

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
BIOMEDICINA**

DENISE YOCHIMURA

PERFIL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM EPILEPSIAS

**UBERLÂNDIA
2019**

DENISE YOCHIMURA

PERFIL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM EPILEPSIAS

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Biomedicina
da Universidade Federal de Uberlândia,
como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.**

**Orientadora: Profa. Dra. Benvinda
Rosalina dos Santos**

UBERLÂNDIA

2019

RESUMO

O Canabidiol (CBD), um dos mais dos 60 princípios ativos presentes na planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, foi isolado em 1940 pelo pesquisador Raphael Mechoulam e colaboradores, perfazendo este até 40% do extrato bruto nessa espécie. Este princípio ativo participa de inúmeras ações farmacológicas, como por exemplo no tratamento da dor, imunossupressão, náuseas, ansiedade, sono, sintomas da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson, Alzheimer. Atualmente, embora ainda não totalmente legalizado ou, como no caso do Brasil, não autorizado pela ANVISA, o CBD tem sido referência para tratar crises convulsivas, principalmente nos portadores de epilepsia refratárias, uma doença neurológica caracterizada por ocorrências periódicas e imprevisíveis de crises convulsivas que podem manifestar-se de formas variadas, desde uma crise de ausência, ou até convulsões mioclônicas e/ou tônico-clônicas. Convulsões são causadas por excessivas despolarizações neuronais, sendo essas descargas elétricas súbitas, anormais e desordenadas. As causas da epilepsia compreendem desde abuso de substâncias (lícitas ou ilícitas) e sua abstinência, acidente vascular cerebral, doenças virais ou bacterianas, e até mesmo de origem congênita. Em alguns casos, principalmente em crianças, o tratamento com antiepiléticos tradicionalmente disponíveis é ineficaz, acarretando a esses pacientes desde uma baixa qualidade de vida até ocorrência de morte precoce, devido à necessidade de aumento exacerbado de doses para o controle das convulsões. Neste sentido, se faz necessário explorar a capacidade terapêutica da *Cannabis sativa*, mais especificamente do seu componente CBD, como produto efetivo para o controle das convulsões nas doenças epileptiformes. Assim, este trabalho buscou através do levantamento bibliográfico atualizar o conhecimento sobre a participação do CBD no tratamento de crises epiléticas de origem diversas, tratáveis e/ou refratárias. O resultado deste levantamento comprova que o CBD pode ser de alto valor terapêutico no tratamento das epilepsias, principalmente as refratárias, com baixa incidência de efeitos adversos severos, bem como a melhora na qualidade de vida dos pacientes submetidos a essa medicação, o que também contribui para embasar a discussão no âmbito da jurisprudência no Brasil.

Palavras chaves: canabidiol, epilepsia, crises convulsivas, antiepiléticos

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD), one of more than 60 active ingredients in the *Cannabis sativa* plant, popularly known as marijuana, was isolated in 1940 by researcher Raphael Mechoulam and colleagues, making up to 40% of the crude extract in this species. This active ingredient participates in numerous pharmacological actions, such as in the treatment of pain, immunosuppression, nausea, anxiety, sleep, symptoms of epilepsy, schizophrenia, Parkinson's disease, Alzheimer's. Currently, although not fully legalized or, as in the case of Brazil, not authorized by ANVISA, CBD has been a reference for treating seizures, especially in patients with refractory epilepsy, a neurological disease characterized by periodic and unpredictable occurrences of seizures that they can manifest in various forms, from an absence seizure, or even myoclonic and / or tonic-clonic seizures. Seizures are caused by excessive neuronal depolarizations, with sudden, abnormal, and disordered electrical discharges. The causes of epilepsy range from substance abuse (licit or illicit) and its abstinence, stroke, viral or bacterial diseases, and even congenital origin. In some cases, especially in children, treatment with traditionally available antiepileptics is ineffective, causing these patients from poor quality of life to early death due to the need for increased doses to control seizures. In this sense, it is necessary to explore the therapeutic capacity of *Cannabis sativa*, specifically its CBD component, as an effective product for the control of seizures in epileptiform diseases. Thus, this work sought through the literature to update the knowledge about the participation of CBD in the treatment of epileptic seizures of diverse origin, treatable and / or refractory. The result of this survey proves that CBD can be of high therapeutic value in the treatment of epilepsy, especially refractory epilepsy, with low incidence of severe adverse effects, as well as the improvement in the quality of life of patients undergoing this medication, which also contributes to base the discussion on the jurisprudence in Brazil.

Keywords: cannabidiol, epilepsy, seizures, antiepileptics

SUMÁRIO

1 Introdução.....	8
1.1 Epilepsia.....	8
1.1.2 Classificação das crises convulsivas.....	13
1.1.3 Síndromes Epiléticas.....	15
1.1.3.1 Síndrome de Dravet.....	17
1.1.3.2 Síndrome de Lennox-Gastaut.....	18
1.1.3.3 Síndrome de West.....	19
1.1.3.4 Síndrome de Ohtahara	20
1.1.4 Antiepiléticos ou Droga antiepiléticos.....	21
1.1.4.1 Potencializadores da ação do GABA _A	22
1.1.4.2 Inibidores dos canais de sódio.....	22
1.1.4.3 Inibidores dos canais de cálcio.....	23
1.1.5 Outras drogas antiepiléticas.....	24
1.1.6 <i>Cannabis sativa</i>	25
1.1.6.1 Descrição e origem.....	25
1.1.6.2 THC.....	27
1.1.6.3 CBD.....	28
1.1.7 Sistema endocanabinóide.....	29
1.1.7.1 CB1.....	32
1.1.7.2 CB2.....	32
1.1.8 Modelos animais de epilepsia.....	32
2 Justificativa.....	34
3 Objetivos.....	34
3.1 Objetivo geral.....	34

3.2 Objetivos específicos.....	34
4 Metodologia.....	35
5 Resultados e Discussão.....	36
6 Conclusão.....	43
7 Referências bibliográficas.....	44

LISTA DE SIGLAS

2-AG	2- araquidonoilglicerol
AEA	N- araquidonoiletanolamida
AMPA	ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
CBD	Canabidiol
CB1	Receptor canabinóide tipo 1
CB2	Receptor canabinóide tipo 2
CYP450	Citocromo P450
EEG	Eletroencefalograma
FAAH	Hidrolase das amidas dos ácidos graxos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
5-HT	Receptor 5-hidroxitriptamina (serotonina)
NAPE-PLD	N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D
PTZ	Pentilenotetrazol
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Δ^9 - Tetrahydrocannabinol
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide do Tipo 1
GPR55	Receptor 55 acoplado a proteína G

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma alteração neurológica que afeta 0,5-1% da população mundial, é caracterizada por convulsões que assumem diversas formas e decorrem de despolarizações neuronais episódicas (RANG et al., 2016). Esta patologia provoca impacto tanto pelos sintomas clínicos, frequência e gravidade das crises quanto em aspectos psicológicos e sociais. O paciente tem suas atividades diárias bastante limitadas, dificuldades para conseguir trabalho, e, muitas vezes, dependente da família e de amigos para cuidados, além da baixa autoestima e o medo de julgamentos da sociedade em geral (JAFARPOUR et al., 2018).

As drogas utilizadas para os tratamentos das epilepsias são eficazes para cerca de 70% dos pacientes e, conseqüentemente, os 30% restantes apresentam resistência aos antiepiléticos, delimitando e/ou restringindo sua utilização (RANG et al., 2016). Assim, as resistências aos fármacos antiepiléticos, ou epilepsia refratária que ocorre principalmente em crianças, provoca aumento de comorbidades. Todas essas circunstâncias despertam o interesse em encontrar soluções e estratégias terapêuticas realmente efetivas (ANEJA; JAIN, 2014).

Embora as frequências de crises epiléticas sejam difíceis de serem controladas existem alternativas para o tratamento da epilepsia como o uso de antiepiléticos, os benzodiazepínicos, vigabatrina, lamotrigina e valproato de sódio. Há também intervenção cirúrgica que deve ser considerada se as convulsões ocorrerem em uma área do cérebro que pode ser removida facilmente sem causar danos. Além disso existem estudos que a dieta cetogênica controla as crises epiléticas. Essa dieta é rica em gorduras e pobre em hidratos de carbono e proteínas, e esta poderia causar uma acidose metabólica no organismo que é capaz de alterar concentrações de lipídios no cérebro, porém o mecanismo de ação desta dieta ainda não está bem elucidado (SUELI RIZZUTI, ALZIRA NOBUKO NISHIYAMA, MAURO MUSKAT, 1999).

Entre as alternativas medicamentosas para o tratamento da epilepsia, a efetividade da *Cannabis sativa* tem sido reconhecida há pelo menos cinco milênios, desde tempos anteriores aos sumérios (escritos de 3800 A.C.). Em 1964, Gaoni e Mechoulam, registram os primeiros trabalhos na era moderna sobre os princípios

dessa planta, isolando seus principais compostos, bem como os compostos praticamente semelhantes identificados no cérebro humano, Anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2AG), e respectivos receptores farmacológicos, CB1 e CB2 (Devane et al., 1988). A partir desse achado inicia-se uma vasta pesquisa e introdução dos estudos da ação dos princípios ativos da *Canabis sativa*, incluindo o controle de crises epiléticas, prosseguindo até os dias atuais (O'CONNELL; GLOSS; DEVINSKY, 2017). A utilidade do canabidiol (CBD) para o tratamento de epilepsias refratárias foi demonstrada em estudo realizado por MECHOULAM e CARLINI (1978), e os resultados obtidos mostraram que a substância oferecia proteção contra as convulsões induzidas por eletrochoque.

1.1. Epilepsia

A epilepsia é uma doença crônica do encéfalo caracterizada por descargas elétricas súbitas, anormais e desordenada dos neurônios que causam convulsões ou crise epilética (FISHER; BONNER, 2018). A palavra “epilepsia” provém do grego e significa ser tomado, apreendido ou atacado. As crises podem surgir a qualquer momento ao longo da vida, podendo ocorrer esporádica ou frequentemente. Alguns tipos de epilepsias são reduzidos a determinados grupos etários, sofrendo a vida inteira e outros apenas durante um tempo limitado (KOUTROUMANIDIS et al., 2017).

