

Atualizações da farmacogenômica na resposta ao canabidiol: uma revisão.

Pharmacogenomic updates on the response to cannabidiol: a review.

Beatriz de Almeida Bandeira Macedo
Bruna Resende Camargo
Camilla Sampaio Nogueira
Geovana da Silva Rossini
Maria Eduarda Siqueira de Andrade Azevedo
Patrícia Pereira Aguiar
Rodrigo César Assis Caixeta

Resumo: O canabidiol (CBD), fitocanabinoide da *Cannabis sativa* L., tem sido amplamente investigado em distúrbios neurológicos e psiquiátricos, com destaque para epilepsias refratárias e dor crônica. Apesar dos benefícios clínicos descritos, observa-se expressiva variabilidade interindividual na resposta terapêutica e na ocorrência de eventos adversos, sugerindo influência de fatores genéticos. O presente estudo teve como objetivo analisar evidências recentes sobre a contribuição da farmacogenômica na resposta ao CBD. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, realizada a partir de publicações recentes nas bases LILACS e PubMed/MEDLINE. Os estudos incluídos indicaram que variantes genéticas em enzimas metabolizadoras (CYP2C19, UGT2B7 e AOX1), transportadores (ABCB1 e ABCC5) e no receptor TRPV1 podem influenciar a biodisponibilidade, a eficácia clínica e o risco de eventos adversos associados ao CBD. Polimorfismos em CYP2C19 foram associados à resposta anticonvulsivante, enquanto variações em TRPV1 relacionaram-se à analgesia em dor crônica. Apesar de limitações metodológicas, como amostras reduzidas e heterogeneidade dos estudos, os achados sugerem

que a farmacogenômica representa uma abordagem promissora para otimizar a prescrição do CBD, reduzir eventos adversos e favorecer estratégias terapêuticas individualizadas.

Palavras-chave: Canabidiol. Farmacogenômica. Terapia personalizada.

Abstract : The Cannabidiol (CBD), a phytocannabinoid from *Cannabis sativa* L., has been extensively investigated for neurological and psychiatric disorders, with a particular focus on refractory epilepsies and chronic pain. Despite the described clinical benefits, significant interindividual variability is observed in therapeutic response and the occurrence of adverse events, suggesting the influence of genetic factors. **Objective:** The present study aimed to analyze recent evidence regarding the contribution of pharmacogenomics to CBD response. **Methods:** This is a descriptive integrative literature review conducted using recent publications from the LILACS and PubMed/MEDLINE databases. **Results:** The included studies indicated that genetic variants in metabolizing enzymes (CYP2C19, UGT2B7, and AOX1), transporters (ABCB1 and ABCC5), and the TRPV1 receptor may influence bioavailability, clinical efficacy, and the risk of CBD-associated adverse events. Polymorphisms in CYP2C19 were associated with anticonvulsant response, while variations in TRPV1 were related to analgesia in chronic pain. **Conclusion:** Despite methodological limitations, such as small sample sizes and study heterogeneity, the findings suggest that pharmacogenomics represents a promising approach to optimizing CBD prescription, reducing adverse events, and promoting individualized therapeutic strategies.

Keywords: Cannabidiol. Pharmacogenomics. Personalized therapy.

1. Introdução:

O canabidiol (CBD), um dos principais fitocanabinoides derivados da *Cannabis sativa* L., tem despertado crescente interesse científico e clínico nas últimas décadas em razão de seu potencial terapêutico em condições neurológicas e psiquiátricas, com destaque para epilepsias refratárias, transtornos de ansiedade e dor crônica. Evidências clínicas apontam redução significativa da frequência de crises epiléticas em síndromes como Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut, além de efeitos analgésicos em quadros de dor crônica. Apesar dos avanços, observa-se grande variabilidade interindividual na resposta clínica ao CBD, bem

como na ocorrência de eventos adversos, o que impõe desafios à padronização terapêutica e à segurança do tratamento.

Do ponto de vista farmacológico, o CBD apresenta metabolismo complexo e ampla interação com vias enzimáticas e transportadores de fármacos, especialmente aqueles envolvidos no sistema do citocromo P450 e em processos de glicuronidação. Estudos prévios indicam que polimorfismos genéticos em enzimas metabolizadoras (como CYP2C19, UGT2B7 e AOX1), transportadores (ABCB1 e ABCC5) e receptores neuronais, como o TRPV1, podem influenciar significativamente a biodisponibilidade, a eficácia clínica e o risco de reações adversas ao CBD. Entretanto, embora o papel da farmacogenômica esteja relativamente bem estabelecido em diversas classes terapêuticas, sua aplicação no contexto dos canabinóides ainda permanece incipiente na prática clínica, com lacunas importantes quanto à consolidação de marcadores genéticos preditivos de resposta terapêutica.

