

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

RAÍSSA MARA KAO YIEN

Proposta de acompanhamento clínico farmacêutico do tratamento de epilepsia refratária com
extratos de Cannabis

RIO DE JANEIRO

2017

Raíssa Mara Kao Yien

Proposta de acompanhamento clínico farmacêutico do tratamento de epilepsia refratária com extratos de Cannabis

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Virgínia Martins
Carvalho

Coorientadora: Prof^a Dra. Maria Eline Matheus

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem Ele eu não estaria aqui.

Agradeço aos meus pais que sempre me incentivaram e nunca impuseram barreiras para os meus sonhos. Finalmente estarão vendo uma filha formada. Muito obrigada, coroas!

Agradeço à UFRJ por ter sido minha segunda casa que trouxe grandes amigos, me apresentou a ciência e mostrou onde estão os verdadeiros doutores desse país.

Agradeço a todos os meus amigos que estão sempre ao meu lado nos momentos de felicidade e nos momentos de tristeza. Em especial ao meu namorado e melhor amigo por estar sempre ao meu lado. Todos vocês são minha motivação também.

Agradeço minhas orientadoras. Obrigada, Virgínia. Você é exemplo de luta, garra e perseverança e acima de tudo é um ser humano incrível que percebe o próximo com ternura e sensibilidade. E Eline, a professora expert em farmacologia que todo aluno quer ser um dia, ganhar a senhora como co-orientadora foi um presente para mim. Anseio um dia ser um pouco de cada uma de vocês. Muito obrigada por toda ajuda e disponibilidade de cada uma.

Obrigada Mario Gandra e Guacira Côrrea por todo o auxílio durante esse trabalho. Ter conhecido vocês além da sala de aula também foi um grande presente.

Por fim, agradeço a toda equipe Farmacannabis e Apepi. Espero que esse trabalho possa contribuir na nossa luta. Avante!

Muito obrigada!

“Assim como existe na escrita uma verdade literal e uma verdade poética, também no ser humano existe uma anatomia literal e uma anatomia poética. Uma delas você pode ver; a outra, não. Uma é feita de ossos, dentes e carne; a outra é feita de energia, memória e fé. Mas ambas são igualmente verdadeiras.”

Elizabeth Gilbert.

RESUMO

KAO YIEN, R. M. **Proposta de acompanhamento clínico farmacêutico do tratamento de epilepsia refratária com *Cannabis***. Rio de Janeiro, 207. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

A crescente mobilização social no uso de extrato de cannabis como terapia alternativa na epilepsia refratária da infância motiva a investigação científica nessa nova abordagem terapêutica. As epilepsias refratárias tratadas nesse trabalho são de origem genética, em sua maioria. Para nortear esse projeto pesquisamos as síndromes neurológicas que tem como característica a epilepsia refratária na maioria dos casos que acometem a população estudada, tais como, síndrome de Rett clássica, síndrome de Rett atípica, síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara e síndrome de West. Pesquisamos os tratamentos convencionais e os medicamentos usados na epilepsia e explicamos o sistema endocanabinoide e a química desses compostos. Buscamos informações dos pacientes associados das principais ONG's que utilizam a cannabis na terapia, com foco em informações sobre as doenças tratadas e as particularidades de cada tratamento. Tendo em vista que é necessário que os profissionais de saúde estejam preparados tecnicamente e cientificamente para atender essa demanda vulnerável, esse trabalho tem como objetivo propor uma metodologia no acompanhamento clínico farmacêutico se baseando no Método Dáder.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SR	Síndrome de Rett
SRA	Síndrome de Rett atípica
SO	Síndrome de Ohtahara
SW	Síndrome de West
SD	Síndrome de Dravet
CBD	Canabidiol
CBN	Canabinol
Δ^9-THC	Δ^9 -tetraidrocanabinol
8β-OH-Δ^9-THC	8β -hidroxi- Δ^9 -tetraidrocanabinol
11-OH-Δ^9-THC	11-hidroxi- Δ^9 -tetraidrocanabinol
ONG	Organização não governamental
CYP450	Citocromo P450
CYP	Citocromo
CBZ	Carbazepina
APEPI	Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal
PRM	Problema relacionado ao Medicamento
RNM	Resultado negativo do medicamento
GABA	Ácido γ -aminobutírico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Sumário

1. Introdução	9
2. Referencial teórico	10
2.1. O que é a epilepsia e a sua epidemiologia.....	10
2.2. Classificação dos canabinoides e o sistema endonacabinoide	11
2.3. Constituintes químicos da cannabis e seus efeitos gerais.....	14
2.3.1. Δ^9 -Tetraidrocanabinol	16
2.3.2. Canabidiol	17
2.3.3. Canabinol	18
2.3.4. Δ^8 –THC, canabigerol e canabidivarina	18
3. Objetivo.....	19
3.1 Objetivos específicos:	19
4. Material e Método	20
5. Resultados e Discussão	20
5.1. Epilepsia refratária da infância – Principais síndromes que acometem a população de interesse desse estudo.....	20
5.1.1. Síndrome de Rett clássica	20
5.1.2. Síndrome de Rett atípica	21
5.1.3. Síndrome de Dravet.....	22
5.1.4. Síndrome de Ohtahara	23
5.1.5. Síndrome de West	24
5.2. Tratamento farmacológico da epilepsia	26
5.3. Interações medicamentosas e farmacocinética de anticonvulsivantes e do Δ^9 -THC e CBD.....	29
5.4. Medicamentos canabinoides	33
5.5. Organizações não governamentais (ONGs) de apoio à pacientes e regulamentação da terapia com cannabis	36
5.5.1. Apepi	36
5.5.2. Abracannabis.....	38
5.5.3. Amame	39
5.5.4. Outras associações.....	41
5.6. Proposta de acompanhamento clínico dos pacientes.....	41

6. Conclusão	50
7. Referências Bibliográficas	51

1. Introdução

Diante da mobilização social de responsáveis de crianças com epilepsia de difícil controle mostrado no documentário “Illegal, a vida não espera” lançado em outubro de 2014, o Brasil tomou ciência de uma nova opção de terapêutica usando a planta do gênero *Cannabis*, que conhecemos popularmente como maconha e cânhamo. É evidente que as propriedades medicinais dessa planta são conhecidas há milênios (Honório *et al.*, 2006), entretanto, por se tratar de uma planta proibida e que carrega uma bagagem de preconceitos após sua proibição, a ciência teve seus avanços engessados. Com a internet sendo o principal propagador de experiências, relatos e informação, a cannabis voltou a ter destaque no Brasil como um potencial medicamento para doenças que não respondiam aos protocolos farmacoterapêuticos e que via de regra apresentam eventos adversos devastadores para os pacientes.

Embora haja evidências científicas sobre a eficácia da cannabis no tratamento de diversas enfermidades e o cenário atual seja de ascensão de seu uso medicinal, ainda não existe um protocolo farmacoterapêutico para epilepsias refratárias e há poucas informações sobre características dos produtos de cannabis utilizados no Brasil, formas de prescrição e fornecimento, esquema posológico, formas de administração, reações adversas e interações medicamentosas. Além das poucas informações sobre a cannabis medicinal, o planejamento da terapêutica ainda é dificultado pelo fato da maioria dos pacientes terem capacidade limitada de comunicação devido a problemas neurológicos graves justificando, desta forma, o estudo exploratório deste cenário.

O contexto de mobilização e divulgação da cannabis como tratamento impulsiona o desenvolvimento científico dos profissionais de saúde, para que estes estejam preparados para atender as particularidades que essa população vulnerável necessita. Dessa forma, o acompanhamento clínico farmacêutico dessa população é de extrema importância para que a orientação farmacológica seja efetiva nessa nova abordagem terapêutica.

2. Referencial teórico

2.1. O que é a epilepsia e a sua epidemiologia

A epilepsia é um distúrbio cerebral crônico caracterizado pela ocorrência periódica e imprevisível de crises epiléticas (McNamara, 2012). As crises são causadas por descargas elétricas anormais dos neurônios cerebrais que podem ocorrer em qualquer idade. Não se sabe ao certo a causa que inicia exatamente a crise convulsiva e o que leva o seu encerramento (Costa, 2012).

Apesar do tratamento adequado a epilepsia é uma doença de difícil controle em alguns casos. Estudos estimam que a prevalência mundial de epilepsia ativa seja de 0,5%-1,0% aproximadamente (Engel, 2008) e que 30% desses pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises mesmo com tratamento (Kwan, 2000). As epilepsias refratárias são definidas como crises epiléticas de controle inadequado apesar do tratamento protocolar com fármacos antiepiléticos, ou crises epiléticas de controle adequado, mas com efeitos colaterais graves. Essas epilepsias correspondem cerca de 20% a 30% dos pacientes epiléticos e boa parte desses pacientes apresenta crises parciais complexas (caracterizadas por crises convulsivas que apresentam descargas epileptiformes focais, originando-se de uma porção de um hemisfério cerebral, com perda da consciência (Annegers *et al.*, 1979; Hauser *et al.*, 1996). Embora as epilepsias refratárias sejam passíveis de tratamento cirúrgico, em muitos casos a cirurgia não se mostra eficaz e tampouco o tratamento medicamentoso protocolar (Yacubian, 1998; Duchowny *et al.*, 1997).

Em 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma cartilha com informações sobre a epilepsia onde a classificou como problema de saúde pública. Segundo a OMS mais de 50 milhões de pessoas vivem com epilepsia no mundo (OMS, 2015). Esse número é bastante expressivo quando pensamos em tratamento farmacológico, psicológico, dentre outros acompanhamentos necessários, além de pensarmos na estigmatização que os portadores dessa enfermidade sofrem.

Estima-se que sejam diagnosticados no Brasil 340 mil novos casos de epilepsia a cada ano, com a existência de 1,8 milhão de pacientes com epilepsia ativa, sendo elevada em crianças portadoras de retardo mental, paralisia cerebral, autismo, alterações psiquiátricas ou de comportamento. No caso de autismo, aproximadamente 30% das crianças podem

apresentar diferentes tipos de crises epiléticas durante a adolescência (Maranhão et al., 2011). As epilepsias refratárias correspondem a 20% dos casos (Alvarenga et al., 2007).

É difícil retratar a epidemiologia da epilepsia no Brasil, pois essa doença não é de notificação compulsória além de ser de difícil diagnóstico. Muitas pessoas podem viver com a doença sem ter ciência do seu quadro clínico.

Recentemente no Brasil a epilepsia vem ganhando atenção da sociedade pelo uso de extratos de cannabis em seu tratamento. Apesar das evidências sobre eficácia, tal farmacoterapia ainda carece de ampla aceitação da comunidade médica.

Nesse contexto é abordado nesse referencial teórico os dados da literatura em relação aos canabinóides e o sistema endocanabinóide.

2.2. Classificação dos canabinoides e o sistema endocanabinóide

Os Canabinoides (CBs) são substâncias complexas que podem ser de origem sintética ou natural e se ligam aos receptores canabinoides. Podemos classificar os canabinoides em: fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos. Os fitocanabinoides são substâncias extraídas, principalmente da planta *Cannabis sativa*, com perfil químico relacionado com o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC); endocanabinoides são substâncias endógenas que se ligam aos receptores canabinoides que podem estar presentes no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP); os canabinoides sintéticos estão relacionados com diferentes classes químicas e também são ligantes dos receptores canabinoides (Fonseca *et al.*, 2013; Fowler *et al.*, 2005).

Apesar do amplo histórico do uso da *Cannabis* para fins recreativos e medicinais (Fonseca et al., 2013), apenas a partir da década de 60 após a caracterização do Δ^9 -THC, uma das substâncias responsáveis pelos efeitos psicoativos euforizantes, pelo grupo do professor Raphael Mechoulam, de Israel (Gaoni & Mechoulam, 1964), que vários trabalhos científicos vem sendo desenvolvidos mostrando as propriedades farmacológicas e clínicas de seus compostos (Mechoulam, 1970; Ilan *et al.*, 2005; Mechoulam, 2007; Whiting *et al.*, 2015). No documentário “The Scientist”, podemos observar o início das descobertas sobre os canabinoides que começou de forma despretensiosa, pois Mechoulam buscava por assuntos que grandes laboratórios não estavam interessados. Com pouca verba e muita curiosidade, o

professor Raphael conseguiu 5 quilos de haxixe através da polícia de Israel e transportou para seu laboratório no Instituto Weizmann de Ciência. Com suas pesquisas conseguiu identificar e elucidar a primeira substância canabinoide com atividade psicoativa.

Tendo em vista a natureza hidrofóbica do Δ^9 -THC, imaginava-se que esta substância interagiria com a membrana celular. Por muito tempo pesquisou-se sobre os possíveis locais de ação dos canabinoides, até que em 1988, o receptor canabinoide do tipo 1 (CB1) foi identificado e descobriu-se que este era ativado pelo Δ^9 -THC e seus análogos (Fonseca *et al.*, 2013; Robson, 2013; Devane *et al.*, 1988). Matsuda *et al.* (1990), foram os responsáveis pela descoberta em ratos do primeiro receptor canabinoide localizado no SNC. No SNC o CB1 está presente nos terminais nervosos pré-sinápticos e está relacionado com os efeitos neurocomportamentais e psicotrópicos dos canabinoides.

Uma vez que existiam receptores específicos para canabinoides, era óbvio que nosso organismo possuía substâncias endógenas dessa natureza. Sendo assim, a anandamida - (Araquidonoiletanolamina - AEA) - foi o primeiro endocanabinoide descoberto que era a nossa substância endógena capaz de se ligar aos receptores canabinoides (Devane *et al.*, 1992).

No ano seguinte à descoberta do primeiro endocanabinoide, o receptor canabinoide do tipo 2 (CB2) foi identificado e caracterizado em tecidos e órgãos periféricos, ou seja, fora do SNC (Munro *et al.*, 1993). O CB2 está presente majoritariamente no sistema imune, entretanto, pode ser expresso nos neurônios. Sendo assim, hoje temos conhecimento da existência de dois tipos de receptores para canabinoides: CB1 e CB2 (Pertwee, 1997).

Posteriormente, a virodamina, o 2-araquidonilglicerol (2-AG), o 2-araquidonilgliceril éter e a *N*-araquidonildopamina foram identificados como endocabinoides. Estas moléculas se diferenciam em relação a afinidade para os receptores CB1 e CB2. Portanto, algumas delas ativam apenas um dos receptores (Fonseca *et al.*, 2013).

A descoberta de receptores de membrana específicos para o composto ativo da maconha, no início dos anos 1990, abriu um caminho para toda a sinalização endógena agora conhecida como o sistema endocanabinoide.