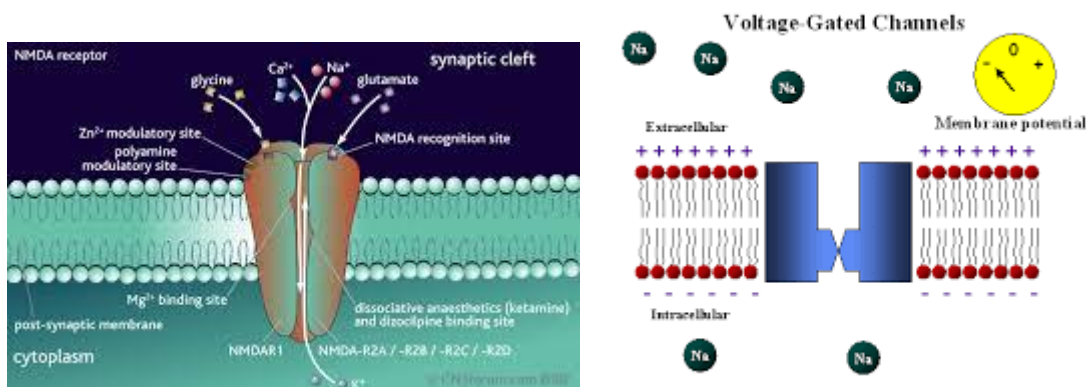
Uma crise epilética, ou convulsiva, é descrita como uma função anormal do corpo, com ocorrência, às vezes, de perda da consciência, excesso de atividade muscular ou até mesmo perda das sensações. As descargas excessivas das células neuronais podem permanecer apenas em uma pequena área do cérebro (crise focal) ou ter início em todo o cérebro (crise generalizada) (CHANDRA, SUMAN, HEMANT LATA, 2017).

A epilepsia pode se desenvolver sem nenhuma causa identificável, denominando-se epilepsia idiopática, ou após um episódio específico de asfixia, traumatismo craniano ou meningite, por exemplo, chamando-se epilepsia sintomática ou por uma causa oculta ou escondida, referindo-se à epilepsia criptogênica (CHANDRA, SUMAN, HEMANT LATA, 2017).

As descargas elétricas súbitas originam-se pela transmissão excitatória facilitada de canais de sódio e cálcio voltagem-dependente, receptores excitatórios NMDA, AMPA ou cainato (Fig.1), ou pela transmissão inibitória reduzida do receptor GABA (BONINI et al., 2018).

Os receptores Glutamatérgicos, NMDA, AMPA e cainato, provocam transmissão excitatória controlando a entrada de cálcio e sódio, potencializando as sinapses a longo prazo (RANG et al., 2016). O L-glutamato é o principal transmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC). O aspartato desempenha papel similar em certas regiões do cérebro (RANG et al., 2016)

Figura 1. Representação dos canais iônicos tipo Ionotrópico (NMDA) e canais iônicos voltagem-dependentes (sódio e cálcio)



Fonte: Da Silva, J.A.R, 2013.

O glutamato e os aminoácidos relacionados ativam tanto os receptores ionotrópicos que são canais dependentes de ligantes, quanto os metabotrópicos, associados à proteína G. Os receptores ionotrópicos (fig. 1) são classificados como NMDA, AMPA e Cainato, de acordo com seus agonistas específicos. No SNC os receptores AMPA e, em certas regiões do cérebro, os receptores de cainato servem para mediar a transmissão excitatória rápida. Já o cainato e o de NMDA podem estimular ou reduzir a liberação de transmissores (BLEAKMAN; LODGE, 1998). Os receptores NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{+2} , são bloqueados pelo Mg^{2+} , e sua ativação exige glicina além do glutamato. Em geral, parece que os receptores de NMDA e receptor metabotrópico de glutamato (mGLU) desempenham papel particular nas alterações adaptativas e patológicas de longo prazo no cérebro, sendo de

particular interesse como potenciais alvos para os fármacos, inclusive os antiepilépticos (RANG et al., 2016).

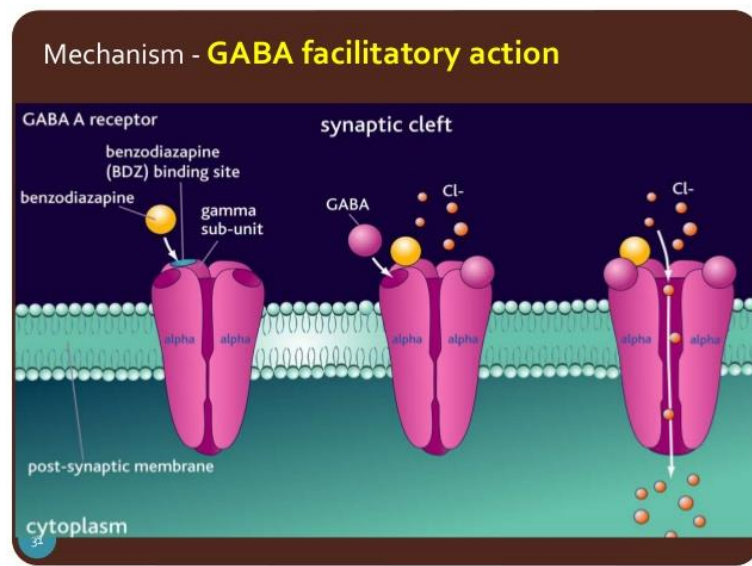
Os receptores metabotrópicos do glutamato estão associados às proteínas G (G_q , G_i/G_o , cuja localização neuronal é somatodendrítica e terminações nervosas (RANG et al., 2016).

Os receptores NMDA são importantes sítios de ação para anestésicos como o óxido nítrico, o xenônio e a cetamina, pois estes reduzem suas respostas. O etanol também inibe os efeitos excitatórios do glutamato, sendo que a ativação do receptor NMDA é inibida em concentrações mais baixas do etanol do que as necessárias para afetar os receptores AMPA. Em humanos, os antagonistas de NMDA, como a fenciclidina (PCP), cetamina e dizocilpina, podem gerar sintomas psicóticos tanto positivos quanto negativos. Devido a isso, sinaliza-se que a esquizofrenia pode ser resultado do rompimento da neurotransmissão glutamatérgica, um hipofuncionamento dos receptores NMDA (MOGHADDAM, 2003).

O GABA é o principal transmissor inibidor no cérebro, particularmente abundante no sistema nigroestriatal e em menores concentrações em toda substância cinzenta. Este neurotransmissor é formado a partir do glutamato pela ação da enzima descarboxilase do ácido glutâmico, enzima encontrada apenas nos neurônios sintetizadores de GABA no SNC, funcionando como transmissor inibitório em muitas vias de sua via. A maioria dos neurônios GABAérgicos são curtos (interneurônios) e alguns longos, como na substância negra e para o globo pálido (RANG et al., 2016).

O GABA age em dois tipos diferentes de receptores: $GABA_A$ são canais regulados por ligantes que é responsável pelo aumento da permeabilidade ao íon Cl^- e os receptores $GABA_B$ que são acoplados à proteína G_i/G_o que inibem canais de cálcio operados por voltagem, reduzindo a liberação de transmissor, como também abrem canais de potássio, reduzindo a excitabilidade pós-sináptica (figura 2) (RANG et al., 2016).

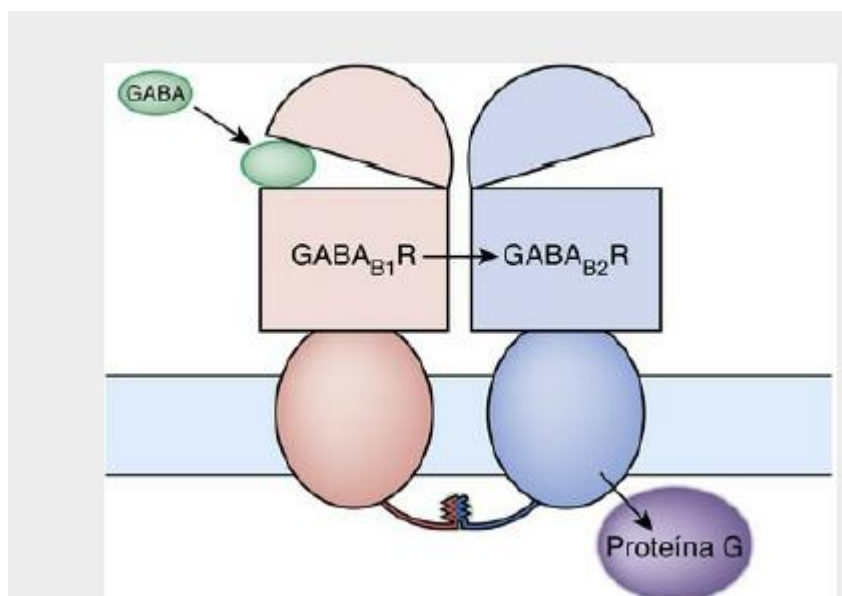
Figura 2: Representação do receptor GABA_A , facilitador da entrada de Cl^- no interior da célula, por isso denominado receptor Inibitório do Sistema Nervoso Central.



Fonte: <https://www.slideshare.net/chandiniyao/gaba-receptors-drugs-acting-on-them>

RAO C. Disponível em: < : <https://www.slideshare.net/chandiniyao/gaba-receptors-drugs-acting-on-them>>. Acessado em 01/08/2019.

Figura 3: Representação do receptor GABA_B



Fonte: Rang et al., 2016.

O receptor GABA_A pelo fato de reduzir a excitabilidade neuronal constitui-se o principal alvo de drogas como ansiolíticos, hipnóticos-sedativos, depressores gerais do SNC, como os benzodiazepínicos e barbituratos, sendo estes amplamente utilizados para controle de convulsões diversas (RANG et al., 2016).

Assim, os tratamentos padrões para epilepsias convergem para ativação de receptores GABAérgicos, inibidores glutamatérgicos e/ou bloqueadores dos canais iônicos dependentes de voltagem. Mas em relação à epilepsia refratária, assim denominada por não responderem a essas medicações, como por exemplo valproato de sódio e/ou barbituratos, ainda se busca uma resposta terapêutica efetiva e eficaz com produtos fitoterápicos, principalmente o CBD (SAMPSON; WALLER, 2018).

1.1.2. Classificação das crises convulsivas

A classificação clínica da epilepsia é feita com base nas características da crise convulsiva, em vez de somente utilizar a causa da patologia existem duas categorias principais, *crises parciais e generalizadas*, com sobreposição e muitas variedades de cada uma delas. Cada forma é classificada como simples (se não há perda de consciência) ou complexa (quando ocorre perda da consciência) (RANG et al., 2016).

A seguir, seguem as descrições dos diferentes tipos:

1. **Crises parciais:** as descargas elétricas afetam um determinado local do cérebro e permanecem confinadas a um hemisfério, detectadas pelo EEG (RANG et al., 2016). Os sintomas das crises parciais dependem da região afetada e geralmente são efeitos sobre o humor e mudanças psicomotoras. Por exemplo, quando o lobo temporal é afetado, as convulsões geralmente são movimentos estereotipados, como esfregar ou alisar, vestir-se, caminhar ou pentear os cabelos. A convulsão tem duração de poucos minutos e o paciente não se lembra do ocorrido quando de seu término. As crises parciais (fig.4D) podem ser atribuídas a lesões cerebrais focais e sua incidência aumenta com a idade (RANG et al., 2016).

