

Artigo

O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia**Matos, R. L. A.; Spinola, L. A.; Barboza, L. L.; Garcia, D. R.; França, T. C. C.;
Affonso, R. S.****Rev. Virtual Quim.*, 2017, 9 (2), 786-814. Data de publicação na Web: 6 de março de 2017<http://rvq.sbg.org.br>**The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy**

Abstract: The aim of this study is to gather bibliographic data describing the therapeutic profile of cannabidiol (CBD), the main non-psychoactive component of the plant *Cannabis sativa* (marijuana) in the treatment of mental disorders, particularly in refractory epilepsy. The information collected for the composition of this research come from articles, magazines and books dated in the period 1940-2015, with the database SciELO, PubMed, Google Scholar and the Brazilian Association of Epilepsy. Several clinical studies have shown the beneficial effects of CBD against seizures, with total or partial improvement in most of the patients analyzed. In addition, the use of cannabinoid did not show relevant adverse and toxic effects, and its use for a long time does not produce tolerance, nor any sign of addiction or withdrawal. However, important data such as the description of the chemical profile of the drug and the detailed definition of pharmacokinetics are still scarce in the literature, which has prevented the development of new medicines containing the CBD. It can be concluded that CBD is a promising alternative to epileptic patients who do not respond to the treatments available, since it can prevent the occurrence of brain damage and consequently modify the natural history of the disease.

Keywords: *Cannabis sativa*; Cannabinoids; Cannabidiol; Epilepsy; Anticonvulsant effects.

Resumo

O objetivo deste estudo consiste em reunir dados bibliográficos que descrevam o perfil terapêutico do canabidiol (CBD), o principal componente não psicoativo da planta *Cannabis sativa* (maconha), no tratamento dos transtornos psíquicos, em especial nas epilepsias refratárias. As informações coletadas para composição desta pesquisa provêm de artigos, revistas e livros datados no período de 1940 a 2015, tendo como base de dados SciELO, PubMed, Google Acadêmico e Associação Brasileira de Epilepsia. Diversos estudos clínicos evidenciam os efeitos benéficos do CBD contra crises convulsivas, apresentando melhora total ou parcial na maioria dos pacientes analisados. Além disso, a utilização do canabinoide não manifestou relevantes efeitos adversos e tóxicos, e seu uso por tempo prolongado não produz tolerância, nem qualquer sinal de dependência ou abstinência. Entretanto, dados importantes como a descrição do perfil químico da droga e a definição minuciosa da farmacocinética ainda são escassos na literatura, o que tem impedido o desenvolvimento de novos medicamentos contendo o CBD. É possível concluir que o CBD representa uma alternativa promissora para pacientes epiléticos que não apresentam resposta aos tratamentos disponíveis, uma vez que ele pode impedir a ocorrência de danos cerebrais e consequentemente modificar a história natural da doença.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Canabinoides; Canabidiol; Epilepsia; Efeitos anticonvulsivantes.

* Faculdade Anhanguera de Brasília, Departamento de Farmácia, Águas Claras, CEP 71950-550, Brasília-DF, Brasil.

✉ raphael.affonso100@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20170049](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170049)

O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia

Rafaella L. A. Matos,^a Luciene Angélica Spinola,^a Larissa L. Barboza,^b
Danielle R. Garcia,^d Tanos C. C. França,^d Raphael S. Affonso^{a,c,d,*}

^a Faculdade Anhanguera de Brasília, Curso de Farmácia, CEP 71950-550, Brasília-DF, Brasil.

^b Universidade de Brasília, Departamento de Botânica, CEP 70910-900, Brasília-DF, Brasil.

^c Faculdade LS, Curso de Farmácia, CEP 72020-111, Brasília-DF, Brasil.

^d Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Divisão de Ensino e Pesquisa, CEP 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* raphael.affonso100@gmail.com

Recebido em 9 de dezembro de 2016. Aceito para publicação em 23 de dezembro de 2017

1. Introdução

2. A Planta *Cannabis sativa*

3. Os Canabinoides

3.1. Delta 9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC)

3.2. Canabidiol (CBD)

4. O Sistema Endocanabinoide

4.1. Mecanismo de Ação do Canabidiol

4.2. O Canabidiol no Brasil

5. O Canabidiol e a Epilepsia

6. Conclusões

1. Introdução

A planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida no Brasil pelo nome de maconha, vem sendo aplicada para fins medicinais há milhares de anos.¹ Indicações do uso da planta na China datam de 2.700 a. C. para tratamento de diversas condições médicas como constipação intestinal, dores, malária, expectorção, epilepsia, tuberculose, entre outras.²

Na Índia, há registros do uso da planta desde antes de 1.000 a. C., administrada como hipnótico e ansiolítico no tratamento de ansiedade, manias e histeria.³ Já no início do século XX, extratos de *Cannabis* eram comercializados na Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos, para o tratamento de distúrbios mentais, especialmente como hipnóticos e sedativos.^{4,5}

Após a terceira década do século XX, houve uma redução no uso da *Cannabis sativa* para fins médicos, causado

principalmente pelo limitado conhecimento de seus princípios ativos, ainda não isolados na época.¹ Adicionalmente, novas substâncias foram descobertas e utilizadas como hipnóticos e sedativos (hidrato de cloral, barbitúricos e paraldeído)⁶. As restrições legais impostas ao uso da planta associadas aos fatos abordados anteriormente limitam ainda mais a aplicação medicinal da *Cannabis*.⁷

Na década de 1960, o grupo do professor Raphael Mechoulam, natural de Israel, isolou os principais componentes da *Cannabis sativa* e identificou suas respectivas estruturas químicas.⁸ Inicialmente, o composto que recebeu a maior atenção dos pesquisadores foi o delta 9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), por ser responsável pelos efeitos psicoativos da planta.⁹ Além do Δ^9 -THC, outros componentes da planta podem influenciar sua atividade farmacológica.¹⁰ Um deles é o canabidiol (CBD), o principal composto não psicotrópico da *Cannabis sativa*, que constitui até 40% dos extratos da planta.¹¹

Estudos confirmam a capacidade do CBD de antagonizar os efeitos psicomiméticos do Δ^9 -THC, levantando a hipótese de que o mesmo pode apresentar propriedade ansiolítica, bem como um perfil antipsicótico.¹² Um conjunto progressivo de evidências obtidas em estudos tanto em humanos quanto em modelos animais, confirmam o potencial terapêutico do CBD no tratamento dos sintomas de transtornos psiquiátricos como a depressão, a ansiedade e as psicoses.¹³⁻¹⁶

As propriedades anticonvulsivantes do CBD são conhecidas pela ciência ocidental desde 1843.¹⁸ Alguns ensaios clínicos em 1980 demonstraram a atividade antiepilética da substância em pacientes com epilepsia refratária, apresentando apenas a sonolência como efeito adverso.¹⁷ Porém, o obstáculo imposto pela proibição do uso medicinal da *Cannabis sativa* prejudicou profundamente o avanço científico e a exploração dessas

propriedades.¹⁸ Apesar disso, aumenta o número de casos bem sucedidos do uso sem orientação médica do CBD para o tratamento de síndromes caracterizadas por epilepsia e autismo regressivo.¹⁸ Logo, o maior desafio recente da ciência médica implica no processo de adaptação social à ideia inovadora da existência de um componente fitocanabinoide comprovadamente eficaz no tratamento de transtornos psíquicos.¹⁹

A presente revisão bibliográfica foi desenvolvida com o objetivo de discutir as recentes evidências que têm sido manifestadas com relação ao potencial terapêutico do CBD na redução, e até extinção, dos efeitos causados por distúrbios neurológicos, em particular a epilepsia.