O sistema endocanabinoide consiste em receptores de canabinoides, canabinoides endógenos e várias enzimas que controlam a ativação e a disponibilidade destes endocabinoides.

Os endocanabinoides não são estocados em vesículas celulares como os neurotransmissores clássicos. Eles são sintetizados por demanda nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio, seguido da ativação das fosfolipases - fosfolipase D para a anandamida, e diacilglicerol lipase para a 2-AG – que transformam fosfolípidos em endocanabinoides (Piomelli, 2003). Os endocanabinoides são derivados de cadeias longas de ácidos graxos poli-insaturados, principalmente o ácido araquidônico, e exibe seletividade variada para os receptores (McAllister, 2002). CB1 e CB2 estão acoplados a proteína G inibitória (Gi) (Saito et al., 2010). Quando a proteína Gi é ativada por seu ligante, endógeno ou não, ocorre a inibição da adenilato ciclase e, conseqüentemente, da adenosina monofosfato cíclica AMPc (as atividades celulares dependem da enzima da AMPc). Isso resulta numa redução do processo de fosforilação dependente da ativação da proteína quinase A (PKA) além dos canais fechamento dos canais de cálcio (Ca^{2+}) e abertura dos canais de potássio (K^{+}) o que diminui a liberação de neurotransmissores. Sendo assim, há uma influência na comunicação celular (Figura 1) (Pertwee, 2006; Howlett *et al.*, 2002; Pertwee, 1997; Joy *et al.*, 2000).

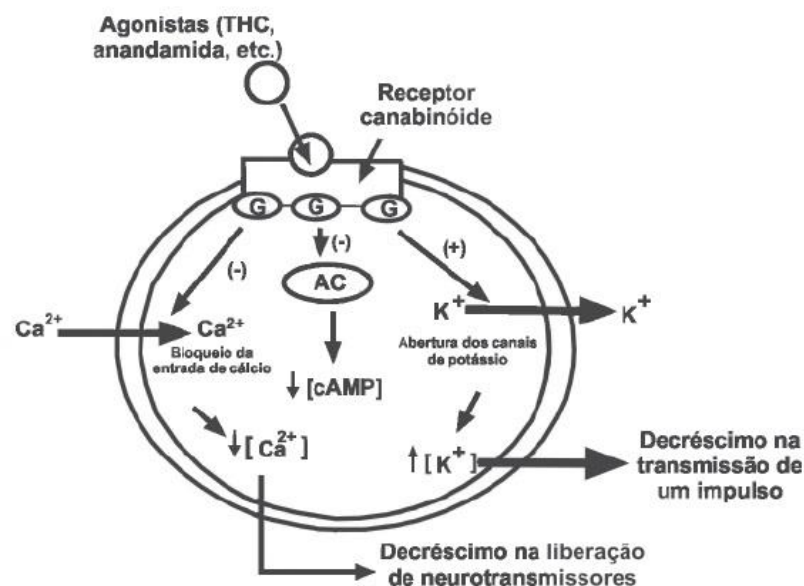


Figura 1. Mecanismo celular desencadeado pelos agonistas dos receptores CB1 e CB2. Fonte: Honório, *et al.* 2006.

A sinalização canabinoide está presente em diversos processos fisiológicos – dor, apetite, inflamação, reprodução – e, por essa ampla atividade é uma ferramenta de estudo em diversas áreas da ciência (Fonseca et al, 2013). Di Marzo (2008) mostrou que os avanços na compreensão da neurobiologia do sistema endocanabinoide resultaram do interesse na busca

de novos agentes terapêuticos e destacou o grande potencial desse sistema de ampla distribuição no SNC que está envolvido na modulação de várias funções cerebrais, incluindo memória e aprendizado, funções executivas e processos motivacionais.

2.3. Constituintes químicos da cannabis e seus efeitos gerais

A *Cannabis* é uma planta extremamente complexa devido ao vasto número de constituintes presente na planta e as diversas possibilidades de interação que um pode ter com o outro. Esses compostos representam quase todas as classes químicas conhecidas: carboidratos, mono e sesquiterpenos, hidrocarbonetos, compostos nitrogenados e aminoácidos, flavonoides, esteroides e diversas outras classes. A classe mais conhecida e explorada é a classe dos canabinoides que podem ser classificados como terpenofenóis com 21 átomos de carbono, onde o THC é o principal exemplo e o que possui maior atividade no organismo (ElSohly&Slade, 2005).

Estimar os efeitos farmacológicos do cânhamo é uma tarefa complexa, considerando que a planta apresenta pelo menos 70 fitocanabinoides. Além dessa variedade de substâncias, o efeito pode ser determinado pela forma ácida ou neutra de um mesmo canabinoide como é o caso do ácido tetraidrocanabinóico (THCA) que é convertido a Δ^9 -THC pelo aquecimento, sendo a técnica de preparação do extrato (tipo de solvente de extração e temperatura) determinante na concentração final de THC e THCA (Romano & Hazecamp, 2013).

Os principais fitocanabinoides encontrados na *Cannabis* são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o cannabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o Δ^8 -tetra-hidrocanabinol (Δ^8 -THC) (Ribeiro, 2014 *apud* Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009). A estrutura química de cada composto está elucidada na Figura 2.

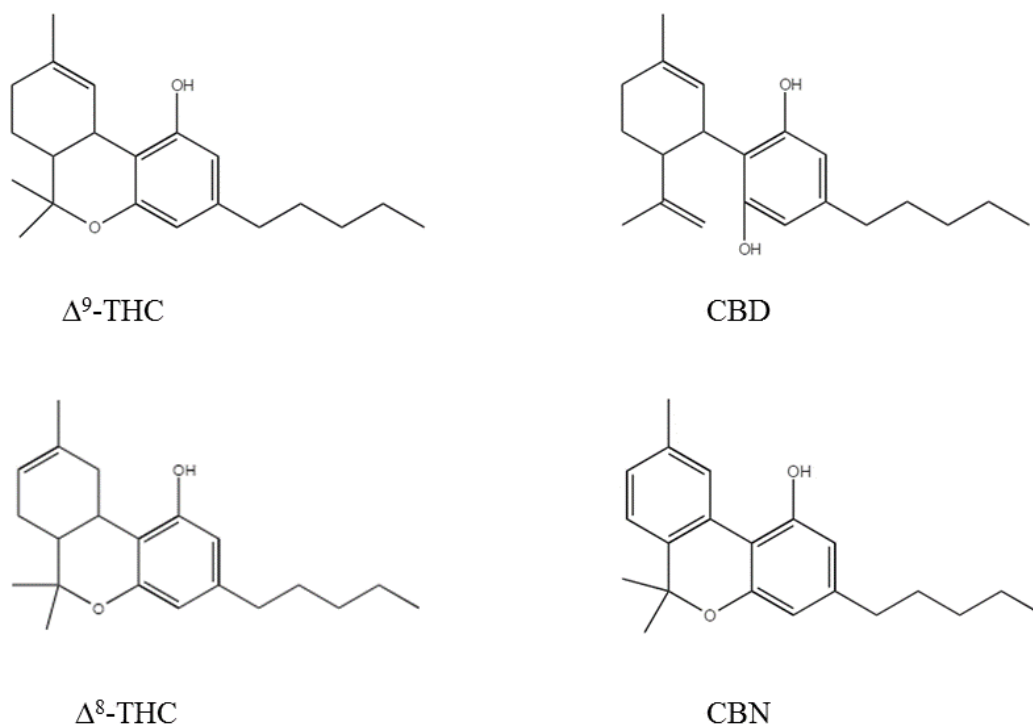


Figura 2. Estrutura química dos principais fitocanabinoides.

Nota: o Δ⁸-THC é um isômero do Δ⁹-THC que difere em relação a posição da dupla ligação. O Δ⁸-THC tem uma ligação dupla na posição 8 enquanto que o Δ⁹-THC possui uma dupla ligação na posição 9. Essa diferença faz com que o Δ⁸-THC tenha menos efeitos psicoativos que o Δ⁹-THC.

Algumas vias da biossíntese dos canabinoides vem sendo debatidas desde a identificação do Δ⁹-THC. A Figura 3 elucida a rota explicada por Mechoulam, que propôs uma via paralela entre formas ácidas e neutras dos compostos (Page & Nagel, 2006)

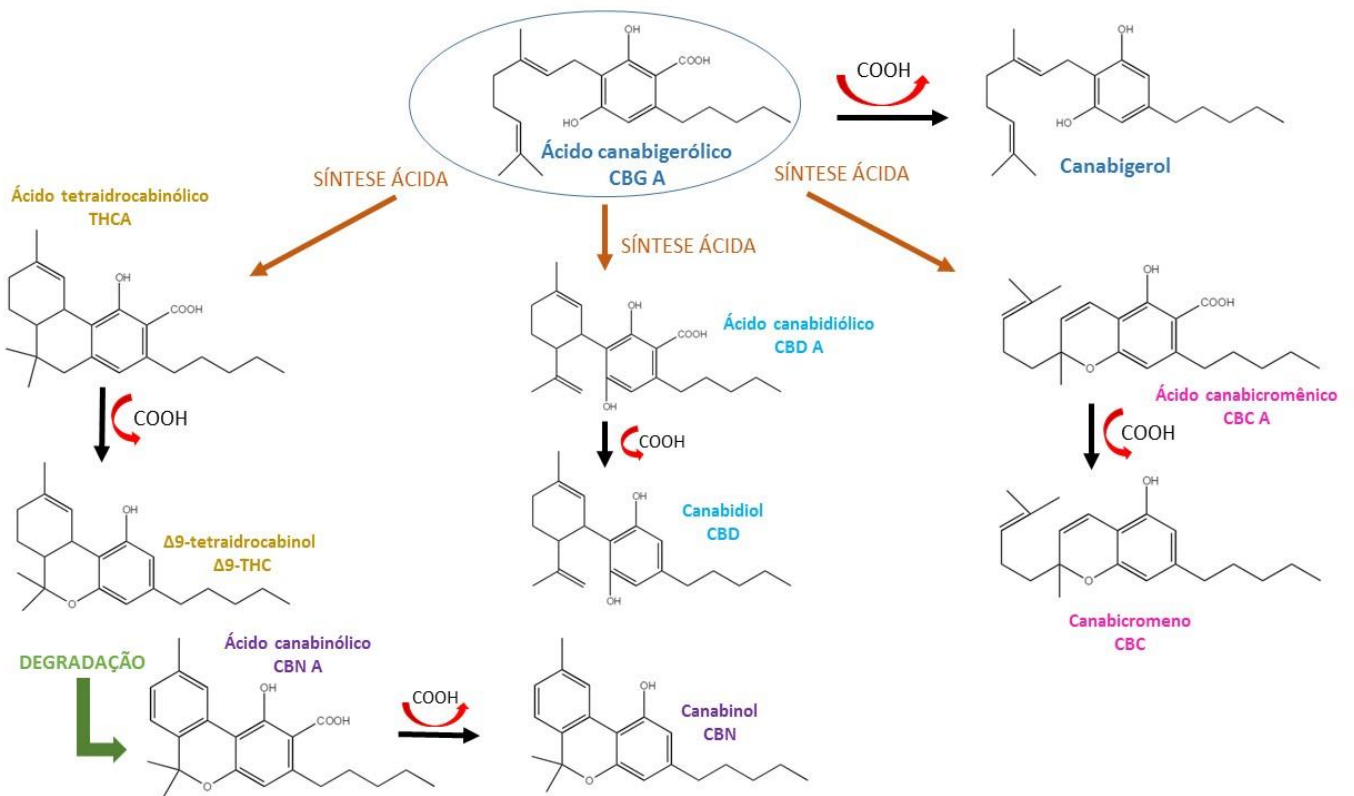


Figura 3. Proposta de biossíntese dos canabinoides. Adaptação da figura de Page & Nagel, 2006.

2.3.1. Δ^9 -Tetraidrocanabinol

O Δ^9 -THC é um dos principais constituintes da *Cannabis* e o responsável pelos efeitos psicoativos. Essa substância se liga aos receptores CB1 e CB2 agindo como um agonista parcial e parece exercer uma atividade neural mista, excitatória e inibitória, em diferentes áreas do cérebro, mostrando não atuar somente em receptores canabinoides específicos (Pertwee, 2008). Sua natureza hidrofóbica facilita sua absorção no organismo com consequente rapidez no surgimento de seus efeitos (Ribeiro, 2014 *apud* Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009). O efeito do Δ^9 -THC, de modo geral, inclui sedação, propriedade ansiolítica e leve euforia. Doses altas não são capazes de suprimir a respiração, mas podem produzir alteração na percepção do tempo, aumento na sensibilidade dos cinco sentidos e até alucinações, o que faz da maconha próxima de alucinógenos clássicos (Spinella, 2001). Dentre os efeitos medicinais estão o efeito analgésico, anti-espasmótico, relaxante muscular,

neuroproteção, potente antioxidante e anti-inflamatório (20 vezes mais potente que a aspirina e 2 vezes mais potente que a hidrocortisona (Russo, 2011).

2.3.2. Canabidiol

O CBD é um fitocanabinoide também muito comum na planta do cânhamo, sendo o segundo composto mais prevalente na *Cannabis* (Russo, 2011 *apud* Pertwee, 2004; Mechoulam et al., 2007). Acredita-se que o CBD e o Δ^9 -THC agem em sinergia em doses terapêuticas, tendo um melhor efeito quando estão juntos do que separados. Enquanto o Δ^9 -THC é mais conhecido por suas propriedades psicoativas, o CBD é mais conhecido por não desencadear atividade euforizante e por atuar na ansiedade, taquicardia, fome e sedação causada pelo THC (Russo, 2011).

Ao contrário do Δ^9 -THC, o CBD apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2. O CBD é muito versátil e isso é explicado pelos diversos mecanismos de ação que resultam na multiplicidade de efeitos no organismo (Zuardi, 2008). Muitos estudos buscam pelas ações do CBD no sistema endocanabinoide. Os resultados dessas pesquisas já demonstraram que o CBD em baixas concentrações é capaz de antagonizar os agonistas dos receptores CB1 e CB2 (Zuardi, 2008). Outro mecanismo de ação do CBD parece resultar na mediação da sinalização dos endocanabinoides através da inibição da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), responsável pela hidrólise enzimática da anandamida, e pelo bloqueio da recaptação também da anandamida (Bisogno *et al*, 2001). Além disso, o CBD parece ser capaz de funcionar como um agonista dos receptores do tipo 5-HT_{1A} promovendo o efeito ansiolítico (Campos & Guimarães, 2008; Gomes *et al*, 2011; Fogaça *et al.*, 2014; Marinho *et al.*, 2015).