1.1. *Crises parciais simples*: o estado de consciência fica inalterado, a pessoa pode sentir formigamentos, contrações no braço e perna (FISHER et al., 2017).

1.2. *Crises parciais complexas*: manifestam como se a pessoa estivesse em estado de “alerta”, o paciente não tem controle de seus atos, pode falar de modo incompreensível ou caminhar sem direção definida. Em geral a pessoa não se recorda do que aconteceu e apresenta déficits cognitivos, percepção, atenção, emoção, comprometendo a consciência (FISHER et al., 2017).

2. **Crises generalizadas**: esse tipo de crise afeta o cérebro inteiro, incluindo o sistema reticular, produzindo atividade elétrica anômala em ambos os hemisférios. A perda de consciência é imediata e as convulsões são generalizadas. As duas categorias mais importantes de crises generalizadas são a tônico-clônicas (“grande mal”) e as crises de ausência (“pequeno mal”) (RANG et al., 2016).

2.1. *Convulsão Tônico-clônica (“grande mal”)*: consiste de uma forte contração em toda a musculatura, causando espasmo extensor rígido e até gritos involuntários. A respiração cessa e podem ocorrer defecação, micção e salivação exacerbada involuntárias. A duração dessa fase é de cerca de 1 minuto, durante a qual a face fica pálida e cianótica, seguida de uma série de violentos abalos sincronizados (fase tônica) que perduram entre 2-4 minutos e vão esvanecendo aos poucos. O paciente fica inconsciente por mais algum tempo, recupera-se lentamente (fase clônica), sentindo-se mal e confuso (RANG et al., 2016). Neste tipo de convulsão deve-se tomar cuidado para que a pessoa não sofra traumatismo durante o episódio convulsivo. O EEG mostra atividade contínua generalizada de alta frequência na fase tônica e despolarização intermitente na fase clônica (fig.4B) (FISHER et al., 2014).

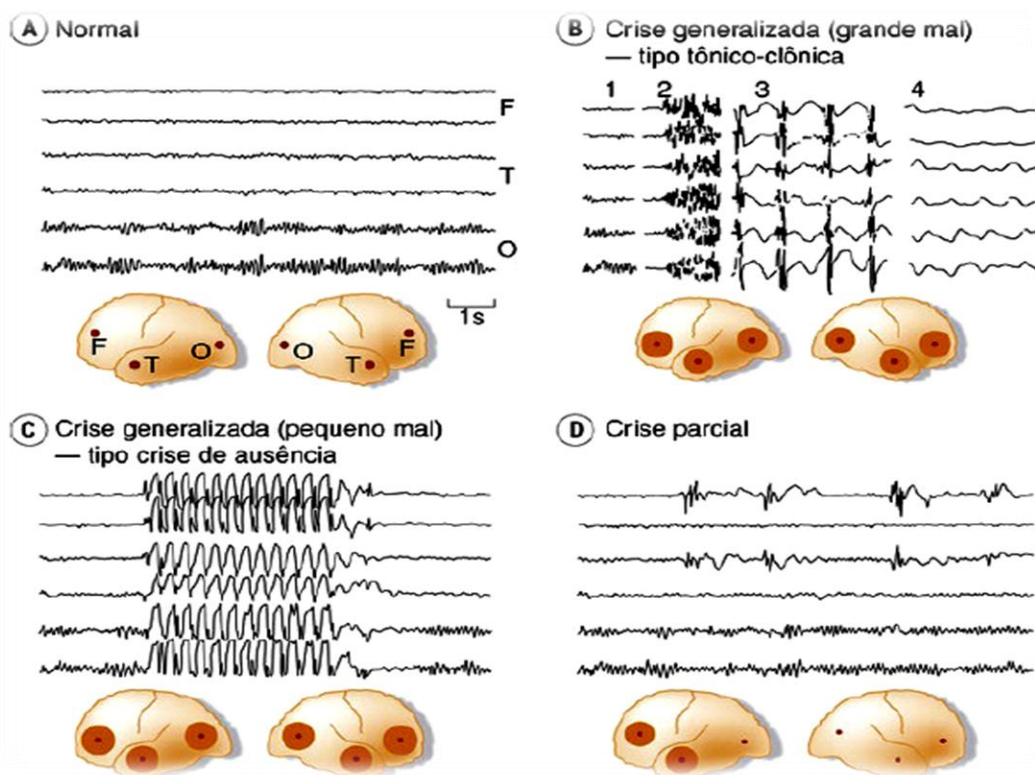
2.2. *Crise de ausência (pequeno mal)*: este tipo de crise ocorre em crianças e apesar de ser muito menos traumáticas, ocorre muitas vezes ao dia, o que acarreta problemas no desempenho de suas atividades diárias, exigindo que os pais e/ou cuidadores tenham atenção desdobrada para impedir acidentes que podem ser severos. A crise de ausência caracteriza-se por um súbito cessar da atividade que estiver executando, como parar de escrever, parar de falar no meio da sentença, olhar fixo para o vazio por alguns segundos, com pouca ou nenhuma alteração motora. Os pacientes não ficam cientes do que os cerca e recuperam-se rapidamente, sem efeitos posteriores. O padrão de EEG mostra despolarização rítmica característica durante o período da crise (fig.4C). Segundo Shin; Rauch; Pitman (2006) a ritmicidade parece ser causada por retroalimentação oscilatória entre o córtex e o tálamo, sendo as propriedades especiais dos neurônios talâmicos dependentes dos canais de cálcio tipo T que eles expressam. Assim, os fármacos utilizados especificamente para tratar crises de ausência atuam principalmente pelo bloqueio dos canais de cálcio tipo T, enquanto os fármacos para tratar outros tipos de epilepsia atuam, principalmente, por bloquear os canais de sódio ou potencializando os canais de cloro (SHIN; RAUCH; PITMAN, 2006).

1.1.3. Síndromes Epilépticas ou mal epilético

Síndrome epilética é um distúrbio caracterizado por um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem simultaneamente, podem ser clínicos (história, tipos de crises e modo de aparecimentos, achados neurológicos e neuropsicológicos) ou achados de exames complementares como EEG e estudo de neuroimagem. O *estado de mal epilético* refere-se a crises contínuas ininterruptas, exigindo tratamento clínico de emergência, bem como altas doses de drogas antiepilépticas, O que pode acarretar efeitos adversos graves ou até mesmo morte precoce dos pacientes (FISHER et al., 2014).

Segundo Weber e Lerche (2008), cerca de um terço dos casos de epilepsia é familiar e envolve mutações genéticas, alguma uma única mutação, enquanto outras são resultado de mutações poligenéticas. A maioria dos genes associados com epilepsias familiares codifica canais iônicos neuronais estritamente envolvidos no controle da geração de potenciais de ação, como os canais de sódio e potássio controlados por voltagem, receptores GABA_A e receptores nicotínicos colinérgicos. Alguns outros genes codificam proteínas que interagem com os canais iônicos (WEBER; LERCHE, 2008).

Figura 4. Registros eletroencefalográficos (EEG) na epilepsia. **[A]** EEG normal registrado de pontos frontais (F), temporais (T) e occipitais (O) em ambos os lados, conforme mostrado nos diagramas em detalhe. O ritmo α (10/s) pode ser visto na região occipital. **[B]** Partes de EEG registrado durante uma crise tônico-clônica generalizada (grande mal): 1, registro normal; 2, início da fase tônica; 3, fase clônica; 4, coma pós-convulsivo. **[C]** Crise de ausência generalizada (pequeno mal), mostrando episódio breve e súbito de despolarização de “pico e onda” a 3/s. **[D]** Crise parcial com despolarizações anormais síncronas nas regiões frontal e temporal esquerdas. (F) Região Fronta, (T) Região temporal (O) Região Occipital.



Fonte: Rang et al., 2016.

Independentemente da etiologia, sofrer de convulsões recorrentes expõe os pacientes a uma variedade de problemas físicos, psicológicos e sociais. Desta forma, estas morbidades podem ser evitadas pelo controle completo das crises convulsivas, sendo este o principal objetivo dos tratamentos antiepilépticos. Assim, a maioria dos pacientes diagnosticados com epilepsia provavelmente conseguirão ter suas crises convulsivas controladas pela terapia com drogas antiepilépticas (DAE), mas, infelizmente, uma fração desses que sofrem de crises convulsivas recorrentes, mesmo sob tratamento com as DAEs em doses adequadas, com ou sem combinações de drogas, suas crises continuam intratáveis (XUE et al., 2017).

Na prática clínica, esse tipo de epilepsia é denominado de *refratária*, pois é resistente aos DAEs e só podem ser identificadas após seguidas falhas a essas medicações. O diagnóstico de quem desenvolverá uma epilepsia intratável é muito difícil, exceto nos casos de algumas síndromes epiléticas, tal como síndrome de West, Lennox-Gastaut, Dravet, Otahara, entre outras que passamos a descrever brevemente (XUE et al., 2017).

1.1.3.1 Síndrome de Dravet

A síndrome de Dravet, descrita pela primeira vez pela Dra. Charlotte Cravet em 1978, é conhecida como epilepsia mioclônica severa da infância. Esta inicia-se em tenra idade (antes de 1 ano de idade) apresentando tem crises febris, convulsões clônicas ou tônico-clônicas de longa duração. Com idade entre 1 e 4 anos, podem aparecer crises parciais, de ausência e mioclônicas (WIRRELL, 2016). Além disso algumas alterações neurológicas estão presentes, como ataxia e lesões nos neurônios motores (fraqueza e lesões agudas muscular). O EEG aparenta ser normal no início da doença, porém com o tempo aparecem surtos complexos de espícula-onda generalizados ativados pela sonolência ou fotoestimulação (ZIOBRO et al., 2018). Três a quatro anos após o início, ocorre a interrupção das crises parciais, ausências e mioclônicas (ZIOBRO et al., 2018).

A síndrome de Dravet é uma das mais graves, senão catastróficas, formas complexa e rara de encefalopatia epilética que ocorre na infância e, infelizmente, apresenta alta taxa de mortalidade (CONNOLLY, 2016). Esta síndrome está associada a mutações no gene *SCN1A*, o gene que codifica a subunidade α -1 do canal de sódio controlado por voltagem tipo 1 (HAUSMAN-KEDEM; MENASCU; KRAMER, 2018). A mutação no gene *SCN1A* resulta na inibição dos interneurônios GABAérgicos, levando a uma excessiva excitação neuronal. Com a aplicação mais ampla de novas tecnologias genômicas no diagnóstico da epilepsia do desconhecido porque, reconhece-se que outras anormalidades genéticas (*PCDH19*, *GABRG2*, *SCN1B* e *SCN2A*) podem causar um fenótipo semelhante à Síndrome de Dravet. Todas essas características da síndrome de Dravet impacta nas funções físicas e cognitivas, a saúde mental, na ossatura, sono, bem como a alta ansiedade sobre possibilidade de morte precoce, o que impacta a vida dos pais e cuidadores (CONNOLLY, 2016).