2. A Planta *Cannabis sativa*

A *Cannabis* consiste em um arbusto originário da Ásia, pertencente à família das Cannabaceae, cujas espécies mais conhecidas são *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*,²⁰ que se distinguem principalmente pelo modo de crescimento, características morfológicas e quantidade de princípios ativos.²¹ Entretanto, a espécie predominante no Brasil é a *Cannabis sativa* (Figura 1), pois a mesma possui melhor desenvolvimento em climas temperados e tropicais.²²

A *Cannabis sativa* é uma planta anual e dioica, com altura de um a cinco metros (quando cultivada em circunstâncias favoráveis), cuja espécie masculina difere da feminina por apresentar um porte maior, ramos mais finos e folhas mais longamente lanceoladas. Por outro lado, nas plantas fêmeas encontra-se a maior porcentagem de compostos psicoativos (entre 10 a 20%).²² A concentração desses compostos está ligada a fatores genéticos e ambientais, porém, outras condições podem causar variações no conteúdo psicotrópico da planta.²⁴

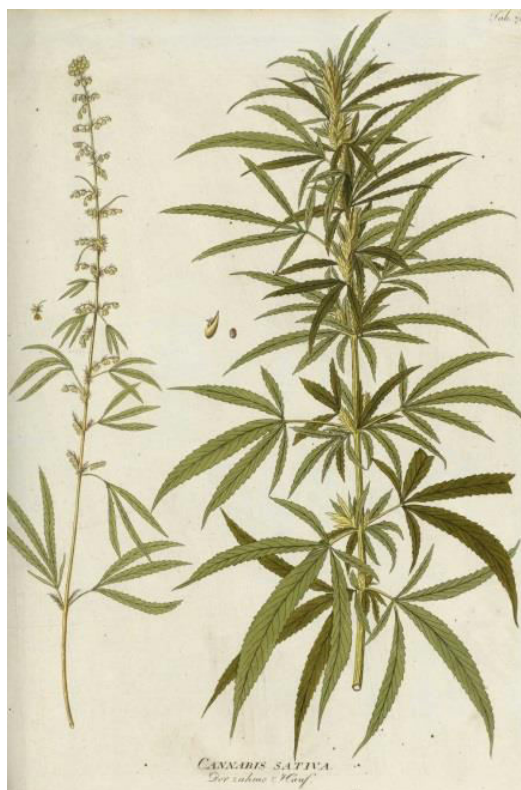


Figura 1. A planta *Cannabis sativa*²³

O caule da *Cannabis sativa* (Figura 2) apresenta-se ereto com ramificações na base e possui fibras industrialmente importantes (conhecidas como “cânhamo”). As folhas pecioladas têm segmentos lanceolados serrados na margem e as flores são unissexuais e indistintas, com pelos granulados que produzem uma resina nas plantas fêmeas, a qual possui propriedade entorpecente, semelhante às produzidas pelo

ópio.²² O ciclo vegetativo da planta é de três a quatro meses,²⁵ porém fatores ecológicos podem interferir no seu desenvolvimento, especialmente a fertilidade do terreno, a temperatura, a latitude e particularidades como fatores genéticos. A produção mais abundante da resina é observada em regiões quentes ou temperadas, de solo fértil e úmido.²⁶

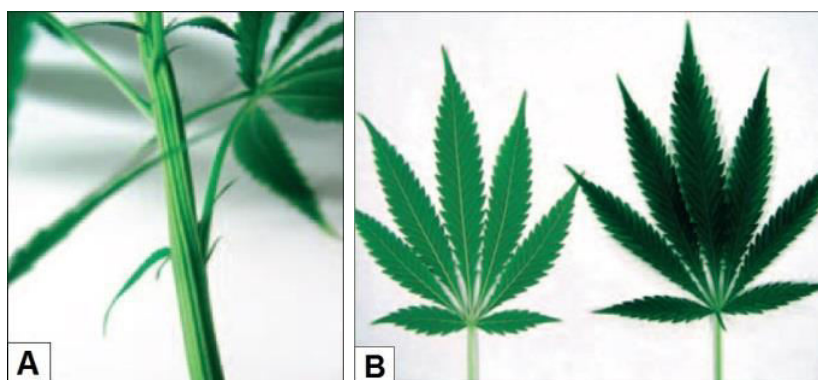


Figura 2. (A) Caule e (B) folhas da *Cannabis sativa*²⁷

Conhecida como “haxixe”, a resina da maconha contém aproximadamente 400 compostos químicos, dentre os quais estão incluídos os canabinoides, componentes responsáveis pelos efeitos psicoativos e farmacológicos da planta.^{21,28} Somente a fêmea produz a resina ativa, porém as duas espécies de *Cannabis* fornecem, aproximadamente, a mesma quantidade de canabinoides.²⁹ A principal substância produzida pela maconha (Δ^9 -THC) é excretada através da resina como estrutura de defesa contra a desidratação e ação herbicida.³⁰

O processo de extração da resina consiste em destilação por vapor da planta, onde os óleos essenciais são desagregados, seguida de uma extração alcoólica e uma nova destilação, para eliminar o excesso de álcool utilizado como solvente. O resíduo final é neutralizado com uma solução aquosa alcalina para a obtenção da resina que é insolúvel em água e solúvel em álcool. Devido às características lipofílicas, os solventes ideais para a extração dos compostos da planta são o éter de petróleo e o clorofórmio, por serem solventes apolares.²⁶

A *Cannabis sativa* é aplicada há séculos em rituais religiosos, na alimentação e em práticas medicinais.³¹ Atualmente, o uso recreativo (droga fumada) ultrapassa 160 milhões de pessoas no mundo e o número de indivíduos incluídos nos critérios para dependência química ultrapassa a quantidade de dependentes para qualquer outra droga ilícita.³² Além disso, a inalação da fumaça da maconha pode gerar efeitos vegetativos (fadiga, taquicardia e diminuição da libido) e psicotrópicos.³³

O abuso no consumo da *Cannabis* tem crescido consideravelmente durante os últimos anos, principalmente entre adolescentes.³⁰ A prevalência de uso da *Cannabis* é vencida somente pelo consumo do álcool e do cigarro, fato que faz com que

ela seja a droga ilícita mais utilizada no mundo.³⁴ O provável motivo para isso é o fato da maconha ser considerada uma “droga leve” e erroneamente reputada por não desencadear maiores consequências para a saúde humana, quando equiparada com outras drogas ilícitas. No entanto, em doses consideravelmente baixas, a droga apresenta efeito tanto eufórico quanto depressor. Já em doses altas, pode provocar alucinação, paranoia e até estado de pânico, dependendo do organismo do usuário.³⁰

Embora os compostos da planta produzam efeitos sobre uma determinada quantidade de órgãos, dentre os quais estão incluídos o sistema imunológico e reprodutivo, os principais efeitos terapêuticos verificados estão relacionados ao sistema nervoso central. Em seres humanos, esses efeitos correspondem à: analgesia,³⁵⁻³⁷ alteração de humor, estímulo do apetite em indivíduos tratados com quimioterapia (pacientes portadores de HIV e câncer),³⁸ efeito antiemético,³⁹ alterações nas atividades psicomotoras, na percepção, na cognição, na memória, bem como controle da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla,⁴⁰ efeito benéfico sobre o glaucoma,⁴¹ propriedade broncodilatadora,⁴² anticonvulsivante,^{17,43} entre outros. Por conseguinte, a utilização dos derivados da *Cannabis* para finalidades terapêuticas tornou-se o foco de diversas pesquisas científicas.¹⁵

3. Os Canabinoides

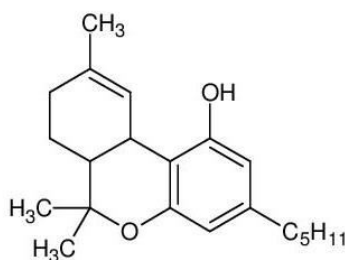
Mais de 100 compostos originados da *Cannabis sativa* foram observados na resina da planta (Tabela 1), sendo que aproximadamente 60 deles correspondem aos componentes canabinoides.^{44,45} O principal canabinoide da planta é o componente psicoativo Δ^9 -THC.⁴⁶

Tabela 1. Classes de compostos encontrados na planta *Cannabis sativa*⁴⁷

Classe	Número de compostos encontrados na planta	Classe	Número de compostos encontrados na planta
Canabinoides	61	Cetonas simples	13
Canabigerol (CBG)	06	Ácidos simples	20
Canabicromeno (CBC)	04	Ácidos graxos	12
Canabidiol (CBD)	07	Ésteres e lactonas simples	13
Δ^9 -THC	09	Esteroides	11
Δ^8 -THC	02	Açúcares e análogos	34
Canabiciolol (CBL)	03	Monossacarídeos	13
Canabielsoin (CBE)	03	Dissacarídeos	02
Canabinol (CBN)	06	Polissacarídeos	05
Canabinodiol (CBND)	02	Ciclitóis	12
Canabitriol (CBT)	06	Amino-açúcares	02
Outros canabinoides	13	Terpenos	103
Compostos Nitrogenados	20	Monoterpenos	58
Bases quartenárias	05	Sesquiterpenos	38
Amidas	01	Diterpenos	01
Aminas	12	Triterpenos	02
Alcaloides espermidinas	02	Mistura de terpenoide	04
Aminoácidos	18	Fenois não-canabinoides	16
Proteínas, glicoproteínas e enzimas	09	Glicosídeos Flavonoide	19
Hidrocarbonetos	50	Vitaminas	01
Álcoois simples	07	Pigmentos	02
Aldeídos simples	12	Total	421

