relativamente às propriedades farmacocinéticas sabe-se que o CBD é rapidamente absorvido, mas que apresenta uma biodisponibilidade oral baixa, da ordem dos 6%, que se pensa ser resultado da sua pobre absorção gastrointestinal e elevado metabolismo de primeira passagem. Sabe-se ainda que esta biodisponibilidade é bastante influenciada positivamente pela ingestão de refeições ricas em gordura<sup>64</sup>.

É um composto com a capacidade de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica (BHE) e que apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (>99%)<sup>65</sup>. É extensamente metabolizado pelo fígado, maioritariamente pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19, e excretado, quase exclusivamente, através das fezes.

#### Interações medicamentosas

Dados *in vitro* sugerem que o CBD é um inibidor da atividade mediada não só pela CYP2C19 como também pela CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes<sup>66</sup>. Esta inibição pode implicar a sua interação com diversos medicamentos (particularmente AEDs).

Os dados existentes relativamente a estas interações são ainda limitados. Para além da interação com o CLB foi também estudada a interação com outros dois AEDs: valproato e estiripentol. Na associação com valproato verificou-se um aumento da incidência de elevação de enzimas transaminase, de diarreia e de falta de apetite. No entanto, os mecanismos subjacentes a esta interação não são conhecidos. No caso do estiripentol, num ensaio com voluntários saudáveis, verificou-se um aumento nos níveis de estiripentol de 28% para a concentração plasmática máxima medida. No entanto, em doentes o efeito foi mais pequeno, com um aumento de apenas 17%<sup>67</sup>.

Interações com outros AEDs não foram investigadas, embora se possa hipotetizar que os AEDs que são metabolizados por enzimas induzidas ou inibidas pelo CBD podem ser

afetados. Uma vez identificadas, essas potenciais interações precisam de ser avaliadas em ambiente clínico para determinar se são clinicamente significativas.

#### **5.3.1.4. Aprovação do Epidiolex®**

Apesar das dúvidas existentes, os bons resultados nos 3 estudos, conduziram, em 2018, à aprovação, pela FDA, desta formulação de CBD purificado com o nome comercial de Epidiolex® para o tratamento de crises epiléticas associadas à SLG e à SD em doentes com 2 ou mais anos de idade.

Mais recentemente, em setembro de 2019, foi também aprovado, com o nome comercial de Epidyolex®, pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Neste caso, baseando-se nos resultados da análise de subgrupo dos doentes tratados com CLB, em comparação com os doentes tratados sem CLB, que indicaram que existe incerteza estatística residual em relação ao efeito do tratamento de CBD nos doentes que não estão a tomar CLB<sup>67</sup>, a EMA decidiu aprovar o uso de Epidyolex® enquanto terapêutica adjuvante de crises associadas à SLG ou SD apenas em associação com o fármaco CLB, para doentes a partir dos 2 anos.

Em Portugal, apesar de “epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de *Dravet* e *Lennox-Gastaut*” fazer já parte da lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis, elaborada pelo INFARMED, I.P.<sup>49</sup>, o Epidyolex® ainda não é comercializado.

#### **5.3.1.5. Efeitos adversos e contra-indicações do Epidiolex®**

Como todos os medicamentos, o Epidiolex® pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os mais frequentes incluem: tonturas ou sonolência, apetite diminuído, diarreia, febre, sensação de cansaço e vômitos. Outros que, apesar de não frequentes, podem ser muito graves são: lesões hepáticas - em doentes a tomar Epidiolex®, foram observados níveis elevados das transaminases nas análises ao sangue, que podem ser um sinal de lesão hepática - e pensamentos de automutilação ou suicidas.

O Epidiolex® está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa (CBD), ou a qualquer um dos excipientes da formulação e em doentes com elevações de transaminase superiores a 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e bilirrubina superior a 2 vezes o LSN<sup>67</sup>.

No caso de gravidez o uso de Epidiolex® não está contra-indicado, no entanto, dada a quantidade de dados sobre a utilização de CBD em mulheres grávidas ser limitada, a sua

utilização deve ser evitada (exceto quando o benefício potencial para a mãe é claramente superior ao risco potencial para o feto).