1.1.3.2. Síndrome de Lennox-Gastaut

A síndrome Lennox-Gastaut (LGS) também é uma forma rara e severa de epilepsia que foi descrita pelo Dr. Henri Gastaut em Marseille na França 1966. O Dr. William G. Lennox de Boston, Estados Unidos, foi o primeiro a descrever as características do EEG desta condição. Devido aos achados dos dois cientistas é que recebe o nome Lennox-Gastaut. Trata-se de uma encefalopatia epilética, comumente desenvolvida na infância entre 1 e 10 anos de idade, o paciente apresenta crises tônicas principalmente durante o sono, ausências, tônico-clônicas, mioclônicas e parciais (CAMFIELD, 2011). A atividade do EEG possui a base lenta, complexos de ponta-onda ritmados a menos do que 3 segundos, surtos de ritmo recrutante epilético durante o sono (CAMFIELD, 2011). Há deterioração neuropsicológica, comportamentos de autismo e agressão, com prejuízo intelectual (ASADI-POOYA, 2017). Pacientes com LGS apresentam regressão psicomotora, o que significa uma perda de habilidades previamente adquiridas. Problemas comportamentais incluem irritabilidade, hiperatividade e psicoses. Behavior problems include irritability, hyperactivity, and psychosis. Algumas vezes isto dificulta diferenciar crises de problemas comportamentais. A maior parte dos pacientes apresentarão retardo mental e, eventualmente, encefalopatias (GLAUSER, 2004).

É uma síndrome devastadora que gera centenas de convulsões diárias e os tratamentos objetivam controlá-las. As medicações auxiliam, mas somente em pequena extensão. As crises são usualmente refratárias, de diferentes tipos, e por isso necessitam a utilização de múltiplas medicações, o controle das crises tônicas e atônicas são prioritárias para evitar quedas e acidentes. A terapia aprovada para o tratamento da LGS incluem felbamato, lamotrigine, rufinamida, valporato, benzodiazepínicos e, recentemente solução oral de canabidiol (MICHOUHAS; FARRELL, 2010).

1.1.3.3 Síndrome de West

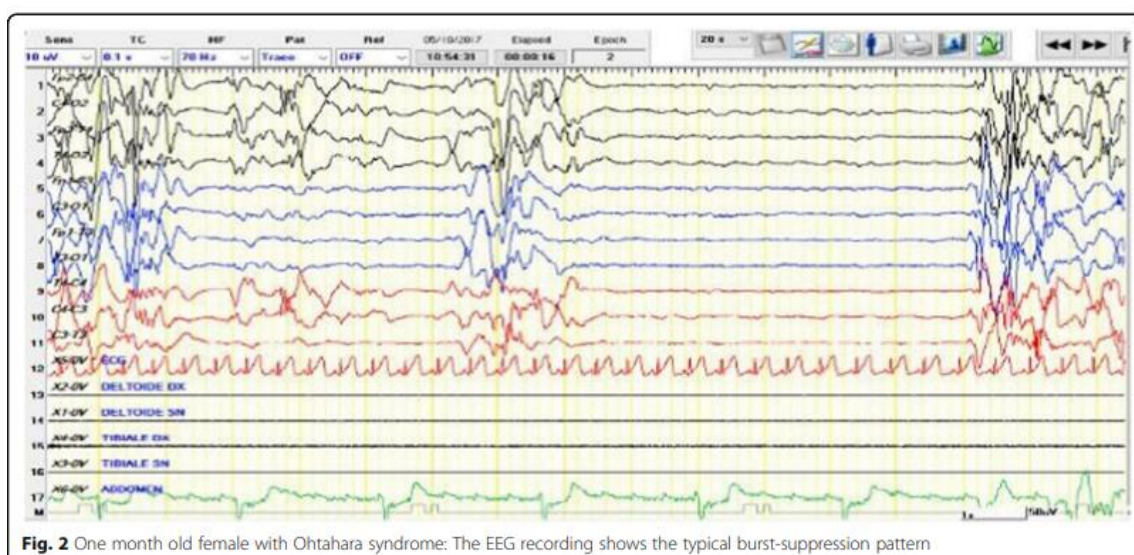
A síndrome de West foi descoberta através da publicação do médico William James West, em 1941, de sua experiência clínica com a condição do seu próprio filho, James Edwin West, que com quatro meses de idade teve suas primeiras convulsões e espasmos clínicos. O espasmo clínico consiste de uma contração abrupta e breve, seguida por uma contração tônica menos intensa, porém sustentada, que dura aproximadamente uma fração de segundo. Os espasmos podem ser flexores, extensores ou mistos, sendo mais comum o flexor envolvendo cabeça e braços. As convulsões ocorrem geralmente pouco antes ou ao despertar, ou antes de dormir. Durante a noite podem ocorrer alguns ataques epiléticos, desvios dos olhos e alterações na respiração. Após as crises convulsivas as crianças podem apresentar irritabilidade ou hiporreatividade transitória (CALDERÓN ROMERO et al., 2018).

Uma das características da síndrome de West é o padrão de hipsarritmia, que consiste em uma atividade basal desorganizada, com ondas lentas assíncronas de grande amplitude misturadas a pontas simples e multifocais e ondas agudas seguidas de atenuação. O atraso no desenvolvimento da criança geralmente é grave, apresentando retardo psicomotor, déficits motores e visuais (CALDERÓN ROMERO et al., 2018).

1.1.3.4. Síndrome de Ohtahara

Esta encefalopatia epiléptica infantil foi descrita em 1976 por Ohtahara et al., como uma forma precoce de epilepsia idade-dependente (nos primeiros 3 meses após o nascimento). A Síndrome de Ohtahara (OS) é caracterizada por espasmos tônicos frequentes iniciando-se nos primeiros meses de vida da criança, cujo padrão de EEG apresenta "supressão de descargas" (fig.5), independentemente do ciclo circadiano. A duração de cada espasmo tônico é de 10 s. uma série de espasmos, denominada "cluster", que consiste de 10 a 40 espasmos, ocorre com 5 a 15s de. Mutações em vários genes foram implicadas, incluindo ARX, STXBP1, KCNQ2, SLC25A22 e CDKL5. As anomalias cerebrais estruturais são frequentemente detectadas por ressonância magnética cerebral, incluindo assimetria cerebral, hemimegalencefalia, lissencefalia e displasia focal-cortical. Também se encontra nessa síndrome hipotonia, atraso grave no desenvolvimento e problemas respiratórios. O prognóstico é ruim, com atraso intelectual acentuado e resistência ao tratamento medicamentoso (OHTAHARA; YAMATOIGI, 2006).

Figura 5: Criança de 1 mês de idade, sexo feminino com Síndrome de Ohtahara: a gravação EEG mostra o padrão típico de supressão de explosão.



Fonte: PAVONE et al., (2018)

1.1.4. Antiepilépticos ou drogas antiepilépticas ou anticonvulsivantes

As drogas antiepilépticas produzem efeitos terapêuticos através de várias ações, tais como, por meio de bloqueio de canais iônicos (sódio e cálcio), ações antagonistas nos receptores excitatórios ou aumento de ações inibitórias (cloreto). Para melhor compreensão dos efeitos das medicações utilizadas nas diferentes estratégias terapêuticas para a epilepsia, se faz necessário um breve resumo de como ocorrem as sinalizações entre as células nervosas (SAMPSON; WALLER, 2018).

Existem as drogas tradicionais, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato e benzodiazepínicos, e as novas disponíveis no Brasil, lamotrigina, vigabatrina, topiramato e outros (VIDAURRE; GEDELA; YAROSZ, 2017). Enquanto as do primeiro grupo apresentam ligação às proteínas plasmáticas e metabolização hepática, exercendo indução ou inibição do sistema P450, as do segundo grupo apresentam ligação a proteínas plasmáticas, ausência de indução ou inibição enzimática e até mesmo excreção renal sem metabolização. Porém a eficácia e os efeitos colaterais dessas drogas novas são ainda pouco conhecidas (VIDAURRE; GEDELA; YAROSZ, 2017).

Para uma boa seleção dos antiepilépticos é preciso conhecer a sua eficácia contra cada tipo de convulsão. Portanto todos os ensaios são baseados em estudos randomizados, controlados, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (AZAR; ABOU-KHALIL, 2008).

1.1.4.1. Potencializadores da ação do GABA

Os Benzodiazepínicos (diazepam, clonazepam, clobazam, nitrazepam) aumentam a resposta do neurotransmissor GABA, facilitando a abertura de canais de cloreto (VAJDA; EADIE, 2014). São eficazes para convulsões agudas induzidas pelo PTZ e eletrochoque máximo, geralmente são administrados por via retal ou intravenosa (RANG et al., 2016). O diazepam e o clonazepam são usados para convulsões contínuas, chamado de estado mal epilético, o clobazam e o nitrazepam são usadas em convulsões ao acaso e algumas síndromes epiléticas, respectivamente (VAJDA; EADIE, 2014). O fenobarbital, um barbitúrico, utilizado para todos os tipos de crises, exceto crise de ausência, é um dos mais antigos para o tratamento das convulsões, seu principal efeito adverso a sedação (RANG et al., 2016).

1.1.4.2. Inibidores dos canais de sódio

Carbamazepina:

A carbamazepina, um dos antiepiléticos mais utilizados, introduzida na terapia no início dos anos 1960, semelhança estrutural com as classes dos antidepressivos tricíclicos, mas sem a mesma função. Este fármaco muito efetivo nas crises parciais complexas, também tem sido usado para tratar outras afecções, como a dor neuropática. (VAJDA; EADIE, 2014).

Fenitoína

A fenitoína pertence ao grupo de compostos da hidantoína, estruturalmente relacionada com os barbitúricos (AZAR; ABOU-KHALIL, 2008). Altamente eficaz em reduzir a intensidade e duração de convulsões eletricamente induzidas em camundongos, mas ineficaz quando induzida por pentilenotetrazol (PTZ) (RANG & dale, 2016). Apesar de seis efeitos adversos, como por exemplo hiperplasia gengival, a fenitoína é amplamente usada por sua eficácia em várias formas de crises parciais e generalizadas (VAJDA; EADIE, 2014; RANG et al., 2016).

1.1.4.3. Inibidores dos canais de cálcio

Valproato:

Valproato, também denominado ácido valproico, é um ácido monocarboxílico simples que inibe a maioria das convulsões de muitos tipos de epilepsia, sendo eficaz nas epilepsias infantis e em adolescentes, crises tônico-clônicas, mioclônicas e de ausência. É bem absorvido oralmente e seus efeitos adversos são adelgaçamento e encrespamento dos cabelos e os eventos mais graves são a hepatotoxicidade (RANG et al., 2016). Inibe o sistema do citocromo P450, por isso pode aumentar os níveis de outras drogas antiepiléticas que são metabolizados por esse sistema de enzimas (SANKARANENI; LACHHWANI, 2015).