O CBD já foi subestimado em relação ao Δ^9 -THC. Porém, com os avanços das pesquisas tem-se a certeza que sua contribuição na medicina é tão benéfica e versátil quanto o Δ^9 -THC onde pode atuar em diversas doenças de difícil tratamento como: epilepsia, câncer, artrite reumatoide, infecções resistentes a antibióticos, alcoolismo, doenças neurológicas, estresse pós-traumático (Russo, 2011 *apud* O'Shaughnessy's News Service, 2011).

2.3.3. Canabinol

O CBN é um canabinoide menos entendido, o que se sabe é que é um composto derivado do metabolismo do Δ^9 -THC e possui maior afinidade pelo receptor CB2 do que o receptor CB1, o que explica sua maior atividade no sistema imune (Ribeiro, 2014 *apud* Carranza, 2009; Netzahualcoyotzi-Pietra et al., 2009; Gainza, 2003). Em estudos realizados em humanos, o canabinol mostrou-se inativo quando administrado isoladamente, porém junto do Δ^9 -THC revelou um potencial efeito sedativo (Russo, 2011 *apud* Musty et al., 1976). O CBN também demonstrou efeito anticonvulsivante (Russo, 2011 *apud* Turner et al., 1980) e anti-inflamatório (Russo, 2011 *apud* Evans, 1991).

2.3.4. Δ^8 -THC, canabigerol e canabidivarina

O Δ^8 -THC difere do Δ^9 -THC apenas na posição da dupla ligação do carbono 9, sendo assim seu isômero. Esse composto apresenta menor efeito psicoativo do que o Δ^9 -THC, e tem atividade antiemética (Ribeiro, 2014 *apud* Gainza, 2003).

O canabigerol é um canabinoide não psicoativo e com propriedades antibacterianas. Além disso, atua como antagonista do receptor e inibe a recaptação da anandamida (Izzo et al., 2009). Alguns estudos demonstram também a ação do canabigerol como agonista em α_2 -adrenoceptor e antagonista em receptores 5-HT_{1A} (Cascio et al., 2010).

Sobre a canabidivarina existem poucas informações sobre sua farmacologia. O que sabemos é que sua estrutura é similar com a do CBD, sugerindo ações parecidas (Gaston & Friedman, 2017). Alguns estudos pesquisam seu potencial anticonvulsivante (Hill et al., 2012).

Evidências científicas mostram que a modulação dessas substâncias no SNC é complexa envolvendo a modulação de diversos outros receptores como os gabaérgicos, glutamatérgicos e serotoninérgicos que resultam em efeitos anticonvulsivante, ansiolítico, antipsicótico, antiespasmódico, antiemético, etc. Vários produtos vêm sendo regulamentados internacionalmente e empregados no tratamento de enfermidades neurológicas (epilepsias, esclerose múltipla, dor neuropática, doença de Parkinson, de Huntington, de Alzheimer, etc) e no controle de reações adversas aos quimioterápicos. Tem sido demonstrado o potencial

farmacológico dos canabinoides no tratamento da doença de Parkinson (Zuardi *et al.*, 2009), esquizofrenia (Zuardi *et al.*, 2006; Leweke *et al.*, 2012), da doença de Alzheimer (Iuvone *et al.*, 2004; Esposito *et al.*, 2006; Esposito *et al.*, 2007), dor neuropática presente na esclerose múltipla (Rog *et al.*, 2005), artrite reumatóide (Blake *et al.*, 2006) e epilepsia (Hill *et al.*, 2012; Hussain *et al.*, 2015).

Os efeitos dos canabinoides são extensos e a cada dia surgem novos alvos terapêuticos, assim como novos compostos são identificados. É preciso continuar as pesquisas para melhor explicar suas ações e mecanismos no organismo.

3. Objetivo

Esse trabalho tem o objetivo de propor um protocolo de acompanhamento clínico-farmacêutico aos pacientes pediátricos sob terapia com extrato de *Cannabis* para o controle de epilepsia refratária.

3.1 Objetivos específicos:

- Descrever o que é a epilepsia, principais tipos de síndromes epiléticas da infância relevantes nessa pesquisa e tratamento farmacológico;
- Descrever o sistema endocanabinóide;
- Descrever as substâncias canabinóides, suas propriedades e medicamentos à base de canabinóides disponíveis no mercado;
- Levantar as organizações não governamentais (ONGs) que trabalham em prol da legalização do uso medicinal da *Cannabis* e democratização do acesso;
- Levantar as condições de tratamento da epilepsia refratária com base nos registros das ONGs;
- Propor um acompanhamento clínico-farmacêutico para os pacientes pediátricos portadores de epilepsia refratária sob terapia com *Cannabis*.

4. Material e Método

A revisão de literatura realizada para descrever os principais tipos de crises epiléticas da infância, o uso terapêutico da *Cannabis* no controle de crises convulsivas e sua atuação no sistema nervoso foi realizada através das bases de dados: Science Direct, PubMed, Google Scholar, SciELO, Medline e Lilacs. O período da pesquisa compreendeu os meses de outubro/2016 a maio/2017 e foram usadas palavras chaves que correspondem aos tipos de substâncias e doenças aqui trabalhadas e modelos de acompanhamento farmacoterapêutico conhecidos.

Foram levantadas as ONGs que atuam no Brasil e consultadas quanto ao número e perfil dos associados, ações e condições gerais de tratamento.

5. Resultados e Discussão

5.1. Epilepsia refratária da infância – Principais síndromes que acometem a população de interesse desse estudo

5.1.1. Síndrome de Rett clássica

As características clínicas da síndrome de Rett foram inicialmente descritas em 1966, graças ao trabalho do médico Andreas Rett (Rett, 1966). Em 1983, o estudo colaborativo de Hagber *et al.* trouxe novas informações sobre a patologia, através do relato de trinta e cinco casos dessa síndrome em 3 países europeus: França, Suíça e Portugal (Hagberg *et al.*, 1983). A partir desse trabalho a doença ganhou relevância no campo científico e despertou o interesse de pesquisadores.

A Síndrome de Rett (SR) é uma desordem neurológica progressiva, sendo uma das mais comuns causas de retardo mental em pacientes do sexo feminino, com incidência de 1 a cada 10-15 mil (Hagberg *et al.*, 1985). Pacientes com SR clássica se desenvolvem normalmente até 6-18 meses de idade. A partir dessa idade, a criança começa, gradualmente, a perder a fala, os movimentos, a ter convulsões, desenvolve microcefalia, autismo, ataxia e apresenta movimentos estereotipados das mãos (Hagberg *et al.*, 1983). Sabendo que a SR ocorre com maior incidência no sexo feminino, o grupo do pesquisador Dr. Ruthie Amir

propôs que a origem da síndrome era proveniente de uma mutação no gene MECP2 do inglês “methylCpG-binding protein 2” pertencente ao cromossomo X (Amir *et al*, 1999).

O gene MECP2 era bioquimicamente conhecido e caracterizado antes de ser associado à SR. Esse gene é responsável por interações com citosinas metiladas do ácido dextribonucleico (DNA), através do domínio MBD do inglês “methyl-CpG-binding domain” (Lombardi *et al.*, 2015). O gene MECP2 codifica uma proteína também chamada MECP2 que se liga com o DNA onde pode ativar ou reprimir as transcrições e, segundo o que se acredita, o grau de mutação do gene MECP2 está associado com a diversidade fenotípica da SR (Cuddapah *et al*, 2014).

O quadro clínico da SR foi dividido em 4 estágios por Hagberg & Witt-Engerström (1986). O primeiro estágio, entre 6-18 meses, é caracterizado pela interrupção do desenvolvimento, diminuição do crescimento do perímetro craniano e redução da interação social. Esse estágio é conhecido como estagnação precoce e tem duração de alguns meses.

O segundo estágio inicia-se entre um e três anos e é caracterizado por uma regressão psicomotora, com momentos de irritação e choro imotivado, comportamento autista, perda da fala e surgimentos de movimentos estereotipados das mãos, episódios de apneia e hiperventilação e possíveis convulsões. Esse período pode durar semanas ou meses.

No terceiro estágio – pseudo-estacionário – há uma melhora de sintomas, inclusive o contato visual. A criança pode estar entre dois e dez anos, e os distúrbios motores são evidentes, havendo apraxia e ataxia, escoliose, bruxismo e espasticidade. Também podem ocorrer crises de aerofagia e perda de fôlego.

A partir dos dez anos de idade, pode ocorrer o início do quarto estágio, onde ocorre a deterioração motora tardia. É caracterizado pela progressão lenta dos déficits motores, escoliose e intensa deficiência mental. Nessa fase é comum que os sintomas severos obriguem o uso da cadeira de rodas (Schwartzman, 2003 *apud* Hagberg & Witt-Engerström (1986))

5.1.2. Síndrome de Rett atípica

Em 1985, Hanefeld descreveu o quadro clínico de 8 pacientes com características similares a Síndrome de Rett Clássica, entretanto com variações de sintomas e tempo de início (Hanefeld, 1985). Em 2005, Scala *et al* fez um estudo genético de 2 meninas com

características de sintomas da variante Hanefeld e confirmaram a mutação no gene CDKL5 do inglês “cyclin-dependent kinase-like 5” (Scala *et al.*, 2005). A variação fenotípica tipo Síndrome de Rett (Síndrome de Rett atípica) com convulsões nos primeiros meses de vida e com profundo impacto no intelecto e no desenvolvimento neurológico foi associada a mutação no gene CDKL5 (Bahi-Buisson *et al.*, 2008)

Apesar da clara relação entre a mutação no gene CDKL5 e a precoce epilepsia na vida de uma criança, a função da proteína ainda não está esclarecida, assim como as consequências moleculares da mutação na patologia. A CDKL5 é uma proteína grande, com 1030 aminoácidos, envolvida em atividades catalíticas (Montini *et al.*, 1998).

Existem características de vários distúrbios associados com a deficiência intelectual que se sobrepõe às da SR, sugerindo que estes pacientes poderiam ser candidatos para pesquisa relacionada a mutações no gene CDKL5. As mutações nesse gene têm sido encontradas particularmente na variante Hanefeld da SR, com crises precoces características – normalmente do tipo espasmo infantil (White *et al.*, 2010 *apud* Scala *et al.*, 2005).

No site da Fundação Internacional de Pesquisa de CKL5 encontramos alguns sintomas para a síndrome: convulsão epiléptica nos primeiros 5 meses de vida, espasmo infantil, diferentes tipos de epilepsia (geralmente do tipo mioclônica), estado epiléptico e estado epiléptico não convulsivo, atraso no desenvolvimento, distúrbios gastrointestinais (refluxo, problemas de motilidade, constipação, gastroparesia, esofagite eosinofílica e alergia a alimentos), obstrução intestinal (vólvulo e intussuscepção), irregularidade na respiração como hiperventilação, emergências respiratórias (pneumonia, apneia e infecção nos pulmões), taquicardia e sintomas cardíacos, cegueira cortical, estrabismo, falta de contato visual, escoliose, tonalidade muscular fraca, microcefalia, pés gelados e pequenos, distúrbios do sono, habilidade das mãos limitada e pobre habilidade motora fina, características de autismo, tolerância a dor, hipersensibilidade ao toque como pentear o cabelo, episódios de risos e choro sem razão, dispraxia, apraxia, fala limitada ou ausente, problemas para comer ou beber, bruxismo (Internacional Foudantion for CDKL5 Research).

5.1.3. Síndrome de Dravet

A síndrome de Dravet (SD) é uma severa encefalopatia epiléptica que começa no primeiro ano de vida com crises geralmente desencadeadas por febres que é seguido por uma epilepsia farmacoresistente (Yu *et al.*, 2010; Sanchez-Carpintero, 2011; Gento&Velizarova,

2011). A SD foi identificada pela primeira vez por Charlotte Dravet em 1978 como uma condição bem caracterizada e também é conhecida como epilepsia mioclônica grave da infância ou epilepsia polimorfa (Gento&Velizarova, 2011).

A SD é de origem genética assim como as outras já descritas. As mutações ocorrem na subunidade alfa 1 do gene do canal de sódio dependente de voltagem (SCN1A) (Mak *et al.*, 2011). Esse tipo de mutação é considerado a mais importante, pois pode causar diferentes tipos de epilepsias que afeta aproximadamente 75% dos pacientes (Herranz, 2003; Gayoso, 2010).

Em muitos casos a primeira crise da síndrome está associada à febre e a convulsão é do tipo clônica que pode ser generalizada ou unilateral. O início das crises ocorre antes da criança completar 1 ano de idade. As crises febris podem ser breves ou longas e o paciente entra em estado de mal epilético (status epilepticus). Com o decorrer do tempo as crises podem voltar sem aumento da temperatura corporal, ou seja, sem febre. O eletroencefalograma no início do quadro clínico é geralmente normal. No curso do desenvolvimento da SD os pacientes apresentam crises de vários tipos – crise tônico-clônica, crise mioclônica, crise de ausência, crise generalizadas ou focais – (Dravet *et al.*, 2005).

A partir do segundo ano de vida a fotosensibilidade é um sintoma observado em 42% dos pacientes além da deterioração no desenvolvimento cognitivo e psicomotor. Em muitos casos é observada ataxia, autismo, problemas de crescimento, transtornos do sono e a habilidade de falar é bastante afetada (Wolff *et al.*, 2006)

5.1.4. Síndrome de Ohtahara

A síndrome de Ohtahara também chamada de encefalopatia epilética infantil precoce com surto e supressão foi descrita pela primeira vez por Ohtahara et al., em 1976, sendo classificada entre as epilepsias e síndromes generalizadas sintomáticas. Assim como as síndromes já descritas as crises epiléticas na SO começam nos primeiros 3 meses de vida da criança. Dentre os tipos de crise dessa síndrome temos as crises tônicas mais frequentes, mas as crises parciais clônicas também podem ser observadas e, mais raramente, as mioclônicas generalizadas. Uma característica importante da SO é o registro do eletroencefalograma (EEG) que é denominado por surto-supressão (Figura 4), sendo assim, um padrão bem característico da síndrome (Liberalesso, 2007).