#### **5.4. Canabidivarina**

A canabidivarina (CBDV), um análogo propil do CBD, tem sido também apontada como possível terapêutica na epilepsia, sobretudo graças aos resultados promissores de diversos estudos pré-clínicos, que revelaram as suas propriedades antiepiléticas<sup>68</sup>. Como exemplo, CBDV (200 mg/kg; intraperitoneal) administrada com valproato de sódio ou etossuximida foi bem tolerada e reteve as suas próprias atividades antiepiléticas no modelo pentilenotetrazol (PTZ)<sup>69</sup> (um modelo *in vivo* em que são induzidas crises epiléticas a ratos através da administração subcutânea de PTZ).

Recentemente, contudo, uma formulação purificada de CBDV falhou num ensaio controlado e randomizado de fase 2 em pacientes com crises focais não controladas que estavam a tomar 1 a 3 AEDs. Os resultados oficiais ainda não foram publicados, no entanto, a *GW Pharmaceuticals* divulgou, em fevereiro de 2018, que a formulação oral havia falhado o principal objetivo do ensaio, ao se verificar que, tanto o grupo placebo, como o grupo tratado com CBDV, mostraram reduções percentuais nas crises focais de aproximadamente 40%<sup>70</sup>. Face a estes resultados, a empresa está a tentar entender as possíveis razões para esta extensão da resposta ao placebo. Quanto à tolerabilidade, os EAs foram relatados por uma proporção maior de doentes tratados com CBDV em comparação com o placebo (73% vs 48%). A maioria destes EAs tinha severidade leve a moderada e a incidência de EAs graves foi baixa (3,7% e 1,2% nos grupos CBDV e placebo, respetivamente)<sup>70</sup>.

Apesar destes resultados insatisfatórios, são importantes estudos futuros que continuem a explorar as oportunidades de desenvolvimento deste composto no campo da epilepsia. Para já estão disponíveis algumas informações importantes relativamente à farmacocinética da CBDV: composto altamente lipossolúvel com capacidade de penetrar rapidamente a BHE e que, tal como o CBD, tem uma biodisponibilidade oral pobre (6%), mas revelou em estudos farmacocinéticos em animais uma absorção relativamente rápida com picos de concentração observados cerca de 2h após a administração oral<sup>71</sup>.

#### **5.5. Mecanismos de ação antiepiléticos do CBD e da CBDV**

Como referido anteriormente, ao contrário do que se verifica com o THC, o CBD não apresenta afinidade para os recetores CB1 e CB2, o que sugere que a sua atividade antiepilética não está associada ao SEC. O mesmo se verifica para a CBDV. Contudo, os

mecanismos responsáveis pelas propriedades antiepiléticas destes canabinoides não estão ainda bem definidos<sup>72</sup>.

Algumas teorias foram já sugeridas, sendo que, as mais relevantes apontam para uma redução da excitabilidade e transmissão neuronal através da modulação intracelular de  $Ca^{2+}$  por interação com alvos como: recetores acoplados à proteína G55, proteínas I de canal iónico dependente de voltagem (VDAC1) e alguns canais iónicos recetores de potencial transitório (TRP) (ex. TRPV1, TRPV2 e TRPA1). Para além disso, também efeitos anti-inflamatórios via modulação do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ou via inibição da recaptação de adenosina têm sido sugeridos como possíveis mecanismos anti-ictogénese destes canabinoides<sup>73</sup>.

## 6. Conclusões e perspetivas futuras

Nos últimos anos, o interesse pela canábis no tratamento da epilepsia atingiu o seu pico. O mediatismo criado em torno da planta e a procura de alternativas terapêuticas mais eficazes no controlo das crises epiléticas fizeram disparar os estudos com extratos da planta e com os seus canabinoides isolados.

O THC, por ser o principal responsável pelos efeitos psicoativos da canábis e por demonstrar resultados contraditórios, foi desde cedo descartado. A atenção centra-se agora no CBD e em extratos da planta ricos em CBD.

No caso dos extratos ricos em CBD as evidências científicas atuais não são suficientes para tomar decisões terapêuticas. Apesar de existirem diversos relatos e estudos exploratórios que mostram que estes produtos podem ser uma alternativa eficaz no tratamento da epilepsia refratária, são necessários ensaios clínicos controlados que evitem resultados enviesados e que comprovem a sua eficácia e segurança. Para além disso, é crucial o controlo da qualidade dos produtos artesanais usados, assim como a sua padronização, algo que não se verifica atualmente.