Apesar dos avanços no uso clínico do CBD, ainda não está completamente esclarecido porque pacientes submetidos a esquemas terapêuticos semelhantes apresentam respostas clínicas tão distintas. Essa variabilidade motivou a investigação de fatores genéticos como possíveis determinantes da resposta ao canabidiol. Entretanto, os achados disponíveis permanecem fragmentados na literatura, com amostras reduzidas, heterogeneidade metodológica e ausência de sínteses integrativas que consolidam o conhecimento atual.

Nesse contexto, torna-se relevante a realização de uma revisão integrativa da literatura que reúna, organize e discuta as evidências atuais sobre a influência de variantes genéticas na resposta terapêutica ao canabidiol. A sistematização desses achados pode contribuir para o avanço da medicina personalizada, permitindo estratégias terapêuticas mais seguras, eficazes e individualizadas, além de orientar futuras pesquisas clínicas e translacionais na área.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo, as evidências científicas recentes acerca da influência de variantes genéticas na resposta terapêutica ao canabidiol em pacientes com epilepsia refratária e dor crônica, discutindo suas implicações para a prática clínica e para o desenvolvimento de estratégias na medicina personalizada.

2. Desenvolvimento:

2.1 - Farmacogenética do canabidiol:

O canabidiol (CBD) é um agente lipofílico que, após administração oral, sofre metabolismo no fígado e no intestino. O principal sistema enzimático responsável pela biotransformação do CBD inclui a CYP450, CYP2C19 e CYP3A4, os quais desempenham um papel importante para a formação do seu metabólito ativo.

Além desse sistema, as UGT isoformas (isoformas de UDP-glucuronosiltransferase) - responsáveis pela fase II do metabolismo de drogas em geral - também participam no processo facilitando a excreção do CBD pelas fezes ou pela urina, isso porque elas são responsáveis por transformar substâncias lipofílicas em compostos hidrofílicos.

Contudo, há uma complexidade nesse sistema de metabolização em geral da CBD, isso devido a uma existência de polimorfismos genéticos que codificam as enzimas acima citadas, resultando em variações fenotípicas, individuais de cada pessoa, que podem ser classificadas como metabolizadores pobres, intermediários, normais ou ultra rápidos. Essa variabilidade é a principal responsável pelo motivo em que pacientes diferentes respondem de maneiras distintas ao tratamento com CBD.

Além disso, evidências indicam ainda polimorfismos genéticos nos transportadores de efluxo do CBD - como a Glicoproteína-P - os quais são responsáveis por limitar a absorção e penetração no SNC, implicando assim em maiores riscos de efeitos adversos neuropsiquiátricos.

2.2 - O uso do canabidiol na epilepsia refratária:

Pacientes em tratamento de epilepsias refratárias, como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, demonstraram eficácia significativa na redução da frequência de crises convulsivas após o uso terapêutico de CBD. Estudos clínicos mostram que doses de 10 a 20 mg/kg/dia resultam em redução de 50% ou mais na frequência de crises em aproximadamente 40% a 50% dos pacientes tratados. A eficácia é particularmente robusta no período inicial do tratamento, com manutenção relativamente estável durante os primeiros meses de uso. No entanto, a eficácia e a tolerabilidade do tratamento variam consideravelmente entre os pacientes.

Davis et al. (2021) conduziram um estudo fundamental com pacientes com epilepsia resistente ao tratamento, revelando que variantes genéticas em genes do sistema endocanabinóide e em enzimas metabolizadoras estavam associadas à resposta ao CBD. Polimorfismos no gene CYP2C19, por exemplo, foram correlacionados com a necessidade de doses diferentes para atingir o efeito terapêutico desejado. Pacientes

classificados como metabolizadores pobres de CYP2C19 podem necessitar de doses menores de CBD para evitar toxicidade, enquanto metabolizadores ultra rápidos podem requerer doses mais elevadas para alcançar a eficácia. Isso implica dizer que, devido aos polimorfismos genéticos, criar um tratamento personalizado ao paciente com base em seu perfil genético, influencia significativamente na eficácia e segurança do CBD como linha terapêutica.