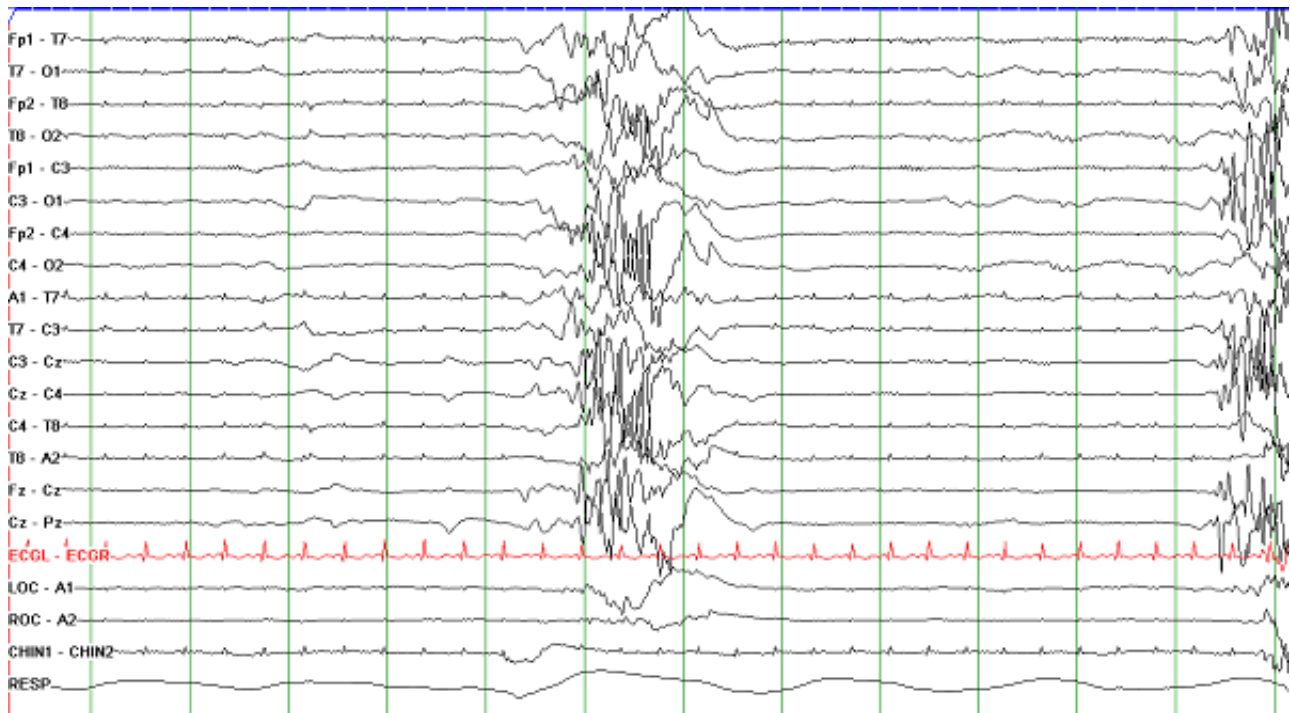


Figura 4. Perfil típico do eletroencefalograma de um paciente com síndrome de Ohtahara. Fonte: Epilepsy Foundation.

A origem dessa síndrome é variada, mas está principalmente associada com lesões cerebrais devido à malformação do SNC. Entre 3 e 6 meses de idades essa síndrome pode evoluir para a síndrome de West e, mais tarde, para a Lennox-Gastaut. O tratamento farmacológico se inicia geralmente com fenobarbital, porém não é sempre satisfatório. Intervenções cirúrgicas podem ser aplicáveis a alguns pacientes (Liberalesso, 2007).

5.1.5. Síndrome de West

Descrita inicialmente por James West em 1841 através da condição clínica do próprio filho, a síndrome de West é a síndrome mais antiga dentre as estudadas aqui nesse trabalho. West descreveu espasmos em flexão e deterioração psicomotora do seu filho em 1841 e somente em 1952 Gibbs e Gibbs relataram a hipsarritmia no EEG, definindo a tríade que caracteriza a síndrome de West (Roger, 2005).

A doença se manifesta no primeiro ano de vida da criança, em geral entre 3 meses e 1 ano de idade. As causas da doença são variáveis – esclerose tuberosa, malformação cerebral

difusa, lesões focais- (Yacubian, 2002). O Centro de Especialidades Integradas de Vinhedo – CEIVI caracteriza a síndrome como:

A Síndrome de West consiste numa tríade de sinais clínicos e eletroencefalográficos, sendo atraso no desenvolvimento, espasmos infantis e traçado eletroencefalográfico com padrão de hipsarritmia. As crises são traduzidas por espasmos ou uma salva de espasmos com seguintes características: flexão súbita da cabeça, com abdução dos membros superiores e flexão das pernas (espasmos mioclônico maciço) é comum a emissão de um grito por ocasião do espasmo.

Cada crise dura em média alguns segundos. Às vezes as crises são representadas apenas por extensão da cabeça (tique de salaam ou “espasmo saudatório”). As crises são frequentes particularmente durante a vigília, podendo chegar até a centena ou mais por dia.

As contrações são breves, maciças, simétricas, levando os membros superiores para frente e para fora e flexionando os músculos do abdômen. São crianças hipotônicas. Em princípio, o diagnóstico não é fácil, sendo os espasmos confundidos com cólicas ou com reflexo de Moro. Outra manifestação importante é o retardo mental que, em boa parcela dos casos, pode ser evitado pelo tratamento precoce do quadro. Diz-se que as alterações e características clínicas e evolutivas desta síndrome dependem das condições prévias do SNC do lactante antes dos surgimentos das crises. Com a maturação da criança, em geral as crises diminuem e desaparecem por volta do quarto ou quinto ano de vida.

Como foi descrito, a SR clássica e atípica e a SD são síndromes de origem genética e, por isso, são chamadas de idiopáticas que são definidas como síndromes que não apresentam uma causa lesional no organismo e sim uma predisposição genética. Já a SO e a SW são síndromes sintomáticas, ou seja, são epilepsias que são causadas por uma lesão no SNC. Entretanto, estudos recentes identificaram uma mutação no gene STXBP1 que pode estar relacionado com a SW e SO. Desde 2008 tem se observado mutações nesse gene em pacientes com portadores dessas síndromes. O gene STXBP1 codifica a proteína syntaxina 1 (STXBP1). Essa proteína regula o acoplamento das vesículas sinápticas, como na liberação de neurotransmissores que são liberados mediante a ligação da STXBP1, por exemplo (Ortega-Moreno *et al.* 2016).

5.2. Tratamento farmacológico da epilepsia

Tendo a epilepsia como base neuroquímica alterações na neurotransmissão gabaérgica (inibitória) e glutamatérgica (excitatória), os fármacos anticonvulsivantes tem sua farmacodinâmica baseada nas atuações nesses sistemas neurotransmissores. Segundo McNamara (2012), três categorias de mecanismo de ação caracteriza o perfil de atuação dos antiepilépticos. São elas: reduzir as deflagrações repetitivas e persistentes dos neurônios que envolve promover o estado inativo dos canais de Na^+ ativados por voltagem; aumentar a inibição sináptica mediado por GABA; inibir canais de Ca^{2+} ativados por voltagem que são responsáveis pelas correntes Ca^{2+} do tipo T. Este último mecanismo é menos comum, mas é eficaz no tratamento das crises de ausência.

Podemos dizer, então, que o tratamento farmacológico da epilepsia é feito com fármacos anticonvulsivantes que controlam as descargas elétricas cerebrais anormais, que são a origem das crises epiléticas (Quadro 1). Um dos problemas do tratamento com os fármacos convencionais é a adesão do paciente tendo em vista que é um longo tratamento (no mínimo 2 anos) e que apresenta muitos efeitos adversos (McNamara, 2012).

O tratamento ideal é aquele em que o paciente faz monoterapia e todas as crises são controladas. Entretanto, o controle completo das crises epiléticas é alcançado em até 50% dos pacientes, enquanto que em 25% se observa uma melhora significativa. Além disso, a politerapia ainda se faz necessária, tendo o médico que escolher a melhor combinação de fármacos que depende do tipo de crise e da causa. Todos esses fatores aumentam os riscos dos efeitos indesejados no paciente (McNamara, 2012).

Os efeitos adversos dos fármacos variam entre pequenas disfunções no sistema nervoso central (SNC) até morte por anemia aplásica ou insuficiência hepática (Quadro 2). Em 2009, no EUA, esses riscos obrigaram todos os fabricantes a reformular a bula desses medicamentos para alertar os pacientes dos riscos inerentes de cada formulação (McNamara, 2012).

Quadro 1. Fármacos usados na terapia da epilepsia.

Tipos de crise epiléptica	Anticonvulsivantes clássicos	Anticonvulsivantes recentes
Crises parciais		
Parciais simples	Carbamazepina, fenitoína, valproato, oxcarbazepina	Gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parciais complexas	Carbamazepina, oxcarbazepina	
Parciais com crises tonico-clônicas secundariamente generalizada	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato, oxcarbazepina	
Crises generalizadas		
Crise de ausência	Etossuximida, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Crise mioclônicas	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Crises tônico-clônicas	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato

Fonte: McNamara, 2012; Consenso dos Especialistas Brasileiros, 2003.

Quadro 2. Efeitos adversos de alguns fármacos anticonvulsivantes.

Carbamazepina	Ácido valpróico	Fenitoína	Fenobarbital
Ataxia, diplopia, discrasias sangüíneas (anemia aplásica, agranulocitose), Distúrbios GI (náuseas e vômitos), erupção cutânea eritematosa	Náuseas, vômitos, distúrbios GI, dor abdominal, pirose, anorexia, sedação, ataxia, tremor, aumento do peso corporal, hepatotoxicidade	Ataxia , diplopia, nistagmo, sedação, hirsutismo, hiperplasia gengival	Sedação, nistagmo, depressão do SNC, diminuição da capacidade motora
Etossuximida	Topiramato	Tiagabina	Lamotrigina
Distúrbios GI (náuseas, vômitos, anorexia), efeitos no SNC, reações cutâneas	Sonolência, fadiga, perda ponderal, tonteira, redução da capacidade cognitiva, parestesias, nervosismo e confusão	Tontura, sonolência, tremor, dificuldade de concentração e depressão	Sonolência, tonteira, cefaléia, erupção cutânea, diplopia, náuseas, ataxia

Fonte: McNamara, 2012.

Neste cenário, de epilepsias de difícil controle farmacológico e efeitos adversos que comprometem a qualidade de vida dos pacientes, é crescente o número de indivíduos que buscam o extrato de cannabis como alternativa aos tratamentos tradicionais. As experiências internacionais sobre a eficácia no tratamento de epilepsias refratárias em crianças estimularam seus pais (especialmente as mães) a buscarem este tratamento alternativo. Apesar da planta ser proibida, recentemente a Anvisa retirou o canabidiol da lista de substâncias proibidas e incluiu a cannabis *sativa* na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB), onde reconhece a planta como medicinal. Ainda assim, o Brasil não tem produção de nenhum produto à base de cannabis obrigando os pacientes a importarem. Quem tem condições financeiras importa os extratos com custo médio mensal de cerca de U\$ 400, enquanto quem não tem acaba por cultivar e produzir seu próprio extrato amparado pelo "estado de necessidade de preservação da vida" tendo inclusive processos judiciais em andamento.

5.3. Interações medicamentosas e farmacocinética de anticonvulsivantes e do Δ^9 -THC e CBD

Dentre os medicamentos antiepilépticos vamos descrever a farmacocinética dos mais utilizados, segundo a Associação de Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal (APEPI), que são o topiramato, a lamotrigina, o ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e a oxcarbamazepina.

O topiramato é utilizado nas convulsões parciais ou tônico-clônicas generalizadas. Sua absorção é rápida e sua excreção acontece na maior parte na sua forma inalterada. Nenhum metabólito ativo da biotransformação pelo CYP450 do topiramato é conhecido, mas parece que aproximadamente 40% do topiramato é biotransformado pelo CYP450. Fármacos que induzem o CYP450 - fenitoína, fenobarbital, carbamazepina – aumentam o metabolismo do topiramato e a dose deve ser ajustada (McNamara, 2012).

A lamotrigina é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal e a glicuronidação é a principal reação na sua biotransformação. Os antiepilépticos fenitoína, carbamazepina e fenobarbital diminuem a meia-vida e as concentrações plasmáticas da lamotrigina. O ácido valpróico administrado junto com a lamotrigina aumenta as concentrações plasmáticas da lamotrigina, provavelmente pela inibição da glicuronidação (McNamara, 2012).

O ácido valpróico é um fármaco eficaz nas crises de ausência, parciais e tônico-clônicas. A respeito da sua farmacocinética o valproato é metabolizado no fígado quase que totalmente (95%). O valproato inibe o CYP2C9 e, conseqüentemente, inibe a biotransformação dos fármacos metabolizados por esse complexo, como o fenobarbital e a fenitoína. O valproato também inibe as UGT's (uridina-difosfato-glicuronosil-transferases) que são responsáveis pela glicuronidação da fase II da biotransformação.

A carbamazepina é um importante antiepiléptico no tratamento das crises parciais e tônico-clônicas que tem como mecanismo de ação a limitação dos potenciais de ação repetitivos desencadeados pela despolarização frequente dos neurônios. A carbamazepina é biotransformada, principalmente, pelas enzimas microsossomais hepáticas do complexo CYP3A4, além disso a CBZ induz o CYP2C e o CYP3A, assim, acelera o metabolismo de outros fármacos, além de influenciar na sua própria depuração. Medicamentos que induzem o CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína e valproato, podem aumentar o metabolismo da

carbamazepina. O uso concomitante de CBZ pode reduzir as concentrações de lamotrigina, valproato, tiagabina e topiramato (McNamara, 2012)

O fenobarbital é anticonvulsivante amplamente usado, apresenta baixa toxicidade e é um medicamento de baixo custo. O fenobarbital é um barbitúrico e nessa classe a maioria dos fármacos tem propriedade anticonvulsivante. O mecanismo anticonvulsivante do fenobarbital envolve a potencialização da neurotransmissão inibitória pelo receptor GABA_A. O fenobarbital é metabolizado pelas enzimas microssomais hepáticas do CYP2C9, com menor atividade do CYP2C19 e CYP2E1. O barbitúrico induz as enzimas das UGT's e as subfamílias do CYP2C e CYP3A, aumentando a biotransformação de fármacos que são metabolizados por essas enzimas (McNamara, 2012).