O isolamento do CBD e do canabinol na década de 40 forneceu a estrutura geral do princípio ativo da *Cannabis* (Figura 3), porém nenhuma dessas substâncias apresentou atividade maior que o Δ^9 -THC. O termo “canabinoide” é atribuído ao composto com 21 átomos de carbono pertencente à planta e abrange seus produtos de transformação e análogos relacionados.^{2,48}

O ato de fumar a *Cannabis* promove a agregação dos canabinoides ao fluxo sanguíneo através das paredes dos pulmões e do sistema cardiovascular e os encaminha diretamente para o cérebro, proporcionando assim, um ágil e eficiente sistema de distribuição de Δ^9 -THC, além de intensificar o risco de desenvolver câncer de pulmão.⁴⁹

**Figura 3.** Estrutura típica de um canabinoide

3.1. Delta 9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC)

O Δ^9 -THC (Figura 4) é o canabinoide responsável por desencadear efeitos psicóticos em indivíduos vulneráveis, que estão relacionados ao aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-

frontal medial.⁵⁰ Autores sugerem a utilização do Δ^9 -THC para estimular o apetite e manter o peso, principalmente de pacientes de câncer e portadores de HIV, bem como para atenuar náuseas e vômitos decorrentes do tratamento com quimioterapia, além de atuar como analgésico de uso oral.^{49,51}

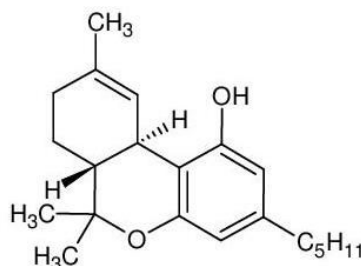


Figura 4. Estrutura química do Δ^9 -THC

Entretanto, o uso terapêutico do Δ^9 -THC se tornou limitado pela existência de efeitos adversos severos. De acordo com estudos em animais, o Δ^9 -THC possui capacidade de destruir células imunitárias e tecidos do corpo que auxiliam na proteção contra doenças.⁵¹ Outros efeitos de alta relevância são manifestados em nível do sistema nervoso central que incluem: alterações perceptivas, disforia, alucinações, anormalidades no pensamento, transtornos de personalidade e sonolência.⁵²

3.2. Canabidiol (CBD)

Além do Δ^9 -THC, o CBD possui alto grau de importância por consistir o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, presente em até 40% dos extratos da

planta.^{11,53} Esses dois compostos funcionam como antagonistas altamente competitivos. Enquanto o Δ^9 -THC atua gerando um estado de euforia, o CBD atua bloqueando e inibindo o senso de humor.⁵⁴

O isolamento do CBD ocorreu em 1940,² porém, somente em 1963 sua estrutura química (Figura 5) foi elucidada pelo professor israelense Raphael Mechoulam e colaboradores.⁵⁵ No entanto, nas últimas décadas, o CBD tornou-se alvo de vários estudos experimentais, revelando um amplo espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas e câncer, efeitos sobre os distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, bem como no tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer.^{46,56}

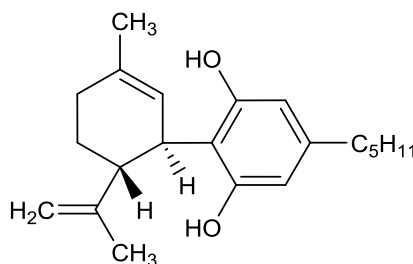


Figura 5. Estrutura química do CBD

Algumas disfunções neurológicas concernentes a quadros patológicos importantes parecem estar ligadas ao sistema colinérgico central. Os receptores colinérgicos nicotínicos possuem a capacidade de controlar a eficácia da transmissão sináptica, pois atuam como mediadores da neurotransmissão excitatória rápida, bem como reguladores da liberação e ativação de neurotransmissores nos terminais pré e pós-sinápticos.⁵⁷ O uso concomitante de antagonistas nicotínicos e de receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) tem amenizado crises epiléticas induzidas em modelos animais, o que indica uma forte relação entre os sistemas de neurotransmissão colinérgico e de NMDA na atividade excitatória do sistema nervoso central.⁵⁸

A participação dos receptores nicotínicos na formação da memória e do aprendizado revela seu envolvimento na fisiopatologia e nos processos inflamatórios típicos da doença de Alzheimer.⁵⁷ Alguns dos mecanismos patológicos envolvidos parecem estar relacionados à alterações na quantidade de receptores colinérgicos muscarínicos disposta em várias regiões do cérebro e na sinalização intracelular fornecida por esses receptores, bem como à influência de elevadas concentrações do inibidor endógeno de baixo peso molecular (IEBP), uma proteína que age como antagonista endógeno aos receptores muscarínicos e supostamente está ligada aos sintomas clínicos observados na doença.⁵⁹

Algumas alterações neurológicas observadas em pacientes acometidos pela doença de Parkinson podem ter envolvimento com a eficiência da atividade colaborativa entre receptores nicotínicos e receptores dopaminérgicos na região mesoestriatal.^{4,60} Os receptores colinérgicos nicotínicos também podem estar ligados à fisiologia patológica da esquizofrenia, devido à grande quantidade de esquizofrênicos fumantes (90%).^{5,61} Elevados níveis de anticorpos anti-RCN (receptores colinérgicos nicotínicos) foram verificados em pacientes

esquizofrênicos, o que poderia cooperar para a diminuição na quantidade de receptores. A prevalência do tabagismo pode ser uma tentativa de reparar a deficiência na neurotransmissão de receptores nicotínicos desses pacientes e auxiliar na redução dos distúrbios cognitivos e déficit de atenção.⁵⁹⁻⁶³

A capacidade do CBD de reduzir a ansiedade e inibir os efeitos causados pelas psicoses foi descoberta através de estudos com voluntários sadios, utilizando 1 mg/kg de CBD por via oral acompanhado por uma dose elevada de 0,5 mg/kg do Δ^9 -THC. Os resultados comprovaram a redução significativa da ansiedade e dos sintomas psicóticos desencadeados pelo Δ^9 -THC.¹⁴ Além disso, observou-se que o CBD não modificou os níveis plasmáticos do Δ^9 -THC, sugerindo, assim, um efeito ansiolítico e antipsicótico próprio do CBD.⁷

Um ensaio clínico comparando o CBD com o antipsicótico atípico Clozapina, medicamento desprovido dos efeitos parkinsonianos comumente apresentados pelos antipsicóticos típicos, corroborado por relatos de casos de indivíduos esquizofrênicos tratados com o canabinoide, demonstrou o potencial antipsicótico do CBD como alternativa terapêutica segura e bem tolerada para a esquizofrenia.⁶²

Do ponto de vista ético, as pesquisas clínicas desenvolvidas até o presente momento com número limitado de pacientes, mas sem manifestações de efeitos tóxicos procedidos da aplicação do CBD, são consideradas evidências aceitáveis.⁷

Contudo, a necessidade de conclusão de todas as fases do estudo clínico para tornar patente o potencial terapêutico do CBD é imprescindível. Além do mais, há uma grande dificuldade em definir a faixa terapêutica ideal para cada transtorno, pois os efeitos do CBD apresentam-se bifásicos, ou seja, diversos efeitos dependendo das doses administradas, o que aumenta ainda mais a necessidade da execução de estudos mais aprofundados e detalhados das ações distintas do CBD.⁷

O único medicamento comercializado contendo o CBD atualmente é o spray bucal Sativex® da Bayer (Figura 6), composto por 50% de Δ^9 -THC e 50% de CBD. Ele é indicado como analgésico para pacientes adultos,

portadores de câncer em estágios avançados, para o tratamento de dor neuropática e espasmos em pacientes com esclerose múltipla.^{63,64}



Figura 6. Spray oral Sativex® contendo extratos de Cannabis ricos em Δ^9 -THC e CBD⁶⁵

4. O Sistema Endocanabinoide

O mecanismo de ação dos canabinoides foi elucidado com a descoberta de dois receptores endocanabinoides denominados CB1 (receptor canabinoide tipo 1) e CB2 (receptor canabinoide tipo 2),⁶⁶ corroborada pelo isolamento dos dois ligantes endógenos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e N-araquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida).⁹ Os efeitos farmacológicos dos canabinoides são provenientes da interação dos mesmos com os receptores endocanabinoides.⁴

Os receptores CB1 são amplamente distribuídos no organismo e encontrados sobretudo pré-sinápticamente no sistema nervoso central^{67,68} em áreas ligadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides.⁶⁹⁻⁷¹