Quanto ao CBD purificado já existem evidências científicas confiáveis, provenientes de 3 ensaios clínicos controlados e randomizados, que comprovaram a sua eficácia quando administrado a pacientes com SD e SLG em concomitância com outros AEDs. Estes resultados permitiram a aprovação do Epidiolex<sup>®</sup>, uma solução oral de CBD (>99%) – pelo FDA e pela EMA. Contudo há ainda questões por esclarecer: será o mecanismo de ação do CBD independente de interações farmacológicas com outros fármacos, principalmente com o CLB?

Como é o perfil de segurança desta formulação a longo prazo? Será eficaz noutras síndromes epiléticas?

Além do CBD, outros canabinoides têm sido propostos como potenciais compostos antiepiléticos. A CBDV foi um dos que mostrou potencial em estudos pré-clínicos, no entanto falhou recentemente um ensaio clínico de fase 2, pelo que são necessários mais estudos para averiguar o seu potencial.

Em suma conclui-se que, apesar de incontestável, o potencial da canábis e dos seus canabinoides na epilepsia é um tema que carece de evidência científica de qualidade, algo que pode ser justificado pelas restrições legais associadas à canábis, pelo estigma social relacionado com o seu uso recreativo e pelos efeitos adversos de alguns dos seus compostos.

A realização de mais ensaios clínicos controlados e de estudos que esclareçam os mecanismos de ação dos canabinoides ou possíveis interações farmacológicas com AEDs é crucial e pode revolucionar, num futuro próximo, não só a ciência como também a vida de muitos doentes epiléticos.

## Referências Bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO** | **Epilepsy: a public health imperative**. [Consultado a 8 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/report\\_2019/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/) ISBN 978-92-4-151593-1.
2. FISHER, R.S., ACEVEDO, C., ARZIMANOGLU, A., BOGACZ, A., CROSS, J.H., ELGER, C.E., ENGEL, J., FORSGREN, L., FRENCH, J.A., GLYNN, M., HESDORFFER, D.C., LEE, B.I., MATHERN, G.W., MOSHÉ, S.L., PERUCCA, E., SCHEFFER, I.E., TOMSON, T., WATANABE, M., WIEBE, S. - **Definição Clínica Prática de Epilepsia**. *Epilepsia*, 55 (2014) 475–482.
3. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia - **Epilepsia e Generalidades**. [Consultado a 9 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: [http://static.lvengine.net/epilepsia/lm gs/GENERALIDADES \(1\).pdf](http://static.lvengine.net/epilepsia/lm%20gs/GENERALIDADES%20(1).pdf)
4. SCHMIDT, D., SCHACHTER, S. C. - **Drug treatment of epilepsy in adults**. *BMJ*. 348, (2014).
5. KWAN, P., ARZIMANOGLU, A., BERG, A.T., BRODIE, M.J., HAUSER, W.A., MATHERN, G., MOSHÉ, S.L., PERUCCA, E., WIEBE, S., FRENCH, J. - **Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies**. *Epilepsia*. 51 (2010) 1069–1077.
6. ROCHA, L., FRÍAS-SORIA, C.L., ORTIZ, J.G., AUZMENDI, J., LAZAROWSKI, A. - **Is cannabidiol a drug acting on unconventional targets to control drug-resistant epilepsy?** *Epilepsia Open*. 5 (2020) 36–49.
7. ESPINOSA-JOVEL, C. - **Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations**. *Neurologia*. (2020).
8. World Health Organization - **Epilepsy** - [Consultado a 23 de abril de 2020]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
9. FLYNN, S., BABI, M. A. - **Anticonvulsants**. Em *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 7ª ed. (2016) ISBN: 9780323393072, 176–192.
10. STAFSTROM, C.E., CARMANT, L. - **Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists**. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7 (2015) 1–19.
11. National institute of neurological disorders and stroke (2020)- **The Epilepsies and Seizures: Hope Through Research** [Consultado a 4 de maio de 2020]. Disponível em:

<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-ThroughResearch/Epilepsies-and-Seizures-Hope-Through>.

12. RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. - **Rang & Dale - Farmacologia**. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Elsevier, (2016). ISBN 978-85-352-8343-3.
13. REDDY, D.S., GOLUB, V. M. - **The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy**. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357 (2016) 45–55.
14. FISHER, R.S., CROSS, J.H., D'SOUZA, C., FRENCH, J.A., HAUT, S.R., HIGURASHI, N., HIRSCH, E., JANSEN, F.E., LAGAE, L., MOSHÉ, S.L., PELTOLA, J., ROULET PEREZ, E., SCHEFFER, I.E., SCHULZE-BONHAGE, A., SOMERVILLE, E., SPERLING, M., YACUBIAN, E.M., ZUBERI, S. M. - **Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types**. *Epilepsia*. 58 (2017) 531–542.
15. KATZUNG, B.G., MASTERS, S.B., TREVOR, A. J. - **Basic And Clinical Pharmacology**. 12<sup>a</sup> ed New York: McGraw-Hill Medical, 2012. ISBN 9781259009327.
16. SILVESTRO, S., MAMMANA, S., CAVALLI, E., BRAMANTI, P., MAZZON, E. - **Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials**. *Molecules*, 24 (2019).
17. MÁLAGA, I., SÁNCHEZ-CARPINTERO, R., ROLDÁN, S., RAMOS-LIZANA, J., GARCÍA-PEÑAS, J. J. - *Anales de Pediatría*, 91 (2019) 415-415.
18. D'ANDREA MEIRA, I., ROMÃO, T.T., DO PRADO, H.J.P., KRÜGER, L.T., PIRES, M.E.P., DA CONCEIÇÃO, P. O. - **Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far**. *Frontiers in Neuroscience*, 13 (2019).
19. FARAG, S., KAYSER, O. - **The Cannabis Plant: Botanical Aspects**. Em *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. [S.l.] : Elsevier Inc., (2017) 3–12.
20. CLARKE, R., WATSON, D. - **Marijuana and Cannabinoids**. New Jersey: Mahmoud A. ElSohly, 2001. ISBN 978-1-58-82945-62.
21. HAZEKAMP, A., FISCHEDICK, J., T LLANO, M.D., LUBBE, A., RUHAAK, R. L. - **Chemistry of Cannabis**. *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*. 3 (2010) 1033–1084.
22. BONINI, S.A., PREMOLI, M., TAMBARO, S., KUMAR, A., MACCARINELLI, G., MEMO, M., MASTINU, A. - **Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history**. *Journal of Ethnopharmacology*. 227

(2018) 300–315.

23. United nations office on drugs and crime - **Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products**. 2009. ISBN 978-9-21-14824-23.

24. LI, H. L. - **An archaeological and historical account of cannabis in China**. Economic Botany. 28 (1973) 437–448.

25. FRIEDMAN, D., SIRVEN, J. I. - **Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s**. Epilepsy and Behavior. 70 (2017) 298–301.

26. KALANT, H. - **Medicinal use of cannabis: History and current status**. Em Pain Research and Management, 6 (2001) 80-91.

27. PERUCCA, E. - **Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last?** Journal of Epilepsy Research. 7 (2017) 61–76.

28. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, - **Cannabis In: The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2017. ISBN: 978-0-309-45304-2, 43-60.

29. ZUARDI, A. W. - **History of cannabis as a medicine: A review**. Revista Brasileira de Psiquiatria. 28 (2006) 153–157.

30. ATAKAN, Z. - **Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals**. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2 (2012) 241–254.

31. MANDER, L., LIU, H. - **Comprehensive Natural Products II - Chemistry and Biology**. 1ª ed. United Kingdom : Elsevier, 2010. ISBN 978-0-08-045381-1.

32. MCPARTLAND, J.M., RUSSO, E. B. - **Cannabis and Cannabis extracts: Greater than the sum of their parts?** Cannabis Therapeutics in HIV/AIDS., 2012. ISBN 978-0-20-304910-5. p. 103–132.

33. GLOSS, D.- **An Overview of Products and Bias in Research**. Neurotherapeutics. 12 (2015) 731–734.

34. **Tetrahydrocannabinol (THC)** - [Consultado a 2 de abril de 2020]. Disponível em:

<https://www.fundacion-canna.es/d-9-tetrahydrocannabinol-thc>.