Tabela 1: Variantes Genéticas e sua Influência na Resposta ao CBD em Epilepsia Refratária

Gene	Variante genética	Efeito no metabolismo do CBD	Implicação clínica	Referência
CYP2C19	CYP2C192, CYP2C193 (loss-of-function)	Redução do metabolismo	Maior concentração plasmática; risco aumentado de toxicidade; necessidade de doses menores.	[3], [4]
CYP2C19	CYP2C19*17 (gain-of-function)	Aumento do metabolismo	Menor concentração plasmática; risco de ineficácia terapêutica; necessidade de doses maiores.	[3]
UGT	Polimorfismos variados	Alteração na glicuronidação	Influência na excreção do CBD e seus metabólitos.	[2], [1]

2.3 - O uso do canabidiol no manejo da dor crônica:

O poder analgésico do CBD tem sido analisado no manejo da dor crônica, incluindo dor neuropática e inflamatória, oferecendo uma alternativa segura aos opioides, que apresentam maior potencial de dependência e eventos adversos graves. Além disso, o CBD demonstra benefícios secundários significativos, incluindo melhora da qualidade do sono, redução de ansiedade associada e melhora geral da qualidade de vida tanto na população com dor crônica, quanto nos pacientes com epilepsia refratária.

A terapia exhibe grande variabilidade entre os indivíduos, e a farmacogenômica surge como uma ferramenta para explicar os mecanismos subjacentes. Poli et al. (2022) relata que na farmacogenética do cannabis, um dos achados centrais foi o papel do gene TRPV1 (Transient

Receptor Potential Vanilloid 1), que sistematiza receptor para modulação e nocicepção da dor. Polimorfismos no gene TRPV1 podem modificar a resposta do receptor ao CBD, influenciando sua eficácia analgésica. O **CYP2C9**, codificador de enzimas do CYP450, também promove implicações na resposta ao cannabis. Logo, pacientes com variações genéticas podem reagir de maneira discrepante ao tratamento com CBD [6].

Tabela 2: Variantes Genéticas e sua Influência na Resposta ao CBD em Dor Crônica

Gene	Variante genética	Efeito na Resposta ao CBD	Implicação Clínica	Referência
TRPV1	Polimorfismos variados	Alteração da sensibilidade do receptor	Modulação da eficácia analgésica do CBD.	[5]
FAAH	C385A (rs324420)	Redução da degradação de anandamida	Potencialização dos efeitos analgésicos do sistema endocanabinoide.	[2]
COMT	Val158Met (rs4680)	Alteração na degradação de catecolaminas	Influência na percepção da dor e na resposta a analgésicos, incluindo o CBD.	[5]
CYP2C9	CYP2C92, CYP2C93	Redução do metabolismo (principalmente do THC)	Risco de interações em produtos de espectro completo; impacto indireto na resposta.	[1]

2.4 - Implicações clínicas e perspectivas futuras:

A consolidação do conhecimento sobre a farmacogenômica do CBD abre caminho para a implementação da medicina personalizada na prática clínica. A utilização de testes genéticos para identificar o perfil metabólico de um paciente permitirá o ajuste de dose, desse modo, otimizando a eficácia e minimizando o risco de eventos adversos.

Apesar da implementação de testes farmacogenéticos para otimizar o tratamento com CBD representar uma oportunidade promissora, existem barreiras significativas. Tendo em vista que, os testes farmacogenéticos disponíveis no Brasil variam em custo de R\$ 290,00 a R\$ 4.647,00, dependendo da amplitude do painel genético analisado.

Os principais prós dos testes farmacogenéticos incluem a possibilidade de otimização de dose, redução de efeitos colaterais através de ajustes individualizados, previsão mais acurada da resposta terapêutica e, potencialmente, economia a longo prazo ao evitar tentativas e erros terapêuticos. No entanto, os contras são substanciais: a evidência de utilidade clínica específica para CBD possui amostras pequenas e heterogêneas; a interpretação dos resultados é complexa; e o custo inicial, embora justificável a longo prazo, representa uma barreira significativa para muitos pacientes. Portanto, a recomendação dos testes genéticos deve ser individualizada, considerando a disponibilidade de recursos, a complexidade do caso clínico e a disposição do paciente em investir em uma abordagem de medicina personalizada.