Os receptores CB2 localizam-se principalmente no sistema imunológico e em

áreas específicas do sistema nervoso central, como a microglia e na região pós-sináptica.⁷¹ Podem estar associados à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, atenuando a inflamação e alguns tipos de dor.⁶⁹ Estudos sugerem que o receptor CB2 também pode ser encontrado em células neurais envolvidas com a percepção/modulação da dor.^{72,73} Em modelos animais experimentais, foi relatado que o agonismo seletivo desses receptores desempenhou papel antinociceptivo.⁷⁴⁻⁷⁷

Os receptores CB1 e CB2 estão acoplados a proteína G inibitória que, quando ativada, promove o bloqueio da enzima adenilatociclase, provocando a redução dos níveis de AMP cíclico e a inibição de canais de cálcio.⁷⁸ A ativação dos receptores CB1 bloqueia a liberação de outros neurotransmissores, inibitórios ou excitatórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato.¹³ Há uma evidência preliminar que sugere a existência de outros tipos de receptores de canabinoides.⁴

Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são denominados endocanabinoides e desempenham papel importante na modulação de neurotransmissão, especialmente como transmissores retrógrados na maioria dos processos fisiológicos, incluindo a dor, a cognição, a regulação do sistema endócrino, da função metabólica, resposta emocional e processos motivacionais.⁷⁹ Os principais agonistas endógenos dos receptores endocanabinoides são os derivados do ácido araquidônico, constituídos de natureza lipídica assim como os canabinoides presentes na *Cannabis sativa*.⁸⁰

Os endocanabinoides não são sintetizados nas terminações pré-sinápticas ou armazenados em vesículas como os neurotransmissores clássicos.^{81,82} Sua produção ocorre no corpo e dendritos dos neurônios em resposta ao influxo de cálcio⁸³ induzido por glutamato ou GABA, que promove a ativação de fosfolipases que convertem os fosfolipídios em endocanabinoides.⁸⁴ São liberados instantaneamente após atividade sináptica excitatória e ativam consecutivamente os receptores endocanabinoides pré-sinápticos. Por conseguinte, a adenilatociclase é inibida e os canais de potássio são abertos, promovendo assim, a redução da transmissão

dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, levando à diminuição da liberação de neurotransmissores.⁸⁵

Os endocanabinoides interferem na transferência das informações dos terminais pré e pós-sinápticos como mensageiros sinápticos retrógrados, atuando como neurotransmissores atípicos em contraposição aos neurotransmissores clássicos.^{78,80} A ação é finalizada com a captação dos endocanabinoides nos terminais pré-sinápticos,⁸³ como esquematizado na Figura 7.

A ativação dos receptores endocanabinoides promove a alteração de vários neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, a dopamina, o GABA, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e opioides endógenos, em condições fisiológicas normais.⁸⁶

A descoberta do sistema endocanabinoide forneceu novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador que pode proporcionar melhores opções de tratamento para uma grande variedade de distúrbios neurológicos,⁸⁷⁻⁸⁹ por participar de diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos.⁹

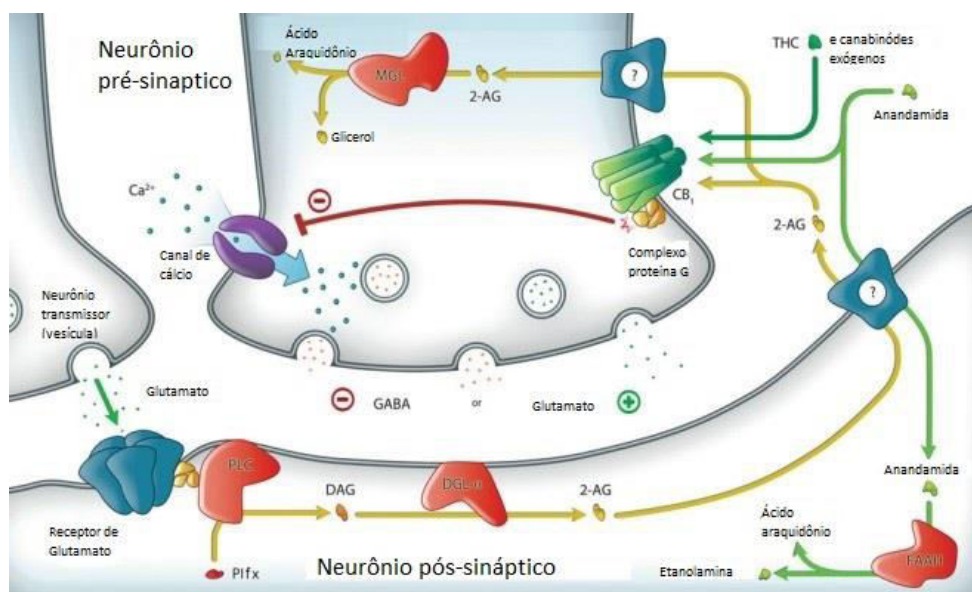


Figura 7. Esquema representativo do sistema endocanabinoide⁸⁴

A neuromodulação abrange apenas um aspecto dos mecanismos que determinam as propriedades terapêuticas dos canabinoides. No entanto, como ainda não corresponde ao foco de muitas pesquisas clínicas, poucas informações confiáveis podem ser absorvidas sobre o mecanismo de ação mais plenamente compreendido.^{89,90}

4.1. Mecanismo de Ação do Canabidiol

Tanto a anandamida quanto o Δ^9 -THC são agonistas parciais do receptor CB1, ou seja, induzem uma resposta mais fraca do que o agonista total.^{87,91} Em contraste, o CBD apresenta baixa afinidade pelo CB1, atuando como agonista inverso no receptor CB2.⁹²

Embora o mecanismo de ação do CBD não esteja completamente esclarecido, é provável que ele interaja com receptores específicos, tal como o Δ^9 -THC. O CBD possui a habilidade de facilitar a sinalização dos endocannabinoides por intermédio do bloqueio da recaptação ou hidrólise enzimática da anandamida. Todavia, apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2.⁹³ Porém, sugere-se que a capacidade do CBD de ampliar a biodisponibilidade da anandamida esteja relacionada com sua ação antipsicótica.⁹⁴

Além disso, o CBD apresenta caráter agonístico nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT1A, envolvidos na modulação da ansiedade e da depressão,^{68,95} o que parece justificar suas propriedades ansiolíticas.^{15,96} Entretanto, os efeitos antieméticos manifestados pelo CBD, provavelmente estão relacionados com a habilidade do canabinoide em modular a transmissão serotoninérgica.⁹⁷

O CBD é capaz de ativar os receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1),⁹⁸ canais iônicos que integram vários estímulos nociceptivos, incluindo a dor e reflexos protetores,⁹⁹ o que representa implicações importantes na elucidação dos efeitos do CBD no alívio da dor e como anti-inflamatório.⁹⁰ No sistema nervoso central, o TRPV1 localiza-se nos

terminais pós-sinápticos e é ativado pela anandamida.¹⁰⁰

As propriedades anti-inflamatórias do CBD também podem ser explicadas pela inibição da isoforma induzível da óxido nítrico-sintase (iNOS) e da interleucina 1 β (IL-1 β). Apesar do reconhecido potencial farmacológico, o local preciso em que o CBD exerce seus efeitos neuroinflamatórios ainda não chegou a ser inteiramente esclarecido.¹⁰¹

Recentes estudos apontam as propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas do CBD, bem como uma ação inibitória na migração de células cancerosas, interferindo também na adesão e invasão destas células, sendo esses efeitos úteis para o tratamento de diversos tipos de câncer.⁹² Em 2006, Ligresti e colaboradores elucidaram o efeito inibitório do CBD sobre o processo de metástase e sobre o crescimento de diferentes linhas de células de tumor da mama (MCF-7, MDA – MB – 231), apresentando-se menor em células normais. Os resultados dos experimentos indicaram a capacidade do CBD de incitar a apoptose por várias vias, incluindo a ativação direta ou indireta de receptores CB2 e TRPV1, sendo essas vias representantes das células MDA – MB – 231.⁵²

O CBD parece impedir a metástase por regular a expressão da proteína Id-1 que age inibindo fatores básicos de transcrição que controlam a diferenciação celular, desenvolvimento e carcinogênese, e está associada a um fenótipo proliferativo. O aumento dessa proteína induz a propagação e invasão de células carcinogênicas.¹⁰²