A fenitoína é um medicamento eficaz em todos os tipos de crise epiléptica. Esse fármaco limita as deflagrações repetitivas dos potenciais de ação dos neurônios, como a CBZ. Assim como a maioria dos fármacos, a fenitoína sofre biotransformação hepática, entretanto, o metabolismo pode ser saturado mesmo em doses terapêuticas. O composto é metabolizado principalmente por CYP2C9 e em menor grau por CYP2C19, dessa forma, considerando a saturação do seu metabolismo a fenitoína associada a qualquer fármaco que seja metabolizado por essas enzimas pode ter sua concentração plasmática alterada por conta da redução da sua biotransformação. A associação de fenitoína com CBZ pode aumentar a metabolização de fenitoína, pois a CBZ induz o CYP2C9. Fenobarbital induz O CYP2C e há sugestões de interação variável com a fenitoína (McNamara, 2012).

Por fim, um derivado da CBZ e com mecanismo de ação semelhante é a oxcarbazepina. A oxcarbazepina foi aprovada para ser usado na terapia como coadjuvante ou como monoterapia de tratamento de crises parciais em adultos e crianças. A oxcarbazepina induz o CYP3A e inibe o CYP2C19, então, a associação de oxcarbazepina com fenitoína ou fenobarbital pode aumentar a concentração desses fármacos (McNamara, 2012).

A farmacocinética do Δ^9 -THC é uma das mais estudadas dentre os fitocanabinoides. O grau de absorção do Δ^9 -THC vai depender da sua via de administração, obviamente. Nesse trabalho vamos apenas descrever a absorção por via oral, pois é a via que os pacientes desse estudo utilizam. O Δ^9 -THC por via oral apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 6% e o tempo para alcançar a concentração máxima está entre 2-6 horas, muito maior do que pela via pulmonar. Tendo em vista a alta lipossolubilidade do Δ^9 -THC, este pode ser estocado no tecido adiposo e ser liberado aos poucos no sangue no uso crônico

(Gaston & Friedman, 2017). Um dos principais metabólitos na biotransformação do Δ^9 -THC é o 11-OH- Δ^9 -THC, esse metabólito ainda é ativo e, posteriormente, é oxidado para formar o composto inativo – 11-nor- Δ^9 -THC carboxílico- sendo assim excretado (Moreau, 2008).

O Δ^9 -THC é hidroxilado no fígado pelas enzimas do CYP2C9, 2C19, e 3A4 em 11-OH- Δ^9 -THC. As reações de glicuronidação são responsáveis, em sua maioria, pela fase II da biotransformação (Figura 5). 65% dos metabólitos do Δ^9 -THC são eliminados nas fezes e 25% na urina. Há evidências de biotransformação extra-hepática em órgãos que expressam as enzimas do CYP450, como o cérebro. O tempo de meia-vida do Δ^9 -THC está entre 25-36 horas (Gaston & Friedman, 2017). Já foram identificados mais de 80 produtos da biotransformação dos canabinoides a partir de diversos processos de metabolização e reações (Yonamine, 2004).

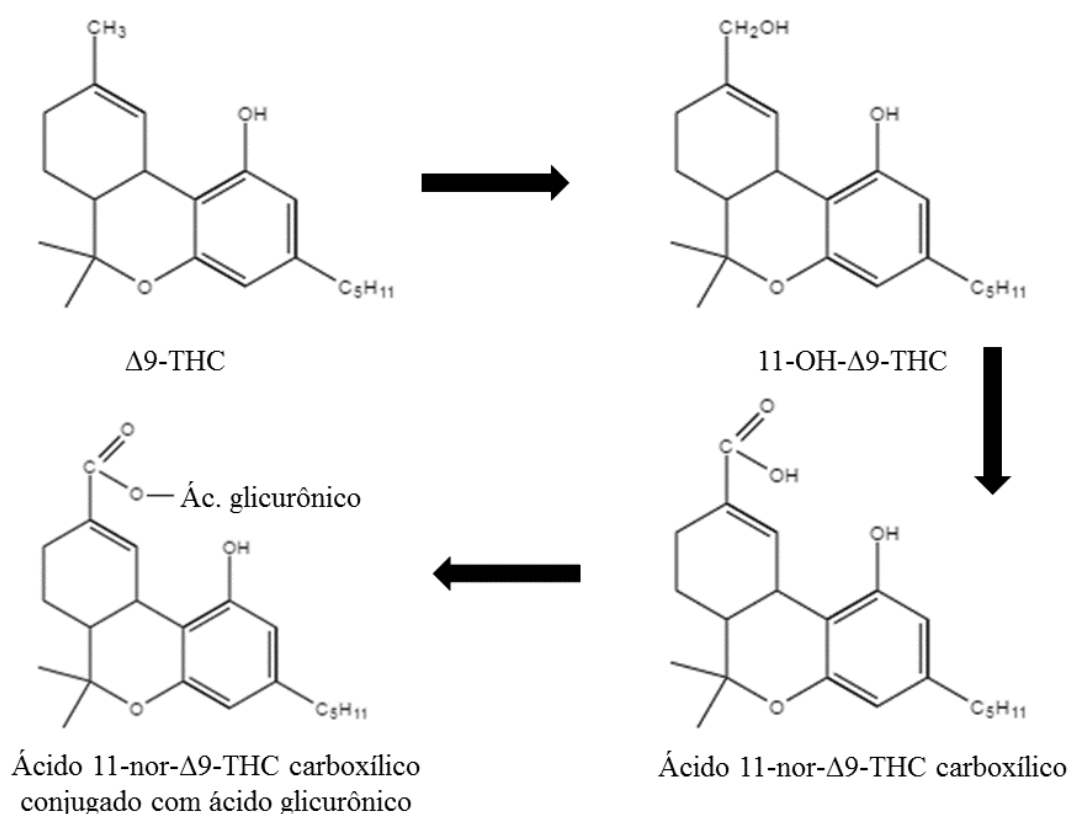


Figura 5. Biotransformação do Δ^9 -THC. Fonte: Yonamine, 2004.

Um estudo de Watanabe *et al*, 2007 *in vitro*, usando inibidores típicos de complexos enzimáticos do CYP450, demonstrou a biotransformação de dois metabólitos formados a partir do Δ^9 -THC (8β -OH- Δ^9 -THC e 11-OH- Δ^9 -THC) pelas enzimas do CYP3A, CYP2C e CYP1A. Os resultados do estudo (Tabela 1) mostraram que a inibição do CYP3A pelo cetoconazol reduzia drasticamente a formação do 8β -OH, pois apenas 9% do metabólito foi formado. Enquanto que a inibição do CYP2C pelo sulfafenazol reduzia a formação do 11-OH, pois apenas 13% do metabólito foi formado. Podemos sugerir a partir desses resultados que as enzimas do CYP2C são responsáveis pela biotransformação do Δ^9 -THC em 11-OH, enquanto que o CYP3A é responsável pela biotransformação do 8β -OH. O resultado relativo da inibição do CYP1A pela 7,8-benzoflavona foi interessante, pois esta não inibiu a formação dos metabólitos da biotransformação do Δ^9 -THC, mas parece que a sua inibição aumenta a biotransformação do Δ^9 -THC, podendo ser um complexo enzimático regulador.

Tabela 1. Resultados da formação de metabólitos (%) a partir da biotransformação do Δ^9 – THC.

Atividade relativa (%) (formação de metabólito)		
Δ^9 -THC		
	8 β -OH	11-OH
Controle	100	100
Cetoconazol*	9	69
Sufafenazol**	73	13
7,8-Benzoflavona***	125	99

Legenda: *Inibidor da CYP3A; **inibidor da CYP2C; ***inibidor da CYP1A. Fonte: Watanabe *et al*, 2007.

Em contrapartida, o CBD apresenta um efeito mais potente nas enzimas do complexo CYP450 que culmina em possíveis e importantes interações medicamentosas. Estudos apontam que o CBD tem um efeito inibidor das enzimas dos complexos CYP2C19, CYP2D6, e CYP2C9, e também pode inibir membros da família CYP3. Existem poucos dados relatando interações medicamentosas com CBD. Um estudo farmacodinâmico em modelo animal

mostrou que o CBD aumentou os efeitos da fenitoína e também do fenobarbital, em menor grau. Houve uma redução dos efeitos do clordiazepóxido, clonazepam e etossuximida. Outros estudos revelaram a interação entre CBD e o clobazam, onde maiores doses de CBD aumentavam os níveis de clobazam, elevando, conseqüentemente, a sedação dos pacientes estudados (Gaston & Friedman, 2017).

5.4. Medicamentos canabinóides

Atualmente, medicamentos à base de canabinóides são comercializados em alguns países. Um exemplo são os EUA que comercializam o Marinol® que é o Δ^9 -THC sintético ou Dronabinol. O Marinol® é indicado para náuseas causadas no tratamento de quimioterapia e na indução do apetite em paciente com AIDS que sofrem de anorexia (FDA, 2004)

Cesamet® (Nabilona) é outro medicamento comercializado nos EUA e também no Reino Unido que tem as mesmas indicações que o Marinol®. A nabilona é um canabinoide sintético e um análogo do Δ^9 -THC (FDA, 2004) com cadeia maior de carbono que aumenta a lipossolubilidade prolongando a seu tempo de ação.

O Sativex® é extrato hidroalcoólico comercializado na forma de spray orobucal que contém Δ^9 -THC e CBD em proporções quase que equivalentes. Esse produto é produzido a partir de cultivares isogênicos com alto teor de THC (Tetranabinex®) e alto teor de CBD (Nabidiolex®). Numerosos ensaios clínicos demonstraram a segurança e eficácia do Sativex® em dores neuropática central e periférica provenientes da esclerose múltipla, artrite reumatoide e dores provenientes de câncer (Pamplona, 2014).

Na Holanda, padronizou-se uma linhagem da *Cannabis* designada Bedrocan e desde 2003 é fornecida nas farmácias com indicação para náuseas provenientes de tratamento quimioterápico, perda de apetite e dor neuropática causada pelo HIV/AIDS (Pamplona, 2014 *apud* Haney *et al.*, 2005, Ellis *et al.*, 2009).

Os exemplos citados são os produtos mais populares, entretanto, existem diversos produtos que são comercializados no mundo a base de maconha. O quadro a seguir ilustra os diversos tipos de produtos que podem ser obtidos por pacientes. Esse quadro foi elaborado com base na lei de informação. Solicitou-se à ANVISA informações sobre as importações requeridas por pacientes que fazem uso de produtos/medicamentos à base de *Cannabis*. Até o

dia 28/04/2017 a ANVISA autorizou 2472 solicitações de importação excepcional de produtos à base de canabidiol (protocolo 2017479441). O quadro relata informações solicitadas pela APEPI (protocolo: 25820.000750/2017-13) que fornece os detalhes sobre os pedidos de importação.

De acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina Nº 2.113/2014 é permitido a prescrição de canabidiol para uso compassivo em epilepsia refratária da infância. O uso compassivo significa que o canabidiol só pode ser prescrito quando o paciente não responde aos medicamentos convencionais protocolares. Com base nas informações do quadro, podemos observar que diversas especialidades médicas já prescreveram produtos á base de Cannabis, apesar da resolução amparar apenas médicos neurologistas e de áreas afins como a psiquiatria e a neurocirurgia. Os médicos que não são dessas áreas, então, estão amparados pela RDC Nº 66/2016 da ANVISA, que regulariza a importação de CBD e THC pelos médicos na terapêutica de outras doenças, além da epilepsia e ainda pela Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o uso compassivo de medicamento ainda sem registro na ANVISA que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país.

Quadro 3. Pedido de informação a ANVISA com base nas informações fornecidas pela Gerência-Geral de Toxicologia - GGTOX

Especialidades médicas que prescrevem produtos à base de cannabis	Acupuntura, anestesiologia, cancerologia, cardiologia, cirurgia da coluna, cirurgia geral, clínica e cirurgia, clínica geral, clínica médica, clínico geral, dermatologia, endocrinologia, geriatria, homeopatia, mastologia, ,medicina de família e comunidade, medicina do trabalho, medicina e diagnostico, medicina geral, medicina intensiva, medicina preventiva e social, nefrologia neurocirurgia, neurofisiologia, neurogénetica, neurologia, neuropediatria, neuropsiquiatria, oncologia, oncopediatria, ortopedia, ortopedia e traumatologia, pediatria, psicofarmacologia, psiquiatria, psiquiatria e psicanálise, radiologia e diagnóstico por imagem, radioterapia, reumatologiaurologista
Produtos à base de cannabis autorizados pela ANVISA	Apothecary Hemp Oil CBD, CBD OIL 100mL (Gotas), CBDRX, Charlotte Web Hemp Extract, Cibdex Hemp CBD, Complex Dew Drops Hemp Oil, Dixie Botanicals, Elixinol Hemp Oil CBD, Endoca Hemp Oil, Epidiolex, EVR Hemp Oil CBD, Hemp Blend CBD, Bluebird Botanicals Hemp Well CBD (Gotas e Cápsulas), Love hemp - 4000mg - 40% CBD Oil - 10ml, Mary's Elite CBD Remedy Oil, MedReleaf Oils - Cannabis Oil, Medropharm, CBD Midnight Capsules, Onivyde, Purodiol, CBD Real Scientific Hemp Oil (RSHO), CBD Revivid Hemp Tincture, Sativex
Patologias com indicação para usar produtos à base de cannabis	Autismo Infantil, Carcinoma, Depressão, Distonia, Dor crônica, Encefalopatia, Epilepsia, Esclerose, Esquizofrenia, Fibromialgia, Paralisia Cerebral, Parkinson, Retardo Mental, Transtorno do desenvolvimento

5.5. Organizações não governamentais (ONGs) de apoio à pacientes e regulamentação da terapia com cannabis

Tendo em vista os benefícios da *Cannabis* para determinadas doenças, muitas vezes constituindo única terapia que apresentou eficácia para doenças graves e debilitantes, pessoas que compartilhavam de problemas comuns se reuniram e formaram grupos, sem a ajuda do governo, para compartilharem informações e se ajudarem nas adversidades do tratamento terapêutico ou apoiar pessoas cujo uso terapêutico de cannabis resultou em situações de grave ameaça aos direitos humanos. Esse trabalho buscou informações junto às diversas associações sobre os tipos de doenças que os pacientes associados tratavam com cannabis, número de associados e perfil.

Consultamos quatro associações: APEPI, ABRACANNABIS, AMAME e ABRACE. Somente a APEPI, a ABRACANNABIS e a AMAME disponibilizaram dados públicos sobre seus associados. Apesar de ser um trabalho científico que pretende contribuir para a democratização do acesso ao tratamento terapêutico com cannabis, observou-se certa resistência de algumas associações em disponibilizar informações sobre o perfil dos associados. Isso pode indicar que existe receio em demonstrar as próprias atividades provavelmente ao caráter ainda proibitivo da cannabis ou, ao contrário, a veiculação do tema na mídia com várias reportagens e conquistas históricas em relação ao uso medicinal da cannabis pode ter diminuído o interesse das associações de divulgar seus trabalhos.