Ademais, o acesso ao CBD no Brasil enfrenta múltiplas barreiras que limitam sua utilização mesmo em pacientes com indicações clínicas claras. O custo mensal do tratamento varia consideravelmente, oscilando entre R\$ 150,00 e R\$ 2.000,00 dependendo da concentração, marca e local de aquisição - tornando o tratamento inacessível para a maioria da população. Recentemente, observou-se redução significativa do custo médio mensal, que caiu de R\$ 508,35 para aproximadamente R\$ 300,00, refletindo maior competição de mercado e disponibilidade de genéricos. A regulamentação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2015 permite importação excepcional de produtos derivados de CBD, mas o processo é burocrático e custoso. Não obstante isso, dados de 2025 indicam que aproximadamente 873 mil pacientes estão em tratamento com cannabis medicinal no Brasil, sendo 219 mil através de importação privada, 97 mil via farmácias e 114 mil através de associações.

2.5- E o quando vale a pena usar canabidiol como proposta terapêutica na epilepsia refratária e no manejo da dor crônica?

A utilização do canabidiol (CBD) como opção terapêutica para epilepsia refratária e dor crônica representa uma mudança paradigmática no manejo de condições que historicamente

apresentam baixa responsividade aos tratamentos convencionais. No entanto, a decisão de iniciar o tratamento com CBD deve ser fundamentada em uma análise cuidadosa dos benefícios esperados em relação aos riscos potenciais, considerando o contexto clínico individual e as barreiras de acesso no Brasil.

Apesar do perfil de segurança favorável em comparação com medicações anticonvulsivantes tradicionais, o CBD não é isento de efeitos colaterais. Os eventos adversos mais comumente relatados incluem sonolência, diarreia, fadiga e irritabilidade, que são geralmente leves a moderados e frequentemente reversíveis com ajuste de dose. Um aspecto preocupante é a possível diminuição de eficácia com o uso prolongado, observada em alguns estudos, sugerindo que a tolerância ao CBD pode desenvolver-se após meses de tratamento contínuo.

Posto isso, evidencia-se que o CBD deva ser considerado como opção terapêutica em “últimos casos”, quando todas as opções terapêuticas convencionais foram esgotadas e a qualidade de vida está severamente comprometida, assim pode ser justificado seu uso mesmo com maior incerteza quanto aos resultados, dado que a alternativa é a continuação de uma condição debilitante sem perspectiva de melhora.

3. Conclusão

Os achados deste estudo evidenciam que a farmacogenômica é essencial para compreender o uso clínico do canabidiol. Os efeitos adversos e a resposta terapêutica relacionados ao uso do canabidiol (CBD) na epilepsia refratária, transtornos de ansiedade e dor crônica apresenta ampla variabilidade interindividual, exibindo variações fenotípicas classificadas em: metabolizadores pobres, intermediários, normais ou ultra rápidos. Essa discrepância na reatividade ao tratamento e nos efeitos adversos resultam de polimorfismos genéticos envolvendo genes que codificam receptores, transportadores de efluxo do CBD, enzimas metabolizadoras ou transportadoras.

Apesar disso, o canabidiol, de maneira geral, apresenta resposta terapêutica significativa no transtorno de ansiedade, manejo da dor crônica e no controle da frequência de crises epilêpticas em síndromes como: Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut, além de demonstrar benefícios secundários como: melhora da qualidade do sono, redução de ansiedade e melhora da qualidade de vida. Embora a farmacogenômica esteja relativamente bem estabelecida, conta-se uma carência em estudos que avaliem de forma robusta a variabilidade interindividual relacionada ao uso do canabidiol (CBD).

A síntese de evidências robustas permite garantir maior segurança no regime terapêutico, possibilitando uma abordagem consolidada e personalizada, considerando variáveis biométricas, perfil metabólico e possíveis comorbidades, as quais podem modular a tolerabilidade ao tratamento medicamentoso. Sendo assim, é indispensável que novos estudos sejam feitos referentes à farmacogenômica relacionada ao uso do Canabidiol (CBD) como opção terapêutica à epilepsia refratária, dor crônica e transtorno de ansiedade.

Diante da extensa variabilidade interindividual quanto à resposta terapêutica e efeitos adversos, o uso clínico do canabidiol (CBD) deve basear-se em risco-benefício a partir de uma análise clínica criteriosa, sendo prescrito como última opção terapêutica após o uso de todos os recursos viáveis. A análise deve ser realizada a partir de testes farmacogenéticos a fim de identificar o perfil metabólico do paciente, e consequentemente minimizar os efeitos deletérios, garantindo um tratamento seguro e eficaz.