Etossuximida:

A etossuximida é um fármaco bem absorvida por via oral que foi desenvolvido de uma modificação de uma estrutura do ácido barbitúrico. Esse fármaco é usado clinicamente por seu efeito seletivo para crises de ausência. Seus principais efeitos adversos são náuseas e anorexia, algumas vezes letargia e tontura (RANG et al., 2016).

1.1.5. Outras drogas antiepiléticas

Lamotrigina

A lamotrigina (LTG) é uma droga antiepilética que inibe a liberação de glutamato (SANKARANENI; LACHHWANI, 2015). Atua nos canais de sódio voltagem-dependente, bloqueando o influxo de íons de sódio e estabilizando a membrana neuronal. Sua metabolização se faz através da conjugação com ácido glicurônico (RANG et al., 2016). Seus principais efeitos adversos são náusea, tontura, ataxia e reações de hipersensibilidade. Eficaz no controle de crises focais, mas estudos duplo-cegos demonstraram que pode também ser eficaz nas crises de ausência e crises atônicas da síndrome de Lennox-Gasteaut (SANKARANENI; LACHHWANI, 2015).

Vigabatrina

A vigabatrina (VGB) tem uma fórmula estrutural análoga ao GABA. A VGB inibe de forma irreversível a enzima GABA-transaminase (GABA-T), enzima que degrada o GABA promovendo aumento dos níveis deste neurotransmissor (SANKARANENI; LACHHWANI, 2015).

Em nível experimental, a VGB demonstrou causar perda da função visual e outros efeitos colaterais como irritabilidade, agressividade, distúrbios de memória e aumento de peso. Sua principal indicação é no tratamento dos espasmos infantis na Síndrome de West, pode, ainda, ser usada em epilepsias generalizadas graves, incluindo Síndrome de Lennox-Gasteaut (VIDAURRE; GEDELA; YAROSZ, 2017).

Topiramato

O mecanismo de ação do topiramato (TPM) inclui o bloqueio de canais de sódio voltagem dependente e potencialização dos efeitos mediados pelo GABA (RANG et al., 2016). É um potente composto indicado para tratamento de crises focais, parecendo ser eficiente na Síndrome de Lennox-Gasteaut e na Síndrome de West. Seus efeitos colaterais incluem sedação, sonolência, anorexia, perda de peso, dificuldades de memória e de concentração (VIDAURRE; GEDELA; YAROSZ, 2017).

Muitos outros fármacos vêm sendo utilizados para na tentativa de minimizar os problemas causados por convulsões sucessivas, como felbamato, tiabagina, levetiracetam, zonisamida, principalmente entre aqueles que sofrem de epilepsia refratária. Ultimamente muita discussão se faz em torno de princípios ativos da cannabis sativa, como o canabidiol, conhecida há milênios pelos seus benefícios terapêuticos e citados, inclusive no antigo testamento bíblico. A eficácia desse princípio ativo tem gerado um grande número de publicações, tanto em modelos animais, como em terapia humana.

1.1.6. Cannabis sativa

1.1.6.1. Descrição e origem

Cannabis, popularmente conhecida como maconha, é talvez uma das mais antigas plantas cultivadas pelo homem para seu próprio benefício. Atualmente, 545 compostos naturais foram identificados nesta planta e, destes, 144 foram isolados e identificados como canabinoides (fitocannabinoides) (HIRSCH; TAM, 2019). Evidências arqueológicas sugerem que ela era utilizada para produção de tecido (cânhamo) e cordas há 12.000 anos A.C. na Ásia Central, bem como artefatos de feitos com cânhamo há milênios A.C. foram encontrados em muitas partes da China. Os primeiros achados escritos sobre o uso medicinal da cannabis para tratar doenças humanas aparecem na farmacopeia chinesa no século II antes de Cristo e, se credita estes ao imperador Shen Nung que viveu 2.700 A.C. e é reconhecido como pai da medicina chinesa devido à sua sistemática exploração de ervas medicinais (FRIEDMAN; SIRVEN, 2017).

No antigo Egito, cannabis era usado como incenso, bem como remédio para "mães e filhos". Hoje, só podemos adivinhar a natureza dessa "doença" (por volta de 700 a.C.). Heródoto descreve o uso de cannabis como parte dos costumes funerários e descreveu que a queima de cannabis e a inalação da fumaça faziam com que eles "uivassem de alegria". Surpreendentemente, na antiga Judéia os anciãos judeus tentaram suprimir o uso de cannabis na bíblia, mas foi mencionado no antigo testamento (Exôdus 30:22-25) sua potencialidade terapêutica (MECHOULAM, 2016).

Figura 6: *Cannabis sativa*



Fonte: NIDA-NIH research-reports/marijuana

Nas tábuas da lei sumerianas e acadianas, 1.800 A.C., há referência do uso medicinal da canabis para uma variedade de doenças incluindo convulsões noturnas. O mesmo tipo de relato aparece nos escritos ayurvédicos, papiros egípcios e norte-africanos, todos por volta de 1.500 A.C, tratando do seus efeitos anisolíticos, analgésicos, e várias menções sobre tratamento das epilepsias (MECHOULAM, 2016).

Porém, no início do século XX o uso de canabis para tratar doenças foi praticamente banido para favorecer a medicina Ocidental que focava o isolamento de produtos químicos e na maioria das vezes produzir sintéticos, para até atual farmacoterapia (FRIEDMAN; SIRVEN, 2017). Mas após anos, um grande achado clínico nos trabalhos realizados pelos pesquisadores brasileiros Prof. Elisaldo Carlini e Jomar Cunha, 1980,(o último é professor aposentado da UFU) em seu trabalho clínico com humanos em que utilizaram canabidiol (CBD) no tratamento de epilepsia refratária. Neste trabalho, estudo duplo-cego, 15 pacientes (idade entre 15-49 anos) com frequentes crises convulsivas, crises parciais e generalizadas, foram tratados com CBD (200mg/dia e 300mg/dia) resultando em marcante melhora, sem apresentarem efeitos adversos importantes a não ser sonolência em 4 dos pacientes (CUNHA, J.M. et al., 1980; RUSSO, 2016). O trabalho desses dois pesquisadores são de tal relevância que são citados (mais de 288 citações) até hoje como um dos mais importantes nesta área de pesquisa (CUNHA et al., 1980; RUSSO, 2016).

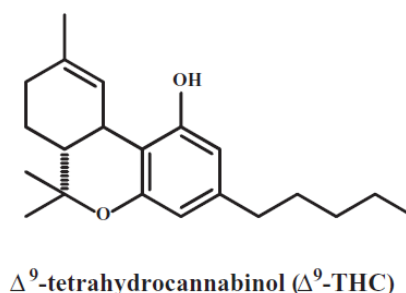
Entre os principais princípios ativos estão o Δ^9 -THC (Tetrahydrocannabinol), substância psicoativa, e o Canabidiol produto não psicoativo da maconha (BONINI et al., 2018).

Apesar da controvérsia sobre seus efeitos psicoativos, há que se concordar que as preparações dos princípios não-psycoativos necessitam ser pesquisados continuamente, com triagens clínicas, desenvolvendo metodologias apropriadas, para elucidar e oferecer tratamento para epilepsia, principalmente as intratáveis (BONINI et al., 2018).

1.1.6.2. Δ^9 -THC (Tetrahydrocannabinol)

O THC é o principal componente psicoativo da e seu isolamento na forma pura foi primeiro reportado em 1964 por Ganoni e Mechoulam. Os efeitos do THC no sistema nervoso central incluem depressão do sistema e efeitos psicotomiméticos. Verificou-se que o Δ^9 -THC se liga a dois receptores da membrana celular acoplados à proteína G, consequentemente denominados receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), para exercer os seus efeitos. Experiências subjetivas incluem euforia, sensação de relaxamento, com consciência sensorial aguçada. Testes objetivos mostram comprometimento do aprendizado, memória de curto prazo e desempenho motor. Os principais efeitos periféricos são taquicardia; vasodilatação, particularmente marcante nos vasos da esclera e da conjuntiva, produzindo um aspecto de congestão nos olhos característico de fumantes de cannabis; redução da pressão ocular, o que pode ser útil no tratamento de glaucomas e broncodilatação. Seus efeitos psicoativos incluem alterações perceptivas e déficits cognitivos (RANG et al., 2016; BONINI et al., 2018).

Figura 7: Estrutura química do Δ^9 - tetrahydrocannabinol

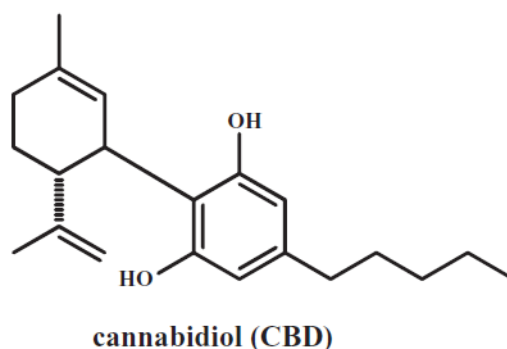


Fonte: Mechoulam e Parker, 2013

1.1.6.3. Canabidiol (CBD)

Primeiramente isolado da cannabis em 1940, por Roger Adams, a estrutura do CBD, componente não-psicoativo, ou seja, desprovido de efeitos psicotrópicos, foi completamente elucidada em 1963. Pelo fato dos estudos da cannabis se focarem primordialmente mais com os efeitos pronunciados do THC, o CBD passou uma era sob virtual exclusão. Em retrospecto, isso deve ser visto como lamentável, uma vez que uma série de ações do CBD tenha sido negligenciadas por muitos anos. Diferentemente do THC, o CBD não atua nos receptores de endocanabinoides (CB1 e CB2), por isso não produz efeitos psicotrópicos. O CBD interage com muitos outros sistemas, não-endocanabinoides, de neurotransmissão, por isso é chamado de droga “multi-alvo”. Por exemplo, ele aumenta a atividade do receptor 5-HT_{1a}. CBD, em modelos experimentais e clínicos, tem provado ser benéfico para tratamento de várias doenças neurológicas, incluindo epilepsias e crises convulsivas refratárias. (PERNONCINI, 2014) (DEVINSKY et al., 2014).