5.5.1. Apepi

A Apepi - Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal- é uma organização não governamental e sem fins lucrativos. Essa associação oferece suporte, informação e ajuda, de uma forma geral, às famílias que possuem indivíduos com algum tipo de patologia na qual a cannabis é a principal terapia. O grupo é formado por famílias de pacientes (na sua maioria mães e pais) e pesquisadores das áreas de saúde, jurídica e social que estão lutando para o desenvolvimento da ciência e mais acesso a cannabis.

A necessidade de ser ter uma organização para esse fim surgiu no final do ano de 2013, quando um dos pais de uma criança especial, descobriu que o extrato de cannabis rico em CBD era uma terapia que alcançava ótimos resultados na epilepsia refratária em crianças dos Estados Unidos. Essa informação foi compartilhada e mães de pacientes começaram a

solicitar a importação desse extrato. Com as dificuldades de acesso ao extrato, as famílias se uniram nessa causa e tiveram suas histórias contadas no documentário - *Ilegal: A vida não espera* resultado de uma parceria da Revista Superinteressante com o diretor Tarso Araújo que mostrou ao Brasil a situação de ameaça aos direitos humanos dessas famílias ajudando na sensibilização da sociedade para este tema.

Dentre os objetivos da Apepi encontramos a democratização do acesso através da difusão do conhecimento do uso medicinal da maconha, do incentivo à regulamentação da produção de medicamentos nacionais à base de cannabis e à pesquisa sobre a cannabis, ainda a Apepi declara apoiar as famílias e pacientes com informação e acesso da cannabis medicinal e promover o autocultivo e cultivo coletivo pela associação para produção de extratos medicinais com apoio farmacêutico de instituições com legitimidade e competência técnica na área da saúde.

Dentre as famílias associadas que cultivam, a principal variedade de cannabis cultivada é a Harle-Tzu que, segundo percepção empírica dos responsáveis por pacientes que experimentaram seus extratos, apresenta teor de CBD muito superior ao de THC pelo efeito de euforia não ter sido percebido e sonolência causada quando experimentada pela via inalatória. Segundo uma pesquisa com dados públicos realizada pela Apepi com amostragem aleatória de 60 dentre os cerca de 150 associados, o perfil da associação foi definido da seguinte forma:

Perfil: 95% são mulheres com idade média de 40 anos. 86% são mães dos pacientes e 80% tem ensino superior completo. 90% residem no estado do Rio de Janeiro e 64% são da cidade do RJ.

Patologia: 12% dos pacientes não tem diagnóstico fechado e 10% tem autismo. Dentre as patologias que acometem os pacientes encontramos algumas síndromes já descritas nesse trabalho (SD, SO, SR) e outras doenças como meningite.

Os produtos utilizados pelos pacientes são apresentados na Figura 6. A maior parte dos pacientes pagam pela importação do extrato de cannabis e uma pequena parcela ainda não usa o extrato. Baseado na percepção de seus cuidadores, 90% dos pacientes que utilizam o extrato de cannabis apresentou melhora significativa da cognição e 12% zeraram as crises epiléticas. 70% dos pacientes reduziram as crises em mais da metade. Esse resultado demonstra a percepção dos associados é de que o tratamento é eficaz.

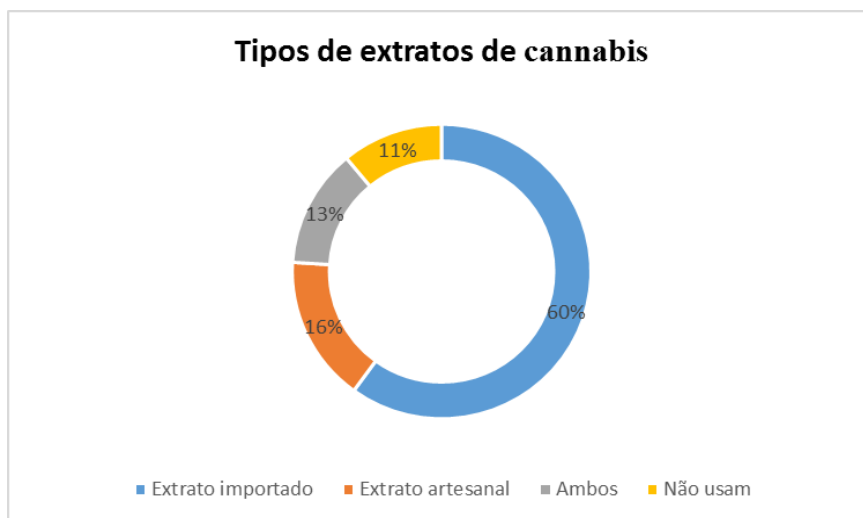


Figura 6. Distribuição segundo os tipos de extrato de cannabis utilizados por pacientes associados à APEPI.

Foram feitas perguntas sobre o cultivo da planta cannabis e as respostas revelaram que apenas 9% cultivam a planta e 66% tem o desejo de cultivar. Das pessoas que querem cultivar 37% não sabe como fazer o cultivo e 14% esperam pela autorização judicial. Dentre os 25% de pessoas que não querem cultivar 48% das justificativas é em relação às preocupações quanto às concentrações de CBD e THC que seriam administradas, enquanto que 36% explicam que não tem espaço ou condições financeiras.

Apesar da maior parte dos associados usarem a cannabis para fins medicinais, a opinião sobre a regulamentação para fins terapêuticos e sociais ainda se encontra bastante dividida, revelando que 50,7% só são a favor para a regulamentação do uso medicinal e 49,3% concordam com a regulamentação de ambos os usos, tanto recreativo/social quanto terapêutico.

Em relação aos efeitos adversos da cannabis foi descrito apenas sonolência.

5.5.2 Abracannabis

A Abracannabis é uma associação formada por uma equipe multidisciplinar e transdisciplinar que tem como foco promover a inclusão social e o respeito aos direitos humanos, principalmente dos pacientes que utilizam a cannabis medicinal". Assim como a Apepi, a Abracannabis não tem fins lucrativos e tem ações focadas na difusão do conhecimento da cannabis. Segundo dados fornecidos pela associação, a mesma conta com 50

associados, sendo 40% (n=20) pacientes, dentre os quais 50% são responsáveis por crianças portadoras de epilepsia refratária (n=10) e 50% adultos portadores de enfermidades crônicas tais como câncer, dor crônica, fibromialgia e esclerose múltipla (n=10).

A maioria (60%) dos associados são colaboradores. Segundo as informações da página web da associação a missão da Abracannabis é “Promover, consolidar e expandir a inclusão social e o respeito aos direitos humanos principalmente dos pacientes de cannabis medicinal, nas suas diversas expressões, criando uma cultura de acolhimento, autonomia e superação dos preconceitos e discriminações. Atuar na educação e conscientização quanto aos usos da planta e contribuir na reforma das leis e políticas públicas. ” Assim, esta associação tem o perfil da defesa do direito ao uso da cannabis em todas as suas modalidades, tanto recreativo/social quanto medicinal.

A associação vem promovendo cursos teóricos de cultivo com foco na promoção do autocultivo entre os pacientes em tratamento com cannabis. Ainda segundo os dados fornecidos pela associação, há dois perfis de extratos artesanais utilizados pelos pacientes associados, (1) refere-se à variedade de planta conhecida como Harle-Tsu utilizado no tratamento de todas as crianças com epilepsia refratária, exceto uma que é tratada com duas variedades da cannabis (Harle-Tsu e Cinderela); (2) refere-se aos extratos da variedade Cinderela no tratamento de dor crônica, câncer e outros distúrbios neurológicos de pacientes adultos, sendo que alguns também utilizam as flores *in natura* por via inalatória. Segundo a percepção dos pacientes a variedade Harle-Tsu é um extrato rico em CBD e o extrato da variedade Cinderela é rico em Δ^9 -THC.

5.5.3 Amame

Segundo a página eletrônica, a Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal (AMAME) é uma iniciativa de pacientes, familiares e colaboradores diversos que tem como princípios fundamentais promover, garantir, consolidar e expandir os direitos dos pacientes de cannabis medicinal. Está sediada em Minas Gerais e conta com a participação voluntária de seus associados e colaboradores, ou seja, sem fins lucrativos. A AMAME tem o mesmo desejo que todas as outras associações aqui descritas: garantir o acesso à cannabis com baixo custo e controle de qualidade. Nesse sentido, a AMAME busca a produção de cannabis no país e sua regulamentação junto aos órgãos competentes, além de atuar na educação e propagação de informações sobre a cannabis por meio de seus eventos.

A AMAME conta com 61 associados responsáveis por pacientes diagnosticados com epilepsia refratária e/ou resistentes ao tratamento convencional. Seu presidente, Leandro Ramires, apresentou no evento "Abordagem farmacêutica sobre o uso de cannabis no controle das epilepsias e autismo" promovido pela Associação Brasileira de Síndrome de Rett, sucursal Minas Gerais em Belo Horizonte em janeiro de 2017, um levantamento realizado pela associação mostrando que dentre 38 pacientes que utilizavam extratos de cannabis a maioria (n=26) apresentaram faixa etária ≤ 12 anos, seguido por idades entre 13 e 17 anos (n=12) e com menor frequência maior ou igual a 18 anos (n=7)

Ainda, de acordo com o levantamento apresentado pela AMAME, as causas da epilepsia variam, sendo a maioria idiopáticas e outras causas (n=14), seguida por síndromes específicas (n=13) como West (n=4), Dravet (n=3), Lenox-Gastaut (n=3), Rett (n=2) e CDKL5 (n=1) e, ainda por paralisia cerebral (n=11). Quanto ao tempo de tratamento, a maioria usava o extrato rico em CBD há mais de 90 dias (n=29), seguido pelos que estavam em tratamento há mais de 180 dias (n=22) e há 90 dias ou menos (n=9). Em relação às drogas antiepiléticas 92,1% dos pacientes usavam mais de 3 fármacos antiepiléticos antes de iniciar o tratamento com a cannabis. Os antiepiléticos mais utilizados foram ácido valpróico (65,8%), topiramato (57,9%) oxcarbazepina (43,7%), fenobarbital (31,6%) e levetiracetam (26,3%). Após o início do tratamento com cannabis 73% dos pacientes conseguiram reduzir o uso de medicamentos antiepiléticos. A administração do extrato de cannabis rico em CBD era feita 2 ou 3 vezes ao dia com posologia não determinada.

A percepção do avanço psicomotor dos pacientes esteve presente em 42,1% e foi denominado como melhora intensa dos sintomas e 15,8% declararam estabilidade do quadro clínico. Segundo declaração dos cuidadores de pacientes que já haviam sido internados anteriormente houve significativa redução de frequência de internação hospitalar. Além disso, foi declarada redução em mais de 75% da intensidade das crises convulsivas em 68,4% dos pacientes e a frequência das crises reduziram em mais de 50% em 78,9% dos pacientes.

Os efeitos adversos negativos em relação aos extratos de cannabis foram sonolência, apatia, insônia, constipação, excitação, agitação, euforia e alteração na frequência de evacuação. Alguns desses sintomas só estavam presentes no início do tratamento. A sonolência esteve presente em 34,3% dos relatos e foi a reação mais associada ao uso de cannabis. Os efeitos positivos foram aumento do apetite e melhora do sono.

A AMAME também vem acompanhando entre os associados crianças portadoras de autismo em tratamento com extratos de cannabis que apresentam perceptível melhora nos distúrbios de comportamento após iniciar o tratamento com tais extratos.

5.5.4 Outras associações

A associação ABRACE-Esperança sediada em João Pessoa na Paraíba não respondeu às diversas tentativas de contato, mas será aqui descrita com base apenas nas informações do site. Segundo seu estatuto, a associação tem como objetivo representar e agrupar pessoas com enfermidades, familiares e afetos no sentido de melhorar a qualidade de vida e condições de tratamento terapêutico através de assistência social gratuita, promoção de eventos, pesquisas sobre a planta cannabis, realização de parcerias e convênios, requerimento junto aos órgãos competente da permissão de plantar a cannabis para fins medicinais ou científicos dos associados, representar o associado em qualquer entidade pública ou privada.

Recentemente (maio/2017), a justiça federal da Paraíba concedeu uma liminar à ABRACE para manter o cultivo e manipulação de cannabis para produção artesanal de produtos medicinais, atividade que vinha realizando clandestinamente atendendo diversos pacientes portadores de doenças neurológicas graves. A concessão é provisória, pois aguarda a resposta definitiva da ANVISA em relação ao pedido de autorização especial para plantio de cannabis que vai atender 151 pacientes associados ou dependentes dos associados.

As associações Cultive e Liga Cannábica não possuem páginas eletrônicas, apenas página na rede social Facebook e não foram contatadas sobre o perfil dos associados. As páginas do *Facebook* das respectivas não contem muita informação, apenas informações sobre eventos com tema cannabis. Esses grupos também lutam pelos direitos de produção de cannabis e por sua legalização.

5.6. Proposta de acompanhamento clínico dos pacientes

Ao longo das últimas décadas, o farmacêutico vem buscando maior espaço na área clínica na intenção de se firmar como profissional da saúde. A discussão e reflexão sobre as atribuições do farmacêutico na década de 60, na Universidade de São Francisco (EUA), gerou

o termo “farmácia clínica”. Esse campo novo tinha como objetivo aproximar o farmacêutico dos pacientes na equipe de saúde com a possibilidade de resolução de possíveis problemas na farmacoterapia do paciente (Pereira, 2008). Posteriormente, em 1990, o termo “Pharmaceutical Care” foi usado pela primeira vez na literatura por Hepler e Strand, na qual hoje conhecemos com a tradução de Atenção Farmacêutica. No Brasil, o conceito de atenção farmacêutica foi proposto pelo Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica em 2002 que o definiu como:

“É um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde”.

Durante a formação na profissão farmacêutica, os conceitos de qualidade, eficácia e segurança são trabalhados intensamente e se tornam o pilar da profissão. Nesse sentido, a atenção farmacêutica é um serviço que visa orientar e dar assistência ao paciente que utiliza uma terapia medicamentosa com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e promover o uso racional dos medicamentos. Para a realização desse trabalho clínico é necessário que o farmacêutico incorpore métodos nessa prática que o ajudem na abordagem do paciente de forma sistemática e organizada, além de ter uma formação técnica adequada.