Referências:

- [1] WRIGHT, J. A.; HUANG, L.; KATAMESH, B. E.; YADAV, S.; SINGLA, A.; VINCENT, A. Hypothesized pharmacogenomic and medication influences on tetrahydrocannabinol and cannabidiol metabolism in a cohort of unselected oral cannabis users. *Journal of Cannabis Research*, v. 7, art. 1, jan. 2025. DOI: 10.1186/s42238-024-00256-6.
- [2] BABAYEVA, M.; ASSEFA, H.; BASU, P.; LOEWY, Z. Cannabis pharmacogenomics: a path to personalized medicine of cannabis. *Genes*, v. 14, n. 4, p. 228, 2023. DOI: 10.3390/genes14040228.
- [3] DAVIS, B. H. et al. Pharmacogenetic predictors of cannabidiol response and tolerability in treatment-resistant epilepsy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 110, n. 5, p. 1368-1380, 2021. DOI: 10.1002/cpt.2408.

- [4] FERIA-ROMERO, I. A.; ROCHA, L.; REYES-CUAYAHUITL, A.; MARTÍNEZ-JUÁREZ, I.; SAN-JUAN, D. Análise de seis variantes genéticas do CYP450 em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos tratados com canabidiol. *Frontiers in Pharmacology*, [S.l.], v. 16, art. 1626054, 2025. DOI: 10.3389/fphar.2025.1626054.
- [5] POLI, P. et al. The pharmacogenetics of cannabis in the treatment of chronic pain. *Genes*, v. 13, n. 10, art. 1832, 2022. DOI: 10.3390/genes13101832.
- [6] CANNECT. Quanto custa um tratamento com cannabis medicinal? Disponível em: <https://www.cannect.life/blog/novidades/quanto-custa-um-tratamento-com-cannabis-medicina>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [7] MEDICINAS. Custo mensal para tratamento com cannabis medicinal. Disponível em: <https://medicinas.com.br/custo-cannabis/>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [8] JUSBRASIL. Como ter acesso ao canabidiol no Brasil: guia completo e atualizado. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/como-ter-acesso-ao-canabidiol-no-brasil-guia-completo-e-atualizado/2860247005>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [9] BRASIL. Ministério Público Federal. MPF recorre ao STJ para que crianças com epilepsia recebam tratamento a base de canabidiol. Disponível em: <https://www.mpf.mp.br/comunicacao/noticias/2025/mpf-recorre-ao-stj-para-que-criancas-com-epilepsia-recebam-tratamento-a-base-de-canabidiol>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [10] SECHAT. Brasil ultrapassa 870 mil pacientes em tratamento com cannabis em 2025. Disponível em: <https://sechat.com.br/noticia/avancos-consolidam-o-mercado-de-cannabis-medicinal-no-brasil-que-ultrapassa-873-mil-pacientes-e-se-aproxima-de-r-1-bilhao>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [11] UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. EMBRAPII. Epilepsia refratária e o sistema imunológico: novos caminhos além dos anticonvulsivantes. Disponível em: <https://sites.usp.br/embrapii/epilepsia-refrataria-e-o-sistema-imunologico-novos-caminhos-além-dos-anticonvulsivantes/>. Acesso em: 21 fev. 2026.

- [12] ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Tratamento à base de cannabis já é utilizado por 430 mil pessoas no Brasil. Disponível em: <https://amb.org.br/tratamento-a-base-de-cannabis-ja-e-utilizado-por-430-mil-pessoas-no-brasil/>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [13] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de análise de impacto regulatório sobre produtos de cannabis. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2024/arquivos-relatorios-de-air-2024/relatorio_air_produtos_cannabis_dicol_15052024.pdf. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [14] FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Entrevista: pesquisadoras falam sobre uso medicinal da cannabis, regulação e estudos. Disponível em: <https://fiocruz.br/noticia/2024/10/entrevista-pesquisadoras-falam-sobre-uso-medicinal-da-cannabis-regulacao-e-estudos>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [15] REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. O uso do canabidiol no tratamento da dor crônica e outras condições. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/4165>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [16] BRASIL. Poder Judiciário. Nota técnica 389290: eficácia e segurança do canabidiol no tratamento de epilepsia. Disponível em: <https://www.pje.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [17] CLEVELAND CLINIC. What is pharmacogenomics (pharmacogenetics)? Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/pharmacogenomics>. Acesso em: 21 fev. 2026.
- [18] ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA. Uso medicinal da cannabis exige mais regulação e controle. Disponível em: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/55668>. Acesso em: 21 fev. 2026.