Tanto o CBD quanto o Δ^9 -THC apresentam propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, e atuam inibindo a excitotoxicidade mediada por NMDA (N-metil-D-aspartato) em situações de trauma causado por lesão da cabeça, acidente vascular cerebral (AVC) e doenças neurodegenerativas.¹⁰³

Um aspecto positivo da aplicação terapêutica do CBD é a ausência de efeitos adversos e tóxicos em diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da administração do CBD em

ampla faixa de concentrações.¹² Além disso, a administração aguda de CBD, por diversas vias, não produziu efeitos tóxicos significativos em humanos; e a administração crônica por um mês em voluntários saudáveis (doses diárias entre 10 a 400 mg), não provocou nenhuma alteração em exames neurológicos, psiquiátricos ou clínicos.¹⁷

Apesar do relato da existência de efeitos adversos menores em alguns estudos, como exemplo a inibição do metabolismo hepático da droga, em visão geral, os dados clínicos disponíveis sugerem que há segurança na administração do CBD em uma ampla faixa de dosagem, em conformidade com os resultados de ensaios clínicos com modelos animais.¹⁰⁴

4.2. O Canabidiol no Brasil

Autorizar o uso medicinal dos derivados da *Cannabis sativa* se tornou um desafio, mesmo com a comprovada ação terapêutica dos mesmos, em especial, do CBD. O grande receio das autoridades quanto à liberação da aplicação medicamentosa dos canabinoides consiste na promoção de uma ocasião favorável para os usuários da forma recreativa da droga.¹⁰⁵

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso medicinal do CBD por importação para casos específicos, porém, exigindo-se prescrição, laudos médicos e termo de responsabilidade.¹⁰⁶ Apesar do CBD ainda não ter registro na ANVISA, seu uso pode ser liberado por meio do chamado uso compassivo, caracterizado pela prescrição de uma substância destinada a pacientes com doenças graves e sem alternativa de tratamento com produtos já registrados.¹⁰⁷

A Resolução nº 2.113, de 30 de Outubro de 2014, regulamenta o uso compassivo do CBD como terapêutica médica, restrita para o

tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais. Porém, a prescrição compassiva limita-se aos profissionais especializados em neurologia, neurocirurgia e psiquiatria devendo estes, ser previamente cadastrados no Conselho Regional de Medicina (CRM) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Para desfrutar do benefício, os pacientes submetidos ao tratamento deverão ser cadastrados no Sistema CRM/CFM para a realização do monitoramento da segurança e efeitos adversos.¹⁰⁸

Além disso, a Resolução aponta a necessidade da continuidade de estudos bem conduzidos metodologicamente, pois, até o presente momento, a ação terapêutica do CBD em crianças e adolescentes com epilepsia refratária é evidenciada por um reduzido número de estudos, sem resultados conclusivos quanto à sua segurança e eficácia sustentada.¹⁰⁸

De acordo com o Artigo 4º da Resolução, é proibido ao médico prescrever o uso medicinal da *Cannabis in natura*, bem como quaisquer outros derivados que não o CBD.¹⁰³ Porquanto, segundo a Academia Brasileira de Neurologia (ABN), o uso recreativo da *Cannabis* para epilepsia é totalmente contraindicado.¹⁰⁹

O CBD é encontrado disponível para importação em tubos contendo a forma concentrada do óleo de cânhamo (Figura 8). Este deve ser administrado em combinação com as medicações utilizadas pelo paciente anteriormente. O tratamento pode iniciar com doses de 2,5 mg/kg/dia de CBD, por via oral, divididas em duas doses diárias. A dose pode aumentar em 5 mg/kg/dia a cada sete dias, até a dose máxima de 25 mg/kg/dia, em duas doses ao longo de, no mínimo, cinco semanas a partir do início do tratamento, a fim de estabelecer a dose ideal com garantia de segurança e tolerabilidade.¹⁰⁸



Figura 8. Hemp Oil (Óleo de Cânhamo): composto rico em CBD¹⁰⁷

A grande preocupação do Conselho Federal de Medicina e o real motivo para as atuais restrições impostas ao tratamento com o CBD consistem na incerteza quanto ao surgimento de complicações de diferentes naturezas, bem como efeitos adversos ainda não relatados ou reações alérgicas inesperadas. Logo, o CBD ainda não é registrado como medicamento e seu uso limita-se em caráter compassivo, devido ao esgotamento de alternativas terapêuticas medicamentosas.¹⁰⁸

5. O Canabidiol e a Epilepsia

“Epilepsia” é o conceito aplicado a uma disfunção cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas¹¹⁰ que, por sua vez, constituem modificações temporárias do comportamento causadas pelo disparo desordenado, sincrônico e rítmico de vários neurônios. Tais modificações ocorrem devido a alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hipersincronismo da atividade neuronal, manifestando-se de diversas formas distintas, dependendo dos substratos neuronais envolvidos.¹¹¹

A definição de epilepsia é determinada

pela ocorrência de, pelo menos, uma manifestação convulsiva, indicando a predisposição cerebral permanente para gerar crises epiléticas. Pacientes com epilepsia expressam condições neurobiológica, cognitiva e social alteradas, podendo sofrer estigmas, exclusão, restrição, superproteção e isolamento, além de consequências psicológicas para si mesmos e para a família.¹¹²

Aproximadamente 1% da população mundial é acometida pela epilepsia.¹¹³ A constante ocorrência de crises epiléticas pode prejudicar gravemente a qualidade de vida do indivíduo¹¹⁴ causando danos cerebrais, especialmente no período de desenvolvimento.¹¹⁵ Portanto, o tratamento da epilepsia visando o controle das crises convulsivas é extremamente importante, pois, quando não tratada de maneira adequada, a repetição das crises poderá ocorrer em intervalos cada vez mais curtos.¹¹⁶

Os medicamentos anticonvulsivantes disponíveis atualmente não são capazes de promover a cura da doença, porém, são apropriados para controlar a repetição das crises convulsivas.¹¹⁶

Sob o enfoque histórico, os medicamentos anticonvulsivantes podem ser divididos em três gerações. A primeira geração é constituída pelos fármacos introduzidos

entre 1857 e 1958 dos quais o brometo de potássio e o fenobarbital estão inseridos, além de algumas moléculas provenientes da estrutura dos barbitúricos, como a fenitoína, a primidona, a trimetadona e a etosuximida. A segunda geração corresponde aos medicamentos comercializados entre 1960 e 1975, quimicamente distintos dos barbitúricos, como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos. A terceira geração abrange os compostos caracterizados pelo “desenvolvimento racional”, comercializados a partir de 1980, como a progabida, a gabapentina, a vigabatrina e a tiagabina, e outras descobertas acidentalmente, como a lamotrigina e o topiramato. Atualmente, estão sendo desenvolvidos fármacos que irão compor a classe da quarta geração.¹¹⁷

O fenobarbital (*Acrescentar estrutura química*) é um sedativo e hipnótico produzido há mais de um século (desde 1912) que se tornou o medicamento de escolha para o tratamento da epilepsia, por apresentar eficácia e pouca toxicidade. É provavelmente um dos fármacos antiepilépticos mais receitados em todo o mundo, sua popularidade está relacionada ao baixo custo, experiência clínica prolongada e segurança satisfatória. O principal mecanismo de ação do fenobarbital está associado ao aumento da inibição do GABA.¹¹⁸

A fenitoína (*Acrescentar estrutura química*) passou a ser empregada no tratamento farmacológico da epilepsia em 1938 e, desde então, tem sido um dos medicamentos mais utilizados no tratamento das crises convulsivas. Sua molécula foi sintetizada a partir da estrutura do ácido barbitúrico.¹¹⁹ Em um estudo explorando as propriedades antiepilépticas de determinadas moléculas, Putnam e Merritt concluíram que apenas fármacos hipnóticos teriam ação anticonvulsiva, relacionando essa característica à presença do anel fenil na molécula. A partir disso, passaram a analisar derivados barbitúricos com a adição de

radicais fenil.¹²⁰

Nas últimas décadas, o principal objetivo tem sido o desenvolvimento de novas moléculas com base nos mecanismos fisiopatogênicos provavelmente envolvidos nas convulsões, porém, tais mecanismos ainda são pouco elucidados e os novos fármacos antiepilépticos são caracterizados pela casualidade e empirismo. A vigabatrina, por exemplo, foi desenvolvida como um inibidor irreversível da enzima responsável pela degradação do GABA (GABA-transaminase), já a gabapentina e outros fármacos originalmente produzidos como um análogo do GABA, agem por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.¹¹⁸