Atualmente existem diversas metodologias clínicas no âmbito da atenção farmacêutica. Entre as mais citadas estão o Método Dáder, *Pharmacotherapy WorkUp (PW)* e o *Therapeutic Outcomes Monitoring (TOM)*. Esses métodos dão suporte ao farmacêutico para fazer um atendimento clínico segmentado e ordenado. Genericamente, esses métodos são adaptações do método clínico clássico e do sistema de registro *Subjective, Objective, Assessment, Plan (SOAP)* - dados subjetivos, dados objetivos, avaliação e plano. O segmento farmacoterapêutico (SFT) é uma prática clínica do profissional farmacêutico e atualmente define-se como: “O serviço profissional que tem como objetivo detectar problemas relacionados aos medicamentos (PRM) para prevenir e resolver os resultados negativos associados aos medicamentos (RNM)”. O SFT, então, está inserido nas metodologias clínicas como parte fundamental de organização e sistemática do acompanhamento clínico. O SFT é o único processo assistencial ao paciente que segue uma sequência lógica, sistemática e global para a resolução dos problemas (Correr & Otuki, 2011)

Cada metodologia tem um tipo de roteiro e passos a serem seguidos de acordo com o objetivo. O método SOAP, por exemplo, é largamente usado pelos profissionais de saúde e é facilmente entendido. Entretanto, é necessária muita experiência do profissional, pois esse método foi desenvolvido para diagnóstico médico, por isso, possui uma documentação simplificada. Já os métodos Dáder, PW e TOM foram desenvolvidos visando a prática farmacêutica nas farmácias comunitárias sendo aplicado a qualquer usuário. Dentre as diferenças desses métodos podemos dizer que o TOM é mais voltado para doenças específicas tendo formulários norteados pelo tipo de atendimento que vai ser feito, enquanto que o PW e Dáder possuem documentos mais estruturados para atendimento de qualquer tipo de usuário, diferindo apenas nas suas etapas (Correr *et al*, 2012).

Esse trabalho se baseou no método Dáder, para a elaboração da proposta de acompanhamento clínico dos pacientes com epilepsia refratária, por ser um método bastante difundido e usado no Brasil.

O Método Dáder de SFT foi desenhado pelo Grupo de Investigação em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada no ano de 1999 e está sendo usado em diversos países. O método se baseia na obtenção do histórico farmacoterapêutico do paciente tendo conhecimento dos seus problemas de saúde e dos medicamentos que utiliza. Com a investigação, análise e avaliação do estado da situação da saúde do paciente é possível montar um plano de ação, documentando todas intervenções pertinentes que visem melhorar ou preservar o seu estado de saúde.

O Método Dáder de SFT caracteriza-se por ser uma metodologia adaptável a qualquer tipo de proposta de assistência e ao seu contínuo desenvolvimento, pois apresenta ferramentas online (Programa Dáder) que permitem aos farmacêuticos registrar as intervenções feitas, sendo assim, uma forma de manter o método em constante mudança e em consequente melhora, a partir das experiências práticas desses profissionais. O esquema na Figura 7 elucida cada etapa do Método Dáder.

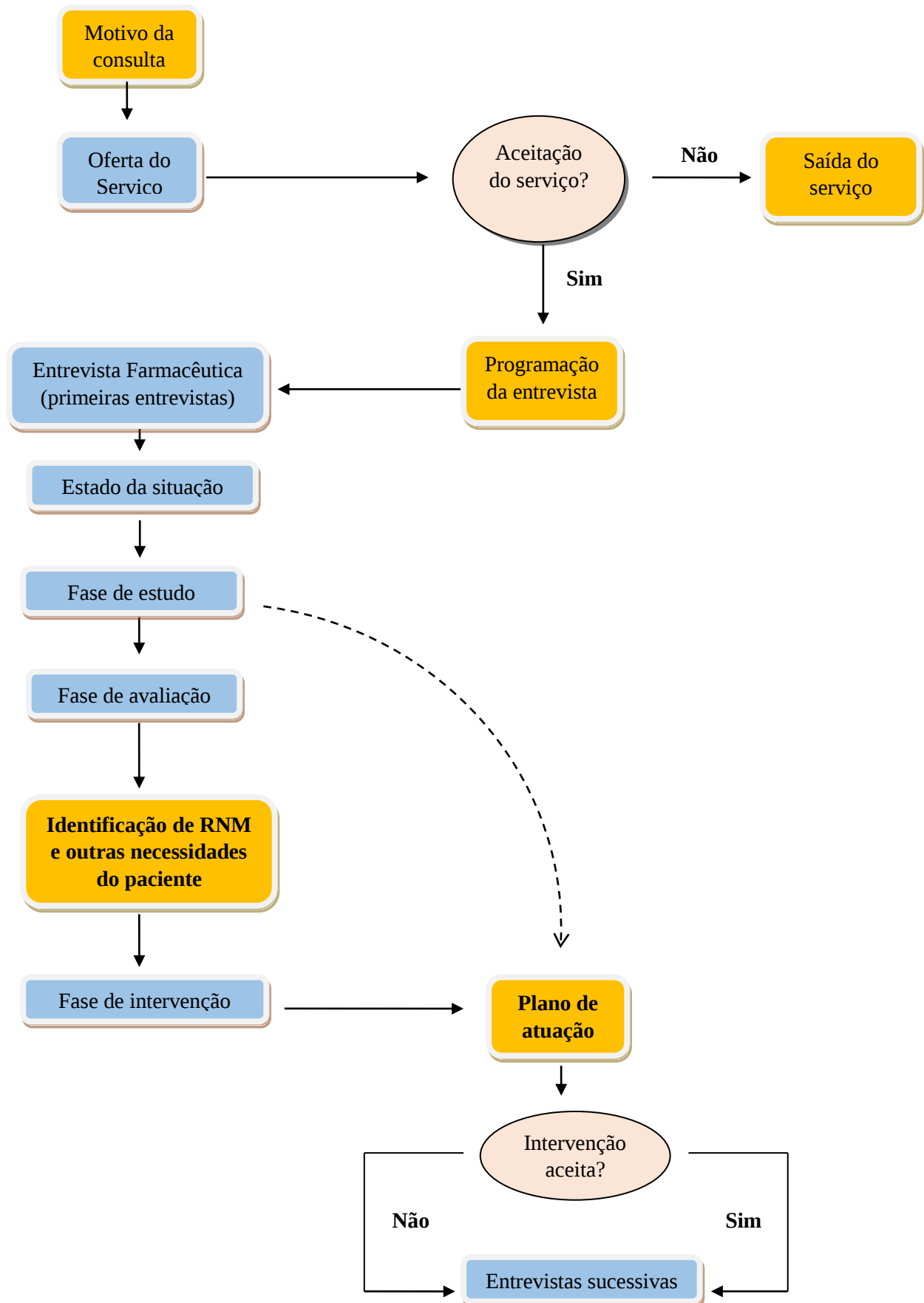


Figura 7. Etapas do Método Dáder.

Nota RNM: Resultado negativo do medicamento.

A população de estudo desse trabalho é uma população polimedicada que além do uso de medicamentos sintéticos convencionais para o controle da epilepsia, usa também o extrato de *Cannabis* como principal “medicamento”. Entretanto, o saber científico farmacêutico (posologia, concentração de princípios ativos) sobre a *Cannabis* é desconhecido e, por isso, é necessário estudar no âmbito analítico e no âmbito assistencial (farmacovigilância). Muitos desses pacientes são pediátricos e a administração do extrato é feita concomitantemente a um alimento por conta do sabor desagradável do extrato. A análise dessa prática pode gerar informações no que diz respeito às interações extrato-alimento, sendo assim, um assunto de importância na prática clínica, além das interações extrato-medicamentos.

O principal objetivo desse trabalho é propor um método clínico que se adeque as necessidades dessa população reunindo informações e as documentando. Paralelamente ao atendimento farmacêutico com a presença também de um médico, temos a ambição de aplicar questionários (Anexo 1) a esses pacientes, com a futura permissão do Comitê de Ética, para obter resultados estatísticos documentados passíveis de produção científica.

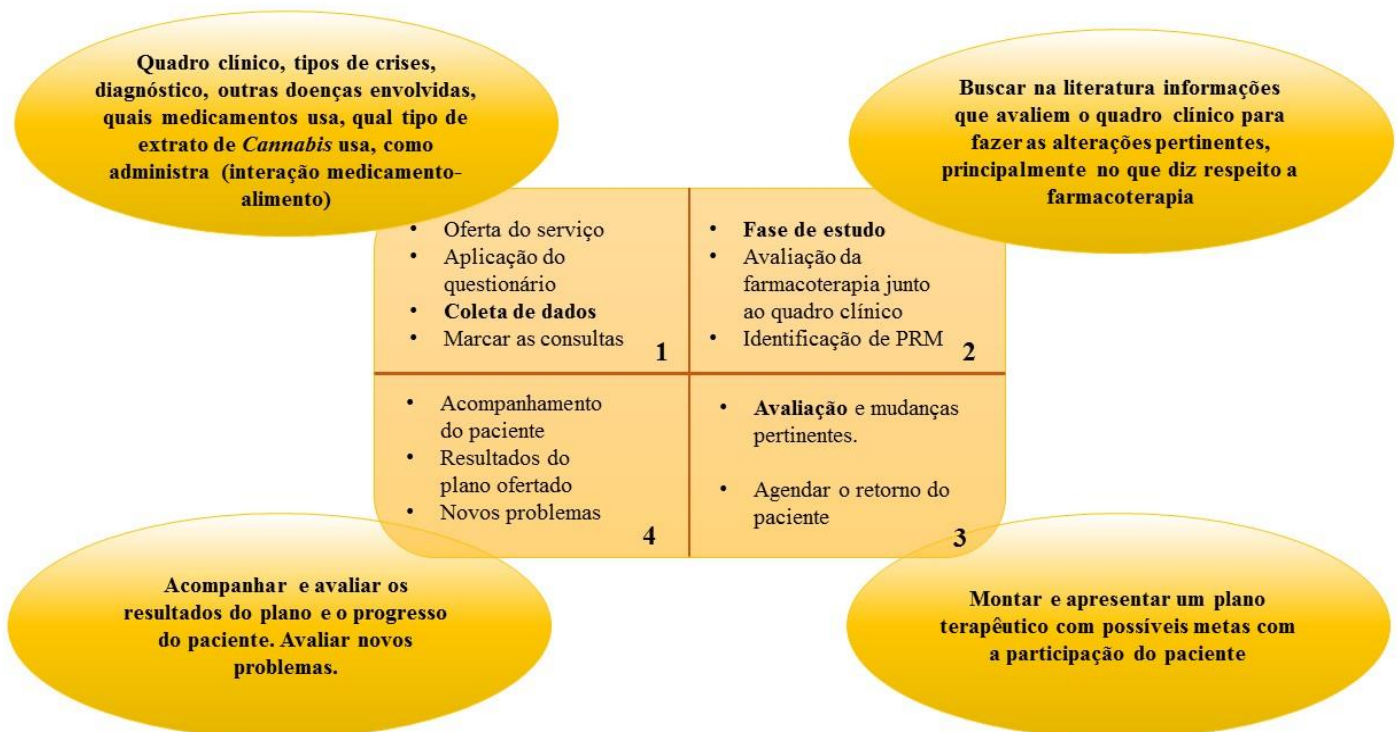


Figura 8. Proposta de acompanhamento clínico farmacêutico de paciente com epilepsia refratária. Nota: PRM= Problema relacionado ao medicamento.

Anexo 1 - Questionário**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO****Faculdade de Farmácia*****Projeto: Tratando epilepsias refratárias da infância com cannabis: estudo observacional exploratório*****INFORMAÇÕES GERAIS**

Nome do Paciente: _____.

Nome do Responsável: _____.

Profissão do responsável: _____.

Profissão do cuidador: _____.

Endereço: _____ CEP: _____,
Bairro _____, Cidade _____ . Casa [] Apto []

Idade / Gênero do paciente: _____ / M [] F []

Peso: _____ Altura _____.

Grau de parentesco com o participante: _____.

Diagnóstico médico do participante:
_____.

O Diagnóstico inclui autismo? _____.

Nome e especialidade do Médico que acompanha:
_____.**DADOS DEMOGRÁFICOS E SOCIO-ECONÔMICOS**

Qual a sua escolaridade?

[] Fundamental; [] Médio; [] Superior; [] Pós-graduado

Qual a renda mensal da sua família? _____.

Quantos filhos tem? _____.

Como seu filho/a recebe tratamento médico (SUS, Plano de saúde, particular)? _____.

Como descobriu o uso medicinal da maconha?

[] Internet

[] Televisão

[] Amigos

[] Rádio

[] Outros Qual? _____

Você concorda com a proibição da maconha para uso recreacional? _____

INFORMAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO COM CANNABIS

Utiliza extrato de cannabis importado, qual a marca e dosagem? Já teve alguma reação indesejável?

Alguma vez mudou a marca do produto? _____

Por que? _____

Caso utilize o artesanal, já utilizou o importado? _____

Se sim, por que trocou pelo artesanal? _____.

Qual variedade de cannabis se trata o extrato artesanal (Harle Tzu, Cinderela), etc.)?

Teve alguma reação indesejável com o extrato artesanal? Qual?

Há quando tempo faz o tratamento com cannabis?

_____.

Houve interrupção do tratamento? Não [] Sim []

Se a resposta foi sim, liste os motivos:

() Recursos financeiros

() Atraso alfandegário

() Problemas burocráticos (ANVISA, Plano de saúde)

() Condições clínicas não permitiam - Qual? _____

Quantos medicamentos utilizava antes e depois do tratamento com cannabis? _____.

Como era o tratamento antes de usar a cannabis?

Tem alguma alergia ou distúrbio gastrointestinal? _____

Quantas crises convulsivas diárias e semanais o paciente apresenta atualmente?

Diárias _____; semanais _____.

Quantas crises convulsivas diárias e semanais o paciente apresentava antes de iniciar o tratamento com cannabis?

Diárias _____; semanais _____.

Quantas vezes o paciente ficou hospitalizado **ANTES** de iniciar o tratamento com cannabis? _____.

Quantas vezes o paciente ficou hospitalizado **APÓS** iniciar o tratamento com cannabis? _____.

Por qual motivo ficou hospitalizado **APÓS** o início do tratamento com cannabis:

- () Ajuste de dose
- () Intolerância
- () Não responsivo
- () Outras condições clínicas - Qual? _____ (ex.: Pneumonia, Broncoespasmo, Gripe, ...)

Podemos tirar um foto do resultado do ECG antes e depois de iniciar o tratamento com cannabis? **(Atenção! Colocar tarja na identificação do paciente no exame antes de tirar a foto e anexar a foto ao questionário)**

Quantas vezes por dia administra o extrato de cannabis e qual a dosagem a cada administração?