35. FONSECA, B.M., COSTA, M.A., ALMADA, M., CORREIA-DA-SILVA, G. TEIXEIRA, N. A. - **Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective.** Prostaglandins and Other Lipid Mediators. 102–103 (2013) 13–30.
36. FONSECA, B.M., SOARES, A.; TEIXEIRA, N., CORREIA-DA-SILVA, G. - **Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia - Porto. 11 (2019) 21–31.
37. PAMPLONA, F. A. - **Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?** Revista da Biologia. 13 (2014) 28–35.
38. TURRI, M., TEATINI, F., DONATO, F., ZANETTE, G., TUGNOLI, V., DEOTTO, L., BONETTI, B., SQUINTANI, G. - **Pain Modulation after Oromucosal Cannabinoid Spray (SATIVEX®) in Patients with Multiple Sclerosis: A Study with Quantitative Sensory Testing and Laser-Evoked Potentials.** Medicines. 5 (2018) 59.
39. CABRAL, G.A., ROGERS, T.J., LICHTMAN, A. H. - **Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function.** Journal of Neuroimmune Pharmacology. 10 (2015) 193–203.
40. FONSECA, B., COSTA, M., ALMADA, M., SOARES, A., CORREIA-DA-SILVA, G., TEIXEIRA, N. - **O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica.** Acta Farmacêutica Portuguesa. 2 (2013) 37–44.
41. MORANO, A., FANELLA, M., ALBINI, M., CIFELLI, P., PALMA, E., GIALONARDO, A.T., DI BONAVENTURA, C. - **Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Current status and future prospects.** Neuropsychiatric Disease and Treatment. 16 (2020) 381–396.
42. BOISSELIER, R., Alexandre, J., Lelong-Boulouard, V., Debruyne, D. LE - **Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids.** Clinical Pharmacology and Therapeutics. 101 (2017) 220–229.
43. FOWLER, C. J. - **Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell.** FEBS Journal. 280 (2013) 1895–1904.
44. JOSHI, N., ONAIVI, E. S. - **Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution.** Advances in Experimental Medicine and Biology. 1162 (2019) 1–12.

45. MARZO, V., DE PETROCELLIS, L. DI - **Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand?** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 367 (2012) 3216–3228.
46. VUČKOVIC, S., SREBRO, D., VUJOVIC, K.S., VUČETIC, Č., PROSTRAN, M. - **Cannabinoids and pain: New insights from old molecules.** *Frontiers in Pharmacology.* 9 (2018).
47. ROSENBERG, E.C., PATRA, P.H., WHALLEY, B. J. - **Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection.** *Epilepsy and Behavior.* 70 (2017) 319–327.
48. INFARMED, I.P - **Canábis para fins medicinais** [Consultado a 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.INFARMED, I.P.pt/web/INFARMED, I.P/canabis-medicinal>.
49. INFARMED, I.P - **Deliberação N.º 11/CD/2019 do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.** [Consultado a 10 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
50. MAA, E., FIGI, P. - **The case for medical marijuana in epilepsy.** *Epilepsia.* 55 (2014) 783–786.
51. PORTER, B.E., JACOBSON, C. - **Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy.** *Epilepsy and Behavior.* 29 (2013) 574–577.
52. HUSSAIN, S.A., ZHOU, R., JACOBSON, C., WENG, J., CHENG, E., LAY, J., HUNG, P., LERNER, J.T., SANKAR, R. - **Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome.** *Epilepsy and Behavior.* 47 (2015) 138–141.
53. SURAEV, A.S., TODD, L., BOWEN, M.T., ALLSOP, D.J., MCGREGOR, I.S., IRELAND, C., LINTZERIS, N. - **An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use.** *Epilepsy and Behavior.* 70 (2017) 334–340.
54. AGUIRRE-VELÁZQUEZ, C. G. - **Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (Medicinal cannabis) in Mexican Children with Refractory Epilepsy.** *Neurology Research International.* 2017 (2017).