O interesse pela composição de medicamentos com características farmacocinéticas mais adequadas que as dos fármacos com propriedades anticonvulsivas previamente comprovadas, resultou na síntese de novas moléculas aprimoradas como a fosfenitoína (a partir da fenitoína), a oxcarbazepina (da carbamazepina), o levetiracetam (do piracetam) e a pregabalina (da gabapentina) (*Acrescentar estruturas químicas*).¹¹⁸

O último medicamento comercializado caracterizado por atuar em novos mecanismos de ação foi o perampanel (age na modulação da neurotransmissão mediada pelo ácido aminometilfosfônico). O brivaracetam (sucessor do levetiracetam), medicamento que se liga à canais de sódio e à proteína da vesícula sináptica 2A com afinidade vinte vezes maior, aguarda aprovação para ser comercializado.¹²¹

Dentre os fármacos mais solicitados para controlar as convulsões de diversas origens destacam-se: ácido valpróico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida (Figura 9).¹²²⁻¹²⁴

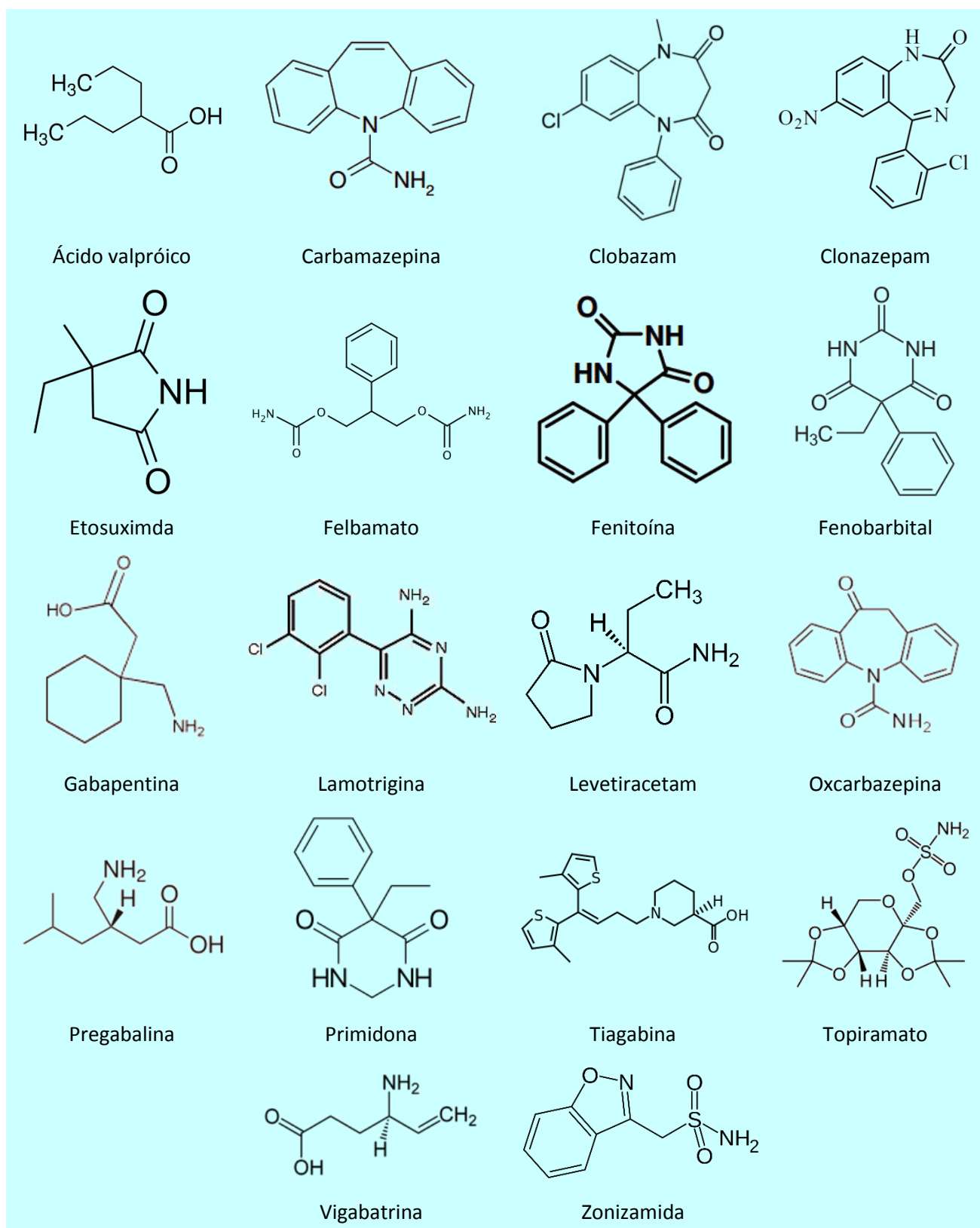


Figura 9. Estrutura química dos mais solicitados para controlar processos convulsivos em geral

Até o presente momento, aproximadamente 25 anticonvulsivantes estão disponíveis comercialmente para o

tratamento da epilepsia. Todavia, um terço dos pacientes epiléticos apresenta resistência ao tratamento farmacológico, os

quais compõem o grupo da intitulada “epilepsia refratária ou farmacorresistente”,¹²⁵ fator evidentemente comum nas Síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut.¹⁰⁸ De acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a farmacorresistência da epilepsia equivale à “falha na tentativa apropriada de escolha de drogas antiepilépticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas”,¹²⁵ o que pode gerar grande impacto na funcionalidade e na qualidade de vida cognitiva e comportamental do paciente.¹¹ Entretanto, mesmo com o desenvolvimento de novos medicamentos antiepilépticos essenciais para a melhoria do perfil de segurança do tratamento, a porcentagem de pacientes farmacorresistentes permanece inalterada.¹²⁵

Alguns tipos de síndromes apresentam casos habituais de epilepsia refratária, como por exemplo a síndrome de Dravet, que corresponde a um tipo de epilepsia mioclônica (contração muscular involuntária) grave, caracterizada por crises convulsivas de difícil controle medicamentoso, que promovem um declínio no desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de linguagem, ataxia em 80% dos casos e hiperreflexia. Incluída na mesma condição, a síndrome de Lennox-Gastaut consiste em uma forma grave de epilepsia, caracterizada por diferentes tipos de crises convulsivas recorrentes, frequentemente associadas a retardo mental. Já a síndrome de Doose refere-se a um tipo de epilepsia com crises mioclônico-astáticas, geralmente associadas ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, ataxia e retardo mental, podendo este último ser evitado com o controle adequado das crises epiléticas.¹⁰⁸

Diante desse quadro, fica evidente a importância do desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da epilepsia, especialmente para pacientes refratários aos tratamentos disponíveis, com drogas eficazes que apresentem imprescindível redução de efeitos secundários, além da possibilidade de modificar a história natural da doença,

evitando os possíveis danos cerebrais que poderiam ser desenvolvidos.¹²⁶

Atualmente, a diversidade de fármacos disponíveis é classificada de acordo com o mecanismo de ação e com os inúmeros tipos de crises existentes, o que pode justificar a variabilidade das manifestações clínicas e das respostas aos diversos tipos de medicamentos. Portanto, a eficácia do anticonvulsivante para os vários tipos de crises e seus aspectos farmacocinéticos são condições primárias básicas para a escolha do fármaco, pois são propriedades indispensáveis para a otimização do tratamento.¹²³

Na visão farmacológica, a eficácia do tratamento inicial das convulsões baseia-se em reduzir a excitabilidade do tecido neuronal, elevando o tônus inibitório.¹²⁷ Os principais mecanismos de ação dos anticonvulsivantes existentes no mercado incluem os processos de bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueio dos canais de cálcio, potencialização da inibição GABAérgica (estimulando a abertura dos canais de cloreto) e antagonismo dos receptores glutamatérgicos.¹²³

Na complexidade do sistema farmacológico associado ao processo convulsivo, estão incluídos mecanismos sinápticos e não-sinápticos. Entre os mecanismos sinápticos destacam-se a redução da inibição GABAérgica, a ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) para glutamato e alterações no potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). Entre os mecanismos não-sinápticos concentra-se o aumento na concentração de íons potássio extracelular próximos às células piramidais corticais e região CA1 hipocampal, processo capaz de promover a hiperativação neuronal.¹¹⁰ Contudo, o desequilíbrio patológico pode originar de defeitos em genes específicos direta ou indiretamente envolvidos nos processos de sinalização, regulação da atividade ou organização neuronal.¹²⁸⁻¹³⁶