Figura 8: Estrutura química do Canabidiol (CBD)

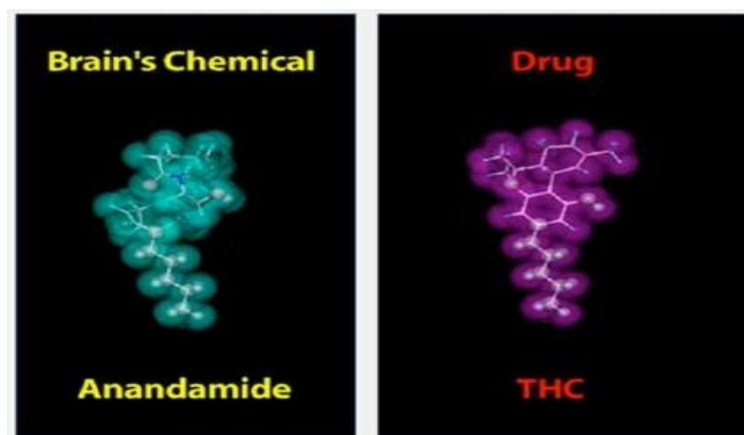


Fonte: Mechoulam e Parker, 2013

1.1.7. Sistema Endocanabinóide

Durante muitas décadas após Mechoulam e Shvo (1963) terem estabelecido a estrutura do CBD, a elucidação e isolamento do THC por Gaoni e Mechoulam (1964, ainda se matinha uma incógnita sobre o mecanismo de ação desses fitocanabinoides. Inicialmente concebeu-se que por ser muito lipossolúvel os canabinoides agiriam como os anestésicos gerais. Em 1992, Devane et al., isolaram uma substância que produzia os mesmos efeitos dos canabinoides, a Anadamida (do sânscrito "substância de fazer feliz"). Ester Fride e R. Mechoulam, sua existência em 1993. Durante os últimos 25 anos muito se tem avançado no conhecimento deste sistema que tem um neurotransmissor semelhante aos compostos da *Cannabis sativa*, com elucidação dos receptores de endocanabinoides.

Figura 9: Estrutura química dos endocanabinóides endógenos, anandamida e 2- araquidonil glicerol



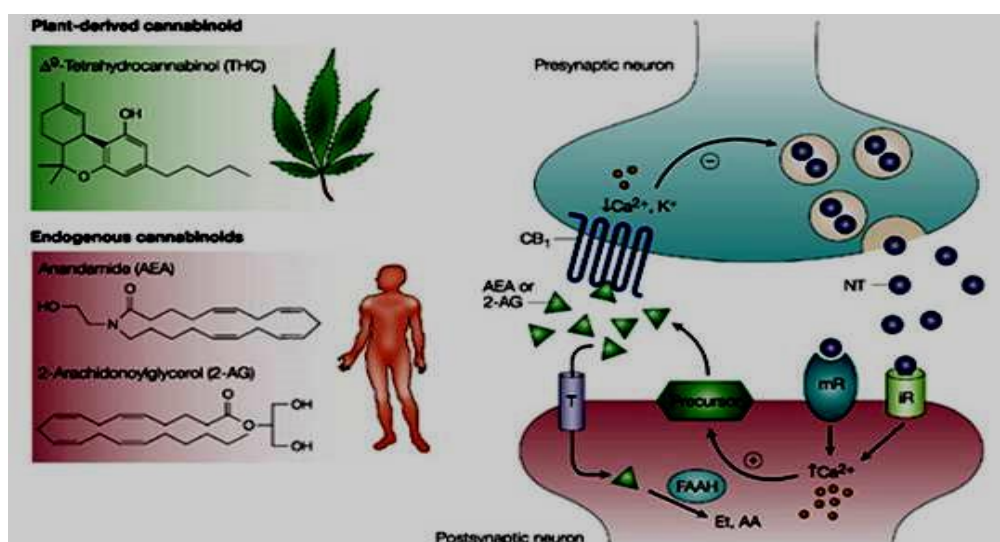
Fonte: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/how-does-marijuana-produce-its-effects>

O sistema endocanabinoide é formado por um arsenal de receptores, enzimas, transportadores que atuam de maneira mútua para gerar sinais para um controle neuronal rigoroso (KRUK-SLOMKA et al., 2016). Os receptores que compõem o sistema são denominados CB1 e CB2 e os ligantes endógenos, N-araquidonoil-etanolamida (AEA/anandamida) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (MATOS et al., 2017). A anandamida é sintetizada por uma fosfolipase específica, araquidonoilfosfatidiletanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD), enquanto o 2-AG é sintetizado através de uma outra lipase, diacilglicerol-fosfatidiletanolamina-fosfolipase (DAGL) (RANG et al., 2016). Uma vez sintetizados são rapidamente degradados, a AEA é degradada por uma hidrólase das amidas dos ácidos graxos (FAAH) enquanto o 2-AG é degradado pela FAAH ou por uma lipase de glicerol, monoacilglicerol lipase (MAGL) (RANG et al., 2016).

A anandamida comparada com o THC, apresenta uma afinidade menor pelo receptor endocanabinóide CB1. Apresenta ação sobre o sistema nervoso central e periférico (LUPICA et al., 2017). O 2-AG é um agonista endógeno, estruturalmente semelhante à anandamida, mais abundante, e menos potente (LUPICA et al., 2017).

Os endocanabinoides não são sintetizados nas terminações pré-sinápticas ou armazenados em vesículas como os neurotransmissores clássicos (LUPICA et al., 2017). Sua produção ocorre no corpo e dendritos dos neurônios em resposta ao

Figura 10: Os endocanabinóides não são armazenados em vesículas, sendo imediatamente liberados após a ativação pós-sináptica para atuarem na modulação dos neurônios pré-sinápticos, processo este denominado neurotransmissão retrógrada. Atuam “sob demanda”: São acionados quando necessário e funcionam para reparar ou modular a função de outros mediadores. Sua ação é encerrada com captação nas terminações pré-sinápticas. Os receptores canabinóides se encontram inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas G, primeiros componentes no processo de transdução de sinais, e à enzima adenilato ciclase (AC). O aumento de cálcio intracelular é fator desencadeante para o precursor de endocanabinóides acoplado à membrana seja sintetizado, clivado e liberado. Após essa interação, há reações em vários componentes intracelulares, que incluem a inibição da AC, abertura de canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e fechamentos dos canais de cálcio voltagem-dependentes, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores.



Fonte: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/p=4365>

influxo de cálcio induzido por glutamato ou GABA, que promove a ativação de fosfolipases que convertem os fosfolípidios em endocanabinóides, são liberados instantaneamente após atividade sináptica excitatória e ativam consecutivamente os receptores endocanabinóides pré-sinápticos (MATOS et al., 2017).

1.1.7.1 Receptor CB1

Os receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) estão bem distribuídos no organismo, células endoteliais e adipócitos, mas é principalmente expresso no sistema nervoso central, é acoplado à proteína G inibitória e quando ativada promove ativação da adenilato-ciclase, provocando a redução de AMP_{cíclico} e inibição dos canais de cálcio voltagem dependentes e liberação de neurotransmissores nas terminações pré-sinápticas (JONES et al., 2012).

1.1.7.2. Receptor CB2

Os receptores canabinóides do tipo 2 (CB2) localizam-se principalmente no sistema imunológico e em algumas áreas específicas do sistema nervoso central, micróglia e região pós-sináptica. Apresenta estrutura físico-química homóloga aos receptores CB1, possui atividade inibitória das proteínas Gi que por sua vez, inibem a adenilciclase ativando assim a cascata da proteína MAPK (RANG et al., 2016).

1.1.8. Modelos animais de epilepsia

Pentilenotetrazol

O Pentilenotetrazol é um agente convulsivo capaz de gerar tanto crises agudas, quanto crônicas, é um dos compostos mais utilizados nos últimos 60 anos com o propósito de desenvolvimento de drogas antiepilépticas. Após a administração subctânea ou intraperitoneal de PTZ em roedores, os animais apresentam crises convulsivas tônico-clônicas, a ação do PTZ deve-se ao antagonismo não competitivo sobre os receptores GABA_A, diminuindo a ação inibitória do GABA no SNC (DHIR, 2012).

Pilocarpina

A pilocarpina é um agonista colinérgico muscarínico, quando administrado por via sistêmica em roedores, induz um quadro de alterações comportamentais com manifestação de crises motoras límbicas que surgem minutos após a injeção, e podem perdurar por hora as crises epiléticas. Esse modelo resulta em descargas elétricas originadas do hipocampo devido ao bloqueio de correntes de potássio, assim esse mecanismo conduz a ativação dos neurônios do hipocampo induzido pela pilocarpina, e posteriormente causa a morte celular, lesionando células neuronais (LOPES et al., 2016).

Teste de Eletrochoque

O teste de eletrochoque é uma corrente alternada à 60Hz, 50mA (eletrochoque máximo) e à 6Hz, 44mA (eletrochoque mínimo), é estimulada através de eletrodos implantados na córnea, gerando uma estimulação elétrica capaz de induzir convulsões tônicas e clônicas (KLEIN et al., 2017).

Kindling

O modelo de Kindling foi proposto pela primeira vez no final dos anos de 1960 por Goddard e colaboradores, refere-se ao fenômeno onde repetidas aplicações de estímulos elétricos ou químicos, inicialmente subconvulsivantes, resultam em crises progressivamente mais intensas ao longo de subsequentes estimulações. É um modelo de epilepsia caracterizado por crises recorrentes, geralmente farmacorresistente, devido a hiperexcitabilidade cerebral, aumento da função de sinapses glutamatérgicas via receptores NMDA (MCNAMARA et al., 1980). No modelo de kindling elétrico há aplicações repetidas de estímulos elétricos através de eletrodos, pode ser através de estimulação em áreas cerebrais como a amígdala ou através da estimulação corneal (MCNAMARA et al., 1980).

2. Justificativa

Frente ao atual quadro clínico de epilepsias refratárias, se faz necessária a investigação de novos tratamentos para as crises epiléticas, mais eficazes e com menos efeitos adversos graves. O canabidiol (CBD) tem demonstrado ser benéfico para os sintomas das epilepsias, com diminuição das crises convulsivas, além produzir poucos efeitos adversos e tóxicos em seu uso prolongado. Portanto, pretende-se com este trabalho, contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos, eficácia e segurança do CBD.

A realização deste trabalho foi impulsionada pelo grande número de pessoas que apresentam epilepsia refratária, que buscam nesse tratamento, muitas vezes com necessidade de intervenção judicial, melhora na qualidade e expectativa de vida, pois muitos morrem antes de completar 12 anos de idade. Assim conhecer o perfil terapêutico do CBD contribuirá, inclusive, a liberação da comercialização desta substância para todos os que sofrem dos sintomas das epilepsias.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral, através de estudos científicos, buscar as informações mais relevantes para o entendimento de como o CBD pode auxiliar no controle de crises epiléticas refratárias.

3.2. Objetivos específicos

- Apresentar casos nos quais o CBD mostrou efeitos positivos no tratamento das convulsões epileptiformes .
- Apresentar os benefícios do CBD.
- Analisar a eficácia e a dosagem.
- Apresentar pesquisas em modelos animais.