_____.

Caso não administre todos os dias, qual a dose semanal de extrato de cannabis?

_____.

Como você administra o extrato de cannabis? (Com alimento, água, iogurte)

_____.

Quais medicamentos o paciente utiliza atualmente? Listar todos e referir quais são administrados no mesmo horário do extrato de cannabis

1. _____ - Dose diária _____

2. _____ - Dose diária _____

3. _____ - Dose diária _____

4. _____ - Dose diária _____

5. _____ - Dose diária _____

6. _____ - Dose diária _____

7. _____ - Dose diária _____

8. _____ - Dose diária _____

9. _____ - Dose diária _____

10. _____ - Dose diária _____

Quais suas principais dúvidas em relação ao tratamento com extratos de cannabis?

6. Conclusão

- ✓ O CBD é um fármaco com ação anticonvulsivante com menos efeitos adversos do que os medicamentos convencionais, mas que interfere nos sistemas enzimáticos de metabolização podendo apresentar diversas interações medicamentosas
- ✓ A farmacoterapia dos pacientes portadores de epilepsia se caracteriza pela politerapia e a complexidade das interações medicamentosas do CBD, assim como a interação desse fármaco com o THC que pode estar em pequenas proporções nos extratos medicinais justificam o estabelecimento de um segmento farmacêutico específico.
- ✓ O acompanhamento clínico desses pacientes vai nortear o tratamento com a Cannabis, melhorar a terapia no sentido de resolver PRM e fornecer novas informações para a prática clínica.

7. Referências Bibliográficas

- ABRACANNABIS, Associação Brasileira de Promoção ao Cultivo e Pesquisa em Cannabis. Disponível em <<http://abracannabis.org.br/>>. Acesso em maio de 2017.
- ALVARENGA, K. G. *et al.* Epilepsia Refratária: A Experiência do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) no período de março de 2003 a dezembro de 2006. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, v. 13, n. 2, p. 71-74, 2007.
- AMIR, R. E. *et al.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. **Nature Genetics**, v. 23, p.185-188, 1999.
- ANNEGERS, J. F.; HAUSER, W. A.; ELVEBACK, L. R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. **Epilepsia**, v. 20, n. 6, p. 729-737, 1979.
- APEPI, Apoio à Pesquisa e Paciente de Cannabis Medicinal. Disponível em <<http://apepi.org/>>. Acesso em 03/2017.
- BAHI-BUISSON, N. *et al.* Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. **Brain a journal of neurology**, v. 131, p. 2647–2661, 2008.
- BAHI-BUISSON, N. *et al.* The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. **Epilepsia**, v. 49, n. 2, p. 1027-1037, 2008.
- BISOGNO, T. *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British journal of pharmacology*, v. 134, n. 4, p. 845-852, 2001.
- BLAKE, D. R. *et al.* Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 45, n. 1, p. 50-52, 2006.
- BRASIL. Resolução nº 98 de 22 de novembro de 2000. Atualiza as listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS no 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial [da] União, Poder executivo, Brasília, DF, 2000.
- CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology**, v. 199, n. 2, p. 223, 2008.

CASCIO, M. G. *et al.* Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist. *British journal of pharmacology*, v. 159, n. 1, p. 129-141, 2010.

Centro de Especialidades Integradas de Vinhedo, CEIVI. Disponível em <<http://ceivi.org.br/estudo-patologias/sindrome-de-west>> Acesso em março de 2017.

CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA - PROPOSTA. Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24p.

CONSENSO DOS ESPECIALISTAS BRASILEIROS. Tratamento de epilepsia. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 61, n. 4, p. 1045-1070, 2003.

CORRER, C. J.; NOBLAT, L. A. C. B.; CASTRO, M. S. Gestão da Assistência Farmacêutica: módulo optativo: unidade 3: modelos de seguimento farmacoterapêutico. 2012.

COSTA, A. R.; CORRÊA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. 2012.

Correr, C. J.; Otuki, M. F. MÉTODO CLÍNICO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2011.

CUDDAPAH, V. A. *et al.* Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. **Journal of Medical Genetics**, v. 51, p. 152-158, 2014.

DEVANE, W. A.; DYSARZ, F. A.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L.S; HOWLETT, A. C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular Pharmacology**, v. 34, n. 5, p.605-613, 1988.

DEVANE, W. A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R. G.; STEVENSON, L. A.; GRIFFIN, G. *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

DI MARZO, V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?. **Nature reviews Drug discovery**, v. 7, n. 5, p. 438-455, 2008.

DRAVET, Charlotte *et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). **Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence**, v. 4, p. 89-113, 2005.

DUCHOWNY, M. S. Indications and criteria for surgical intervention. **Epilepsy: a comprehensive textbook**, p. 1677-1685, 1997.

ENGEL, J.; PEDLEY, T. A.; AICARDI, J. (Ed.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

ELSOHLYA, M. A.; SLADEA, D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**, v.78, n. 5, p. 539-548, 2005.

ESPOSITO, G. *et al.* Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in β -amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF- κ B involvement. **Neuroscience letters**, v. 399, n. 1, p. 91-95, 2006.

EPILEPSY FOUNDATION. Disponível em < <http://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/ohtahara-syndrome>. Acesso em 27/05/2017.

ESPOSITO, G. *et al.* Cannabidiol in vivo blunts β -amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 β and iNOS expression. **British journal of pharmacology**, v. 151, n. 8, p. 1272-1279, 2007.

FDA. Food and Drug Administration, EUA. Disponível em: <<http://www.fda.gov/>> Acesso em: março de 2017.

FOGACA, M. V. *et al.* Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5HT 1A receptors and previous stressful experience. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 410-419, 2014.

FONSECA, B. M. *et al.* O Sistema Endocanabinoide—uma perspectiva terapêutica. **ActaFarmacêutica Portuguesa**, v.2, n.2, p. 97-104, 2013.

FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; CORREIA-DA-SILVA, G.; TEIXEIRA, N. A. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. **Prostaglandins&OtherLipidMediators**, v. 102-103, p. 13-30, 2013.

FOWLER, C. J.; HOLT, S.; NILSSON, O.; JONSSON, K. O.; TIGER, G.; JACOBSSON, S. O. P. The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.81, n. 2, p. 248-262, 2005.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of the American chemical society**, v. 86, n. 8, p. 1646-1647, 1964.

GASTON, Tyler E.; FRIEDMAN, Daniel. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, 2017.

GAYOSO, C. Revisión en síndrome de dravet: breve resumen. **Revista Chilena de Epilepsia**, v. 10, n. 1, p. 37-40, 2010.

GENTON, P.; VELIZAROVA, R.; DRAVET, C. Dravet: el resultado a largo plazo. **Epilepsia**, v. 52, n. 2, p. 44-49, 2011.

GOMES, F. V.; RESSEL, L. B. M.; GUIMARÃES, F. S. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT_{1A} receptors. **Psychopharmacology**, v. 213, n. 2-3, p. 465-473, 2011.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA. **Método Dáder para el Seguimiento Farmacoterapéutico**. Ars Pharmaceutica, v.46, n. 4, p.309-337, 2005.

HAGBERG, Bengt *et al.* A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. **Annals of neurology**, v. 14, n. 4, p. 471-479, 1983.

HAGBERG, B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. **Acta Paediatrica**, v. 74, n. 3, p. 405-408, 1985.

HANEFELD, F. The clinical pattern of the Rett syndrome. **Brain and Development**, v. 7, n. 3, p. 320-325, 1985.

HAUSER, W. A.; ANNEGERS, J. F.; ROCCA, W. A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 576-586, 1996.

HERRANZ J. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet). Aspectos genéticos. **Revista de Neurologia**, v. 37, p. 60-63, 2003.

HILL, A. J. *et al.* Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & therapeutics*, v. 133, n. 1, p. 79-97, 2012.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; DA SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química nova**, v. 29, n. 2, p. 318, 2006.

HOWLETT, A. C. *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 54, n. 2, p. 161–202, 2002.

HUSSAIN, S. A. *et al.* Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v. 47, p. 138-141, 2015.

ILAN, A. B. *et al.* Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. **Behavioural pharmacology**, v. 16, n. 5-6, p. 487-496, 2005.

Internacional Foundation for CDKL5 Research. Disponível em <<http://www.cdkl5.com/Families/FAQ.aspx#5>> Acesso em março de 2017.

IZZO, A. A. *et al.* Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 10, p. 515-527, 2009.

IUVONE, Teresa *et al.* Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **Journal of neurochemistry**, v. 89, n. 1, p. 134-141, 2004.

JOY, J. *et al.* Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. **Journal of Alternative and Complementary Medicine-New York-**, v. 5, n. 6, p. 596-597, 2000.

KWAN, P.; BRODIE, M. J. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000.

LEWEKE, F. M. *et al.* Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational psychiatry**, v. 2, n. 3, p. e94, 2012.

LIBERALESSO, Paulo Breno Noronha. Epilepsias na infância: diagnóstico e tratamento. *Pediatr. mod*, v. 43, n. 6, p. 274-282, 2007.

LOMBARDI, L. M.; BAKER, S. A.; ZOGHBI, H. Y. MECP2 disorders: from the clinic to mice and back. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 8, p. 2914-2923, 2015.

MAK, C. *et al.* Genetic diagnosis of severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome) with SCN1A mutations in the Hong Kong Chinese patients Hong Kong Medical Journal, v. 17 n. 6, p. 500-502, 2011.

MARANHÃO, M. V. M.; GOMES, E. A.; DE CARVALHO, P. E. Epilepsy and anesthesia. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 61, n. 2, p. 232-254, 2011.

MARINHO, A. L. Z. *et al.* Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: contribution of 5HT1A receptors and stressful experiences. **Behavioural brain research**, v. 286, p. 49-56, 2015.

MATSUDA, L. A. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, n. 6284, p. 561, 1990.

McALLISTER, S. D. & GLASS, M. CB1 and CB2 receptormediatedsignalling: a focus on endocannabinoids. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 66, n. 2-3, p. 161–171, 2002.

McNAMARA, J. O. Farmacoterapia das epilepsias. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.;

PARKER, K. L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2012. cap. 21.

MECHOULAM, R. *et al.* Chemical basis of hashish activity. **Science**, v. 169, n. 3945, p. 611-612, 1970.

MECHOULAM, R. *et al.* Cannabidiol–recent advances. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1678-1692, 2007.

MECHOULAM, R.; PANIKASHVILI, D.; SHOHAMI, E. Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. **Trends in molecular medicine**, v. 8, n. 2, p. 58-61, 2002.

MONTINI, E. *et al.* Identification and characterization of a novel serine–threonine kinase gene from the Xp22 region. **Genomics**, v. 51, n. 3, p. 427-433, 1998.

MOREAU, R. L. M. Cannabis. In: OGA, S. Fundamentos de Toxicologia. 3. Ed., São Paulo: Atheneu, p. 435-445, 2008.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61, 1993.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Information, Kit on Epilepsy What you can do, WHO reference number: WHO/MSD/MER/15.7, 2015.

ORTEGA-MORENO, L. *et al.* Nueva mutación en el gen STXBP1 en un paciente con síndrome de Ohtahara no lesional. **Neurología**, v. 31, n. 8, p. 523-527, 2016.

OHTAHARA, S. On the specific age-dependent epileptic syndrome. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. No To Hattatsu (Tokyo), v. 8, p. 270-280, 1976.

PAGE, J. E.; NAGEL, J. Chapter Eight-Biosynthesis of Terpenophenolic Metabolites in Hop and Cannabis. **Recent Advances in Phytochemistry**, v. 40, p. 179-210, 2006.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 44, n. 4, 2008.

PERTWEE, R.G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology&Therapeutics**, v. 74, n. 2, p. 129-180, 1997.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199-215, 2008.

PERTWEE, R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. **International Journal of Obesity**, v. 30, p. s13-s18, 2006.

PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, p. 873-884, 2003.

RETT, A. Uber ein zerebral-atrophisches Syndrome bei Hyperammonemie. **Wein Med Wochenschr**, v. 116, p. 723-726, 1966.

RIBEIRO, J. A. C. **A cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. Tese de Doutorado. [sn].

- ROBSON, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. **Drug Testing and Analysis**, v.6, n. 1 -2, p. 24-30, 2013.
- ROG, D. J. *et al.* Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 65, n. 6, p. 812-819, 2005.
- ROGER, J. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. **John Libbey Eurotext**, 2005.
- ROMANO, L. L.; HAZEKAMP, A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids*, v. 1, n. 1, p. 1-11, 2013.
- RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British journal of pharmacology**, v. 163, n.7, p. 1344-1364, 2011.
- SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, p. s7-s14, 2010.
- SANCHEZ-CARPINTERO, R. Early diagnosis of Dravet's syndrome: contributions from clinical practice and molecular biology. **Revista de Neurologia**, v. 52, p 681-688, 2011.
- SCALA, E. *et al.* CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. **Journal of Medical Genetics**, v. 42, n. 2, p. 103-107, 2005.
- SCHWARTZMAN, J. S. Síndrome de Rett. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p. 110-113, 2003.
- SPINELLA, M. **The psychopharmacology of herbal medicine: plant drugs that alter mind, brain, and behavior**. MIT Press, 2001.
- WATANABE, K. *et al.* Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinal by human hepatic microsomes. *Life sciences*, v. 80, n. 15, p. 1415-1419, 2007.
- WHITE, R. *et al.* Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) mutation screening in Rett syndrome and related disorders. *Twin Research and Human Genetics*, v. 13, n. 02, p. 168-178, 2010.
- WHITING, P. F. *et al.* Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

WOLFF, M.; CASSE-PERROT, C.; DRAVET, C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, v. 47, n. s2, p. 45-48, 2006.

YACUBIAN, E.M.T. Epilepsias refratárias em adultos. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. Lemos Editorial: São Paulo, p. 807-16, 1998.

YACUBIAN, E. M. T. Proposta de classificação das crises e síndromes epiléticas. Correlação videoeletroencefalográfica. **Revista Neurociências**, v. 10, p. 49-65, 2002.

YONAMINE, Mauricio. A saliva como espécime biológico para monitorar o uso de álcool, anfetamina, metanfetamina, cocaína e maconha por motoristas profissionais. 2004. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

YU, M. J. *et al.* Milder phenotype with SCN1A truncation mutation other than SMEI. **Seizure**, v. 19, n. 7, p. 443-445, 2010.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology**, v. 20, n. 5, p. 683-686, 2006.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.

ZUARDI, A.W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista brasileira de psiquiatria*, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008.