O excesso de atividade neuronal, processo

denominado no ramo da Neurofisiologia como atividade neuronal epileptiforme, ocorre em consequência de um defeito crônico ou agudo nos mecanismos fisiológicos responsáveis pela regulação do fluxo de estimulação (ativação sináptica). Tal fluxo depende dos mecanismos autorregulatórios em cada sinapse e da conectividade entre os neurônios inibitórios e excitatórios dos circuitos neurônicos, que em condições anormais, provoca um descontrole excitatório pela carência de contrabalanceamento mantido pelos neurônios inibitórios.¹³²

A hiperativação gera um ciclo de retroalimentação (autocorreção) que se propaga entre os circuitos neurônicos como uma reação em cadeia, promovendo ampla sincronização entre os neurônios de caráter não fisiológico, resultando assim, em um fluxo desordenado de atividade pelos circuitos afetados. Por conseguinte, de acordo com a extensão da hiperativação e dos circuitos afetados, a reação do organismo tende a se revelar de diversas formas, como nas várias manifestações decorrentes da convulsão.¹³⁷

Externamente, as convulsões propriamente ditas manifestam-se por seus efeitos motores, entre os quais estão incluídos: descontrole motor e espasmos musculares, autônômicos (salivação, desordens sensoriais e de estado de consciência, como crises de ausência ou perda transitória da consciência), parestesias (sensação de formigamento, picada, queimadura ou choque elétrico), alterações na percepção visual (geralmente, como flashes de luz), escurecimento da visão, bem como alucinações coloridas da visão, fantasmia (alucinações olfativas), alucinações gustativas, entre outras manifestações.¹³⁸⁻¹⁴²

Geralmente, endocanabinoides são produzidos em resposta à atividade epileptiforme, com o intuito de ativar receptores CB1 de neurônios excitatórios, para conter o excesso de atividade neuronal.¹⁴³ Em um estudo clínico conduzido por Monory e colaboradores (2006), observou-se os efeitos fisiológicos gerados

após o desligamento dos genes codificando o receptor CB1 em animais experimentais. Notou-se que, ao desligar os receptores exclusivamente nos neurônios glutamatérgicos, os animais revelaram maior susceptibilidade para convulsões induzidas por ácido kaínico, um agonista de receptores glutamatérgicos. Contudo, não foi observada qualquer distinção na resposta de animais os quais o desligamento dos receptores CB1 foi realizado especificamente nos neurônios GABAérgicos.¹⁴⁴ A partir disso, é possível compreender a importância da atuação do sistema endocanabinoide em convulsões oriundas de hiperativação de neurônios glutamatérgicos, pois a ativação dos receptores CB1 promove a redução no excesso de atividade.¹⁴³

Porém, quando as convulsões procedem de uma alteração no controle inibitório, a ativação desses receptores em neurônios GABAérgicos pode diminuir expressamente a força inibitória dos neurônios, potencializando a hiperativação.¹⁴³

A incidência mais duradoura (5 minutos ou mais) de descargas epileptiformes é intitulada de *status epilepticus* (estado epiléptico), podendo este ser convulsivo ou não-convulsivo.^{141,142,145,146} Em uma pesquisa clínica desenvolvida por Blair e colaboradores (2006), foram analisados os mecanismos sinápticos de formação do *status epilepticus* através de culturas de neurônios produzidas como modelo experimental, os quais revelaram a influência dos canabinoides no bloqueio da formação das atividades epileptiformes pela ativação de receptores CB1.¹⁴⁷

Recentemente, este modelo experimental foi utilizado para demonstrar o poder inibitório do paracetamol (medicamento aplicado como analgésico e antipirético) na formação de atividade epileptiforme semelhante à do *status epilepticus*, abrangendo um mecanismo que envolve a ativação de receptores CB1 por endocanabinoides.¹⁴⁸

O mecanismo de ação do paracetamol foi melhor elucidado a partir da descoberta da

participação do sistema endocanabinoide na origem de seus efeitos analgésicos, pois, o medicamento é metabolicamente desacetilado e posteriormente conjugado com ácido araquidônico para formação da N-araquidonoil-fenolamina, substância que bloqueia a recaptação de anandamida, promovendo seu acúmulo nas sinapses.¹⁴⁹⁻¹⁵⁷

Portanto, o paracetamol produz indiretamente um efeito semelhante a uma das principais ações farmacológicas do CBD, que consiste na inibição da recaptação da anandamida.^{153,154}

A farmacologia do CBD é complexa, abrangendo interações diretas e/ou indiretas com receptores de vários sistemas de controle celular.⁵³ Entretanto, diversos efeitos farmacológicos do CBD resultam de sua ação inibitória sobre o mecanismo de recaptação e degradação da anandamida.¹⁵⁸

Esta, por sua vez, constitui um ativador parcial do receptor CB1 com alta afinidade por este. Porém, é provável que ela aumente a ativação de CB1 quando este se encontra desocupado, mas que reduza em parte a ativação se o receptor estiver ocupado por um ligante de baixa afinidade, como o CBD e o 2-AG, um endocanabinoide agonista seletivo de CB1.¹⁵⁷

A interação farmacológica do CBD e dos dois endocanabinoides (anandamida e 2-AG) sobre o receptor CB1 pode manifestar, pelo menos em parte, uma reação de inversão do efeito na medida em que a concentração do CBD é elevada.^{53,96,158}

Portanto, a propagação da atividade epileptiforme oriunda de circuitos cuja localização dos receptores CB1 está nos neurônios glutamatérgicos, pode ser eventualmente reduzida mediante a ação do CBD, neste caso, com a interrupção no foco de origem. Além disso, a aplicação sistêmica de CBD pode provocar o acúmulo de anandamida em qualquer ponto de produção da mesma, seja por efeito da ação sináptica, por liberação tônica e/ou por ação hormonal.¹⁵⁹⁻¹⁶³

O agonismo da anandamida sobre o CB1 é mais fraco que do 2-AG, porém, embora possua efeito apenas parcial sobre o receptor, a anandamida apresenta maior afinidade do que o 2-AG.¹⁵⁷ Portanto, ao passo em que a anandamida é acumulada em seus sítios de ação, a mesma tende a retirar o 2-AG dos receptores a fim de substituí-lo. Em hipótese, a aplicação sistêmica de CBD e subsequente interação da anandamida e do 2-AG pode resultar na manutenção de um estado intermediário de ativação dos receptores CB1, onde os mesmos encontram-se nem desativados, nem inteiramente ativados pelo 2-AG.¹⁸

Dessa forma, onde ocorrer o estímulo à produção de endocanabinoides, o CBD intensificará a ativação de CB1 por anandamida em receptores que se encontrem previamente vazios. Em contraste, a ativação de CB1 mantida pela interação do 2-AG será reduzida pelo CBD, ocorrendo a substituição do endocanabinoide pela anandamida acumulada, aplacando assim, a ativação dos circuitos neuronais potencialmente envolvidos na propagação da atividade epileptiforme.¹⁸

Os primeiros estudos acerca dos efeitos anticonvulsivantes provenientes do CBD foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicótropas (CEBRID), na Escola Paulista de Medicina a partir de 1975, conduzidos pelo professor Elisaldo Carlini.¹⁶⁴

Os efeitos benéficos do CBD contra convulsões foram observados primeiramente em ratos e, mais tarde, em pacientes. No estudo clínico principal, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD (200 a 300 mg/dia por quatro meses), dos quais quatro indivíduos apresentaram-se livres de convulsões, três manifestaram uma melhora parcial e apenas um não apresentou resposta ao tratamento. Em contraste, somente um dos pacientes que recebeu placebo obteve melhora clínica.¹⁷

Além de um único efeito adverso ter sido

relatado (sonolência) durante o tratamento com CBD, efeitos tóxicos significativos não foram observados. A ausência da toxicidade foi analisada através de exames de sangue, de urina, análise da atividade elétrica e cerebral (ECG e EEG), exames clínicos e neurológicos.⁴³

Em 2013, um levantamento realizado por Porter e Jacobson, nos Estados Unidos, analisou os efeitos do uso de linhagens da *Cannabis* spp. ricas em CBD no tratamento de dezenove crianças com epilepsias refratárias, das quais treze possuíam Síndrome de Dravet, quatro tinham a Síndrome de Doose, uma com Síndrome de Lennox-Gastaut e uma com epilepsia idiopática. Ao findar três meses de acompanhamento, dezesseis (84%) dos pais que responderam a pesquisa relataram uma significativa redução na frequência das crises convulsivas. Dentre estes, dois (11%) confirmaram a extinção total das convulsões, oito (42%) relataram uma redução superior a 80% na frequência das crises e seis (32%) afirmaram observar uma redução de 25 a 60% das convulsões. Os pais ainda mencionaram uma melhora no estado de alerta das crianças e não foram relatados efeitos adversos graves, embora alguns casos tenham manifestado sonolência e cansaço.¹⁶⁵