4. Metodologia

A pesquisa é a aquisição de conhecimentos que leva à reflexão através de metodologias científicas que possibilitem adquirir respostas, bem como novas perguntas, diante de problemas que afetam a vida de todo ser vivo neste planeta (GIL, 2008). Neste trabalho utilizamos as ferramentas básicas de busca científica, PUBMED, Scielo, livros, e revistas científicas.

Um trabalho que envolve uma pesquisa de levantamento bibliográfico desenvolve, pondera e altera conceitos e ideias, com a finalidade de ampliar o conhecimento nesta área específica. Assim, reveste-se de particular importância uma investigação ampla, proporcionando uma visão geral acerca de um fato, colocando o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito, dito ou filmado sobre determinado assunto (MARCONI; LAKATOS, 2003).

5. Resultados e Discussão

Tabela 1. Resultados individuais de cada estudo

Autor e ano	Dose CBD	Diagnóstico (tipo de crise)	Resultados
Kaplan et al., 2017	100 mg/kg i.p	Síndrome de Dravet (convulsões espontâneas)	Diminuição da taxa das convulsões em 70% após 4 horas da indução térmica.
Klein et al, 2017	164 mg/kg 159 mg/kg 83,5 mg/kg 119 mg/kg 300 mg/kg	Crises tônico-clônicas generalizadas; clônicas	Proteção contra as convulsões em todas as dosagens de CBD, com exceção a dosagem de 300 mg/kg.
Patra et al, 2018	200 mg/kg 10 mg/kg	Crises espontâneas	Na dose subterapêutica de 10 mg/kg i.v houve melhora na recorrência das crises e também houve diminuição das convulsões na dose de 200 mg/ kg administrado oralmente.
Thiele et al, 2018	20 mg/kg/dia	Síndrome de Lennox-Gasteaut (crises tônicas e atônicas)	Ensaio clínico duplo-cego randomizad. Houve redução percentual na média na frequência mensal das crises de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo em 14 semanas de tratamento.

Devinsk et al, 2017	20 mg/kg	Síndrome de Dravet	Ensaio duplo-cego randomizado, 14 semanas de tratamento, 43% do grupo CBD obteve 50% da redução na frequência de crises e 27% do grupo controle.
Vilela et al, 2017	60 mg/kg	Modelos de síndromes epiléticas (convulsões generalizadas)	O CBD diminuiu as crises induzidas por Pentilenotetrazol, e preveniu o aumento de citocinas, diminuindo a neuroinflamação.
Gaston et al., 2019	5 mg/kg/dia	Epilepsias refratárias humanas	Pacientes demonstraram melhora no humor e diminuição da frequência de crises semanais.

O CBD produz vários efeitos nos canais iônicos e proteínas que modulam a excitabilidade neuronal e isso pode estar relacionado à sua capacidade de tratar síndromes epiléticas. A eletrofisiologia *in vitro* e *in situ* demonstrou que o CBD inibe a atividade epileptiforme em modelos de crise de hipocampo tratados com K⁺, Mg²⁺ livre e 4-aminopiridina (CHANDRA, SUMAN, HEMANT LATA, 2017).

Recentemente muitos estudos sobre o CBD no tratamento de epilepsias refratárias têm sido reportados, pois o CBD possui um alto grau de importância por ser o principal componente não psicoativo da planta *Cannabis sativa* que possui atividades anticonvulsivantes, anti-inflamatórias e antitumorais (REDDY, 2017).

É possível verificar em estudos com modelos animais a melhora das convulsões com a administração de CBD em comparação com o grupo placebo, por exemplo, no estudo de Kaplan e colaboradores houve uma forte evidência pré-clínica da eficácia do CBD na redução de crises em camundongos com Síndrome de Dravet, estes resultados fornecem um impulso na averiguação e exploração sobre o CBD (KAPLAN et al., 2017). Também, outra pesquisa de Klein e colaboradores, os ratos foram induzidos a convulsões farmacorresistentes em modelo de eletrochoque de frequência 6Hz 44m, o CBD demonstrou proteção nas crises desse modelo de experimento (KLEIN et al., 2017).

O estudo de Kaplan et al. (2017) envolveu camundongos com Síndrome de Dravet, induzidos termicamente, o canabidiol mostrou uma diminuição da taxa de convulsão em 70% após 4 horas da indução térmica, a dosagem foi de 100mg/kg demonstrou efeitos protetores.

Klein et al. (2017) demonstrou em uma série de modelos animais de convulsões a eficácia do CBD em camundongos e ratos. Em camundongos, um modelo de convulsão de eletrochoque mínimo a 6HZ 44mA (que exhibe modelos de farmacorresistência), CBD exibiu proteção contra as convulsões em uma dosagem de 164 mg/kg, e no teste subcutâneo de pentilenotetrazol (convulsão clônica), CBD fez efeito em uma dosagem de 159 mg/kg; em um outro modelo de eletrochoque máximo 60HZ 50mA (convulsões tônico-clônicas generalizadas), CBD foi efetivo com 83,5 mg/kg; no modelo de kindling corneal (modelo crônico que exhibe farmacorresistência), CBD foi de 119 mg/kg. Nos ratos o modelo de eletrochoque máximo 60HZ 150mA o CBD exibiu proteção em uma dosagem e 88,9 mg/kg, já em modelo de kindling da amígdala resistente à lamotrigina, os ratos não obtiverem efeitos protetores das convulsões em até 300 mg/kg de CBD. Este estudo de Klein e colaboradores permitiu verificar a segurança do CBD em diferentes dosagens de cada modelo de convulsão.

Os primeiros estudos das décadas de 1970 a 1980 já demonstravam que os fitocannabinoides exerciam efeitos anticonvulsivantes tanto nos modelos animais de convulsões agudas como nos modelos crônicos (ROSENBERG, PATRA e J.WHALLEY, 2016). Esses estudos foram pioneiros nas investigações clínicas e sobre os mecanismos que medeiam os potenciais efeitos anticonvulsivantes dos canabinóides, usando vias diferentes de administração e doses diferentes de canabinóides (ROSENBERG; PATRA; WHALLEY, 2017).

O estudo de Patra et al. (2018), no Reino Unido, contou com uma série de modelos animais de ratos e camundongos, eletrochoque mínimo de 6HZ, teste de convulsão química com pentilenotetrazol, pilocarpina e modelo de inflamação da córnea. O CBD obteve eficácia em todos os modelos em uma dosagem oral de 200 mg/kg. Apenas no teste de pilocarpina, o CBD foi administrado a uma dose subterapeutica de 10mg/kg via intravenosa, na qual também houve uma melhora na taxa de crises espontâneas recorrentes.

Vilela e colaboradores testaram o mecanismo anticonvulsivante do CBD, e provaram que a modulação neurológica é devido ao bloqueio dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e receptores Vanilóides (TRPV1), o CBD (60 mg/kg) foi administrado por vias intraperitoneal, subcutânea e intravenosa em camundongos Swiss machos, e por todas essas vias demonstrou atenuar as convulsões, além disso, também preveniu o aumento de citocinas, diminuindo a neuroinflamação causada pelas epilepsias (VILELA et al., 2017).

Um dos primeiros e mais importantes trabalhos clínicos sobre a ação do CBD em crises epiléticas refratárias em humanos foi realizado por dois pesquisadores brasileiros, Dr. Elisaldo Carlini e Dr. Jomar Cunha, 1980 e 1981. Em estudo de 15 pacientes que apresentavam crises convulsivas frequentes, refratárias, (crises parciais e secundariamente generalizadas), com idade entre 14 - 49 anos, foram tratados com CBD vs placebo, estudo em duplo-cego. Três entre oito pacientes tratados com 200mg/dia de CBD obtiveram controle completo das crises convulsivas, e 4 com 300mg/dia. A maioria obteve melhora em seu estado epilético, apenas um não mostrou nenhum resultado. Seus exames laboratoriais não apresentaram alterações e nem efeitos adversos preponderantes foram notados, apenas sonolência em 4 dos pacientes

THIELE et al. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego com grupo placebo para controle e pacientes com Síndrome de Lennox-Gasteaut, durante 14 semanas eles foram tratados com CBD 20 mg/kg, houve uma redução percentual média na frequência mensal das crises de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo controle.

DEVINSKY et al., (2017) avaliaram o percentual de redução mensal de crises em pacientes com Síndrome de Dravet, com um estudo randomizado duplo-cego. Foi utilizado 20 mg/kg de CBD durante 14 semanas, 43% do grupo do CBD obteve 50% de redução na frequência de crises e 27% do grupo controle.

Gaston et al. (2017) testou a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária quando tratada com o CBD, os estudos foram feitos em humanos com tratamento de solução oral de CBD de 5 mg/kg/dia aumentada a cada 2 semanas de 5mg/kg até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia. Após 1 ano em tratamento os sintomas que os pacientes mais relataram foram o aumento do humor e diminuição da frequência de crises semanais, indicativo de uma melhora na qualidade de vida.

Nos últimos anos, o interesse pelas descobertas dos mecanismos de ação dos derivados da cannabis para uso medicinal tem gerado muitos experimentos, e sabe-se que o Canabidiol funciona através do sistema endocanabinoide, mas também em outros sistemas fisiológicos, atuando como agonista de 5-HT, antagonista de GPR55, inibição da receptação de adenosina e modulação intracelular de cálcio (KNUPP; WIRRELL, 2018).

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise de várias pesquisas de como o Canabidiol contribui para a melhora das epilepsias refratárias, também permitiu avaliar a sua eficácia utilizando diferentes modelos animais e testes pré-clínicos em humanos, auxiliando e compreendendo os efeitos do CBD.

De modo geral, os resultados desta pesquisa bibliográfica demonstraram que o Canabidiol além de diminuir as crises epiléticas refratárias em resultados significativos, também diminuiu outros tipos de crises epiléticas, como as crises generalizadas, tônico-clônicas e clônicas, potencializando juntamente com os efeitos de outras drogas antiepiléticas.

Os pacientes epiléticos refratários demonstram ter uma melhora na qualidade de vida, principalmente quanto ao humor, depressão, coordenação motora e cognição. Isso se dá devido aos tantos benefícios que o Canabidiol proporciona. Diante disso os objetivos do presente trabalho foram alcançados.

A pesquisa bibliográfica em livros e artigos científicos forneceram dados concretos através de experimentos científicos e resultados significativos por meio de análises estatística, provando os efeitos positivos do CBD sob a epilepsia refratária, testando sua eficácia, segurança e interação com outras drogas antiepilépticas. E também contribuindo para estudos futuros sobre o mecanismo de ação do canabidiol. Pode-se observar que diante dessa tabela de artigos, de forma geral o CBD auxilia no controle de crises epiléticas refratárias. Os experimentos desses autores comprovaram a diminuição da taxa de crises por diferentes vias de administração e em vários modelos de epilepsia, principalmente as refratárias, além de amenizar também outras comorbidades da epilepsia.