55. MECHOULAM, R., CARLINI, E. A. - **Toward drugs derived from cannabis.** *Naturwissenschaften.* 65 (1978) 174–179.
56. CUNHA, J.M., CARLINI, E.A., PEREIRA, A.E., RAMOS, O.L., PIMENTEL, C., GAGLIARDI, R., SANVITO, W.L., LANDER, N., MECHOULAM, R. - **Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients.** *Pharmacology.* 21 (1980) 175–185.
57. DEVINSKY, O., MARSH, E., FRIEDMAN, D., THIELE, E., LAUX, L., SULLIVAN, J., MILLER, I., FLAMINI, R., WILFONG, A., FILLOUX, F., WONG, M., TILTON, N., BRUNO, P., BLUVSTEIN, J., HEDLUND, J., KAMENS, R., MACLEAN, J., NANGIA, S., SINGHAL, N.S., WILSON, C.A., PA, M. R. - **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.** *The Lancet Neurology.* 15 (2016) 270–278.
58. DEVINSKY, O., CROSS, J.H., LAUX, L., MARSH, E., MILLER, I., NABBOUT, R., SCHEFFER, I.E., THIELE, E.A., WRIGHT, S. - **Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.** *New England Journal of Medicine.* 376 (2017) 2011–2020.
59. THIELE, E.A., MARSH, E.D., FRENCH, J.A., MAZURKIEWICZ, M.B., BENBADIS, S.R., JOSHI, C., LYONS, P.D., TAYLOR, A., ROBERTS, C., SOMMERVILLE, K., GUNNING, B., GAWLOWICZ, J., LISEWSKI, P., SZEWCZYK, K.M., STEINBORN, B., ZOLNOWSKA, M., HUGHES, E., MCLELLAN, A., A. - **Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.** *The Lancet.* 391 (2018) 1085–1096.
60. DEVINSKY, O., PATEL, A.D., CROSS, J.H., VILLANUEVA, V., WIRRELL, E.C., PRIVITERA, M., GREENWOOD, S.M., ROBERTS, C., CHECKETTS, D., VANLANDINGHAM, K.E., ZUBERI, S. M. - **Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox–gastaut syndrome.** *New England Journal of Medicine.* 378 (2018) 1888–1897.
61. GEFFREY, A. L. .. POLLACK, S. F. .. BRUNO, P. L. .. THIELE, E. A. - **Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy.** *Epilepsia.* 56 (2015) 1246–1251.
62. ANDERSON, L.L., ABSALOM, N.L., ABELEV, S.V., LOW, I.K., DOOHAN, P.T., MARTIN, L.J., CHEBIB, M., MCGREGOR, I.S., ARNOLD, J. C. - **Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions.** *Epilepsia.* 60 (2019) 2224–2234.

63. PORCARI, G.S., FU, C., DOLL, E.D., CARTER, E.G., CARSON, R. P. - **Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center.** *Epilepsy and Behavior.* 80 (2018) 240–246.
64. FRANCO, V. .. PERUCCA, E. - **Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy.** *Drugs.* 79 (2019) 1435–1454.
65. BIALER, M., JOHANNESSEN, S. I., LEVY, R. H., PERUCCA, E., TOMSON, T., WHITE, H. - **Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII).** *Epilepsia.* 58 (2017) 181–221.
66. ZENDULKA, O., DOVRTĚLOVÁ, G., NOSKOVÁ, K., TURJAP, M., ŠULCOVÁ, A., HANUŠ, L., JUŘICA, J. - **Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions.** *Current Drug Metabolism.* 17 (2016) 206–226.
67. INFARMED, I.P - **Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Epidyolex.** (2010) 1–29.
68. CARO, C., LEO, A., CITRARO, R., DE SARRO, C., RUSSO, R., CALIGNANO, A., RUSSO, E. DE - **The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment.** *Expert Review of Neurotherapeutics.* 17 (2017) 1069–1079.
69. HILL, A.J., MERCIER, M.S., HILL, T.D.M., GLYN, S.E., JONES, N.A., YAMASAKI, Y., FUTAMURA, T., DUNCAN, M., STOTT, C.G., STEPHENS, G.J., WILLIAMS, C.M., WHALLEY, B. J. - **Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat.** *British Journal of Pharmacology.* 167 (2012) 1629–1642.
70. GW PHARMACEUTICALS - **GW Pharmaceuticals Announces Preliminary Results of Phase 2a Study for its Pipeline Compound GWP42006** [Consultado a 23 de junho de 2020]. Disponível em <https://ir.gwpharm.com/news-releases/news-release-details/gw-pharmaceuticals-announces-preliminary-results-phase-2a-study>
71. DEIANA, S., WATANABE, A., YAMASAKI, Y., AMADA, N., ARTHUR, M., FLEMING, S., WOODCOCK, H., DORWARD, P., PIGLIACAMPO, B., CLOSE, S., PLATT, B., RIEDEL, G. - **Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV),  $\Delta$  9-tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour.** *Psychopharmacology.* 219 (2012) 859–873.

72. KOO, C.M., KANG, H. - **Could Cannabidiol be a Treatment Option for Intractable Childhood and Adolescent Epilepsy?** *Journal of Epilepsy Research*. 7 (2017) 16–20.
73. DEVINSKY, O., CILIO, M.R., CROSS, H., FERNANDEZ-RUIZ, J., FRENCH, J., HILL, C., KATZ, R., DI MARZO, V., JUTRAS-ASWAD, D., NOTCUTT, W.G., MARTINEZ-ORGADO, J., ROBSON, P.J., ROHRBACK, B.G., THIELE, E., WHALLEY, B., FRIEDMAN, D. - **Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders.** *Epilepsia*. 55 (2014) 791–802.