O CBD tem sido testado em várias crianças e adultos com epilepsias farmacorresistentes, principalmente nas Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, o estudo de Devinsk et al. (2017) mostrou efeitos positivos na redução da frequência de crises na Síndrome de Dravet, resultados estatisticamente significativos, cerca de 43% dos pacientes do grupo CBD teve 50% ou mais na redução das crises

O CBD além de atuar como um anticonvulsivante, possui vários outros benefícios, pois atua como um neuromodulador em muitos mecanismos fisiológicos diferentes, por exemplo, PATRA et al. (2018) demonstrou que a administração oral crônica de CBD reduziu a gravidade de distúrbios motores e déficits cognitivos. Além disso, CBD também atuou como um ansiolítico e antidepressivo.

Com base nas buscas de referências bibliográficas, existem muitos experimentos em modelos animais, aqui foi selecionado os mais recentes e que mostraram obter resultados positivos contra a epilepsia refratária. Kaplan et al. (2017); Patra et al. (2018); Vilela et al. (2017) e Klein et al. (2017) apresentaram vários testes de modelos animais em indução de crises convulsivas como através de pentilenotetrazol, pilocarpina, eletrochoque máximo, modelo de kindling.

Além do CBD atuar como todos esses benefícios no sistema fisiológico, possui vias comuns de enzimas da família do citocromo P450, por isso há muitas interações com medicamentos antiepiléticos, podendo alterar níveis séricos de drogas antiepiléticas no organismo. O CBD pode alterar o clobazam, pois o CBD inibe a enzima que metaboliza este medicamento, assim como este exemplo, existem outras drogas antiepiléticas que o CBD altera o metabolismo, pacientes no estudo de Thiele et al. (2018) obtiveram alterações séricas quanto ao Valproato e também ao Clobazam.

Apesar do CBD exercer muitos mecanismos fisiológicos e ser benéfico para muitos tipos de epilepsias e outras comorbidades, sua eficácia e segurança ainda não está totalmente clara. Em um ensaio randomizado de segurança do CBD na Síndrome de Dravet por Devinsk et al. (2018) exibiu que após múltiplas dosagens de CBD os eventos adversos que surgiram foram pirexia, sonolência, diminuição do apetite, sedação, vômitos, ataxia e comportamento anormal. Apenas as dosagens de 5, 10, 20 mg/kg/dia mostraram ser toleráveis durante um período de 4 semanas.

6. Conclusão

Vale ressaltar também que o CBD amenizou vários distúrbios relacionados às consequências da epilepsia refratária, dentre eles foram a redução da gravidade de distúrbios motores, déficits cognitivos, melhora no humor, na neuroinflamação e memória. Além disso, a maioria dos eventos adversos presentes em todos os ensaios pré-clínicos relataram ser bem toleráveis.

Sendo assim, o presente estudo bibliográfico apresentou grandes evidências de que as epilepsias refratárias possuem o CBD como um grande meio para amenização dos sintomas clínicos, para tanto, sua eficácia e segurança ainda necessitam de uma maior investigação, mas alguns estudos já demonstraram ser bem toleráveis no controle das crises epiléticas em doses altas com uso prolongado de CBD, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Dado a importância do tema, pelo fato da epilepsia refratária atingir uma população mundial consideravelmente grande, torna-se necessário o desenvolvimento de novos experimentos testando o uso prolongado do CBD, verificando melhor seu mecanismo de ação e sua eficácia e segurança em outros tipos de dosagens. Nesse sentido, este estudo permite um agregado de pesquisas científicas recentes que provam que o CBD possui muitos benefícios à epilepsia refratária, de forma que contribui para impulsionar a continuação de estudos sobre o CBD.

7. Referências Bibliográficas

ANEJA, S.; JAIN, P. Refractory Epilepsy in Children. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 81, n. 10, p. 1063–1072, 2014.

AZAR, N. J.; ABOU-KHALIL, B. W. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. **Seminars in Neurology**, v. 28, n. 3, p. 305–316, 2008.

BLEAKMAN, D.; LODGE, D. Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 10–11, p. 1187–1204, 1998.

BONINI, S. A. et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, n. September, p. 300–315, 2018.

CALDERÓN ROMERO et al. Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors. **Anales de Pediatría**, v. 89, n. 3, p. 176–182, 2018.

CAMFIELD, P. R. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsia**, v. 52, n. SUPPL. 5, p. 3–9, 2011.

CHANDRA, SUMAN, HEMANT LATA, M. A. E. **Classification of Cannabis sativa L.: In relation to agricultural, biotechnological, medical and recreational utilization**. 1. ed. Switzirland: Editora Springer, 2017.

CONNOLLY, M. B. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 43, n. S3, p. S3–S8, 2016.

CUNHA, J. M., CARLINI, E. A., PEREIRA, A. E., RAMOS, O. L., PIMENTEL, C., GAGLIARDI, R., MECOULAM, R. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. **Pharmacology**, 21(3), 175–185, 1980.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791–802, 2014.

DEVINSKY, O. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 2018.

DHIR, A. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. **Current Protocols in Neuroscience**, v. 1, n. SUPPL.58, p. 1–12, 2012.

FISHER, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.

FISHER, R. S. et al. Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: **documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia**. n. 1, p. 1–22, 2017.

FISHER, R. S.; BONNER, A. M. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. **Neurodiagnostic Journal**, v. 58, n. 1, p. 1–10, 2018.

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

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal of the American Chemical Society**, 86(8), 1646–1647, 1964.

GASTON, T. E. et al. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, v. 95, p. 10–17, 2019.

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 6.ed. São Paulo: Editora Atlas S.A., 2008.

GLAUSER, T. A. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. **Epilepsia**, v. 45, n. SUPPL. 5, p. 23–26, 2004.

HAUSMAN-KEDEM, M.; MENASCU, S.; KRAMER, U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. **Brain and Development**, 2018.

HIRSCH, S.; TAM, J. Cannabis: From a Plant That Modulates Feeding Behaviors toward Developing Selective Inhibitors of the Peripheral Endocannabinoid System for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. **Toxins**, v. 11, n. 5, 2019.

JAFARPOUR, S. et al. Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. **Seizure**, 2018.

JONES, N. A. et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure**, v. 21, n. 5, p. 344–352, 2012.

KAPLAN, J. S. et al. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 42, p. 11229–11234, 2017.

KLEIN, B. D. et al. Evaluation of Cannabidiol in Animal Seizure Models by the Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). **Neurochemical Research**, v. 42, n. 7, p. 1939–1948, 2017.

KNUPP, K. G.; WIRRELL, E. C. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. **CNS Drugs**, v. 32, n. 4, p. 335–350, 2018.

KOUTROUMANIDIS, M. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). **Epileptic Disorders**, v. 19, n. 4, p. 385–437, 2017.

KRUK-SLOMKA, M. et al. Endocannabinoid System: the Direct and Indirect Involvement in the Memory and Learning Processes a Short Review. **Molecular Neurobiology**, p. 1–16, 2016.

LOPES, M. W. et al. Time course evaluation of behavioral impairments in the pilocarpine model of epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, v. 55, p. 92–100, 2016.

LUPICA, C. R. et al. Cannabinoids as hippocampal network administrators. **Neuropharmacology**, 2017.

MARCONI, M.; LAKATOS, E. **Fundamentos de metodologia científica**. 5. ed. São Paulo: Editora Atlas S.A., 2003.

MATOS, R. L. A. et al. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. **Revista Virtual de Quimica**, v. 9, n. 2, p. 786–814, 2017.

MCNAMARA, J. O. et al. The kindling model of epilepsy: A review. **Progress in Neurobiology**, v. 15, n. 2, p. 139–159, 1980.

MECHOULAM, R. Cannabis - The Israeli perspective. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 27, n. 3, p. 181–187, 2016.

MECHOULAM, R.; CARLINI, E. A. Toward drugs derived from cannabis. **Naturwissenschaften**, v. 65, n. 4, p. 174–179, 1978.

MICHOULAS, A.; FARRELL, K. Medical Management of Lennox-Gastaut Syndrome. v. 24, n. 5, p. 363–374, 2010.

MOGHADDAM. GLutamatergic Animal Models of Schizophrenia. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, v. 1003, p. 1–7, 2003.

O'CONNELL, B. K.; GLOSS, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. **Epilepsy and Behavior**, v. 70, p. 341–348, 2017.

OHTAHARA, S.; YAMATOOGI, Y. Ohtahara syndrome: With special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. **Epilepsy Research**, v. 70, n. SUPPL.1, p. 58–67, 2006.

PATRA, P. H. et al. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. **Epilepsia**, v. 60, n. 2, p. 303–314, 2018.

PAVONE, P. et al. Benign and severe early-life seizures: A round in the first year of life. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 44, n. 1, p. 1–11, 2018.

PERNONCINI, K. V. USOS TERAPÊUTICOS POTENCIAIS DO CANABIDIOL OBTIDO DA Cannabis sativa. v. 20, p. 101–106, 2014.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.

REDDY, D. S. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 101, n. 2, p. 182–184, 2017.

ROSENBERG, E. C.; PATRA, P. H.; WHALLEY, B. J. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. **Epilepsy and Behavior**, v. 70, p. 319–327, 2017.

RUSSO, E. B. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. **Epilepsy & Behavior**, 2016.

SAMPSON, D. W. A. **Medical Pharmacology & Therapeutics**. 5. ed. Elsevier, 2018.

SANKARANENI, R.; LACHHWANI, D. Antiepileptic Drugs—A Review. **Pediatric Annals**, v. 44, n. 2, p. e36–e42, 2015.

SHIN, L. M.; RAUCH, S. L.; PITMAN, R. K. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1071, p. 67–79, 2006.

SUELI RIZZUTI, ALZIRA NOBUKO NISHIYAMA, MAURO MUSKAT, C. J. R. D. C. **ARTIGO Epilepsias** – Tratamentos Alternativos. v. 7, n. 1, p. 32–38, 1999.

THIELE, E. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, 2018.

VAJDA, F. J. E.; EADIE, M. J. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. **Epileptic Disorders**, v. 16, n. 4, p. 395–408, 2014. doi: 10.1684/epd.2014.0704.

VIDAURRE, J.; GEDELA, S.; YAROSZ, S. Antiepileptic Drugs and Liver Disease. **Pediatric Neurology**, v. 77, p. 23–36, 2017.

VILELA, L. R. et al. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. **Epilepsy and Behavior**, v. 75, p. 29–35, 2017.

WEBER, Y. G.; LERCHE, H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 50, n. 9, p. 648–654, 2008.

XUE, J. et al. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 220–226, 2017.

ZIOBRO, J. et al. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 20, n. 12, 2018.