Recentemente, o professor da New York University School of Medicine, Orrin Devinsky, recebeu autorização da *Food and Drug Administration* (FDA) para dirigir um estudo com um produto denominado comercialmente de Epidiolex, contendo 98% de CBD, fabricado pela empresa biofarmacêutica GW Pharmaceuticals.¹⁰⁶ O ensaio clínico aberto e prospectivo envolve crianças e adultos jovens acometidos por crises epiléticas farmacorresistentes, e vem sendo realizado desde o final de 2013, no Centro Médico Langone da Universidade de Nova York e na Universidade da Califórnia em São Francisco.⁹⁰

De acordo com uma análise parcial deste estudo, vinte e sete pacientes (predominantemente crianças) completaram pelo menos doze semanas de tratamento, dentre os quais, nove possuem síndrome de Dravet e os demais compreendem outros

tipos de epilepsias refratárias. Inicialmente, todos os pacientes foram observados por quatro semanas com o(s) medicamento(s) que já faziam uso (linha de base), passando, logo após esse período, a receber o CBD (5 a 20 mg/kg/dia) por, pelo menos, doze semanas em combinação à medicação utilizada (linha de base). A porcentagem de redução de crises na 12ª semana foi comparada com as quatro semanas da linha de base e a redução média alcançada foi de 44%; 70% das crises foram reduzidas em 41% dos pacientes e 15% ficaram livres das crises; já nos pacientes com síndrome de Dravet, a redução média de crises foi de 52%.⁹⁰

A ocorrência de efeitos adversos no dado estudo foi analisada num total de sessenta e duas crianças (vinte e sete com, pelo menos, doze semanas de tratamento e as demais com um tempo inferior), onde não foi necessária a retirada de nenhum paciente por efeito adverso. Por conseguinte, os efeitos adversos manifestados apresentaram-se de intensidade leve ou moderada e os mais comuns (>10%) foram: sonolência (40%), fadiga (26%), diarreia (16%), diminuição do apetite (11%) e aumento do apetite (10%).⁹⁰

Em uma extensa revisão, foram analisados mais de 120 estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, dentre os quais, a maioria realizada em animais e poucos em humanos, sugerem que o mesmo é bem tolerado e seguro, até em doses elevadas e com uso crônico.¹⁰⁴

As pesquisas clínicas realizadas até o presente momento indicam segurança e eficácia no uso terapêutico do CBD, podendo ele se tornar o primeiro canabinoide aplicado no tratamento da epilepsia. Contudo, as informações advindas de estudos clínicos controlados, principalmente estudos farmacocinéticos, ainda permanecem insuficientes, impossibilitando a determinação das doses ideais e a identificação das possíveis interações medicamentosas que podem interferir na eficácia do tratamento ou promover toxicidade. Além disso, os alvos responsáveis pelos efeitos anticonvulsivantes do CBD, em

sua totalidade, ainda não foram completamente compreendidos.⁶⁵

Para que o CBD possa tomar parte da composição de medicamentos específicos para a epilepsia, é essencial que haja a descrição do perfil químico da droga ou produto botânico, porém, os dados atualmente disponíveis ainda não preenchem estes critérios.¹⁶⁶

Atualmente, a maior dificuldade referente à realização de pesquisas clínicas com o CBD ocorre, principalmente, por restrições legais do uso de compostos derivados da *Cannabis*.¹⁶⁷

6. Conclusões

Mediante as pesquisas bibliográficas realizadas para a composição deste estudo, é possível concluir que o canabidiol possui amplo potencial terapêutico em nível do sistema nervoso central, demonstrando grande importância no tratamento de diversos distúrbios neurológicos. Além disso, o reconhecido efeito anticonvulsivo do canabidiol revela-se capaz de reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes epiléticos farmacorresistentes, bem como evitar os irreversíveis danos cerebrais e impedir os efeitos retrógrados no desenvolvimento de crianças e adolescentes.

Dessa forma, é necessário que estudos clinicamente comprovados, envolvendo um elevado número de pacientes, sejam realizados em prol da análise minuciosa das propriedades farmacocinéticas do canabidiol, para que o processo de aprovação para o uso medicinal do canabinoide como fármaco de escolha no tratamento de epilepsias de difícil controle seja realizado o mais rápido possível.

Enquanto isso, diversos indivíduos farmacorresistentes continuam sendo afetados diariamente pelos graves efeitos provenientes das convulsões, ao passo que os familiares dos mesmos buscam tratamento

nos anticonvulsivantes disponíveis que, geralmente, mostram-se ineficazes em casos como estes.

Referências Bibliográficas

- ¹ Zuardi, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2006**, *28*, 153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Adams, R.; Hunt, M.; Clark, J. H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, *62*, 196. [[CrossRef](#)]
- ³ Mechoulam, R.; Shani, A.; Edery, H.; Grunfeld, Y. Chemical basis of hashish activity. *Science* **1970**, *169*, 611. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Russo, E.; Guy, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses* **2006**, *66*, 234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Fankhauser, M. Em *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*; Grotenhermen, F.; Russo, E., eds.; New York: The Haworth Integrative Healing Press: New York, 2002, cap. 4.
- ⁶ Martin, B. R.; Mechoulam, R.; Razdan, R. K. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sciences* **1999**, *65*, 573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Crippa, J. A. S.; Zuardi, A. W.; Hallak, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2010**, *32*, 56. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Mechoulam, R. Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2010**, *32*, 55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Leweke, F. M.; Koethe, D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology* **2008**, *13*, 264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Grlic, L. A comparative study on some chemical and biological characteristics of

- various samples of Cannabis resin. *Bulletin on Narcotics* **1962**, *14*, 37. [[Link](#)]
- ¹¹ Cilio, M. R.; Thiele, E. A.; Devinsky, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* **2014**, *55*, 787. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Zuardi, A. W.; Crippa, J. A.; Hallak, J. E.; Bhattacharyya, S.; Atakan, Z.; Martin-Santos, R.; McGuire, P. K.; Guimarães, F. S. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current Pharmaceutical Design* **2012**, *18*, 5131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Pedrazzi, J. F. C.; Pereira, A. C. C. I.; Gomes, F. V.; Bel, E. D. Perfil antipsicótico do canabidiol. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP* **2014**, *47*, 112. [[Link](#)]
- ¹⁴ Zuardi, A. W.; Shirakawa, I.; Finkelfarb, E.; Karniol, I. G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -THC in normal subjects. *Journal of Psychopharmacology (Berl)* **1982**, *76*, 245. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Resstel, L. B.; Tavares, R. F.; Lisboa, S. F.; Joca, S. R.; Corrêa, F. M.; Guimarães, F. S. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology* **2009**, *156*, 181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *European Journal of Pharmacology* **2005**, *512*, 199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Cunha, J. M.; Carlini, E. A.; Pereira, A. E.; Ramos, O. L.; Pimentel, C.; Gagliardi, R.; Sanvito, W. L.; Lander, N.; Mechoulam, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* **1980**, *21*, 175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Malcher-Lopes, R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Revista da Biologia* **2014**, *13*, 43. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Wachtel-Galor, S.; Benzie, I. F. F. Em *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*; Benzie, I. F. F.; Wachtel-Galor, S., eds.; CRC Press: Boca Raton, 2011, cap. 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Raymundo, P. G.; Souza, P. R. K. *Cannabis sativa* L.: Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde* **2007**, *5*, 23. [[Link](#)]
- ²¹ Spinella, M.; *The Psychopharmacology of Herbal Medicine: Plant Drugs That Alter Mind, Brain and Behavior*, 1a. ed., The MIT Press: Cambridge, 2001.
- ²² Costa, A. F.; *Farmacognosia*, 3a. ed., Fundação Caloust Gulbenkian: Lisboa, 1975.
- ²³ Bynum, H.; Bynum, W.; *Remarkable Plants: That Shape Our World*, 1a. ed., Thames & Hudson: Great Britain, 2014.
- ²⁴ Robinson, R.; *O Grande Livro da Cannabis: Guia completo de seu uso Industrial, medicinal e ambiental*, 1a. ed., Jorge Zahar: Rio de Janeiro, 1999. [[Link](#)]
- ²⁵ Pereira, A. P. L. Em *Maconha* (Coletânea de Trabalhos Brasileiros); Ministério da Saúde, ed.; Serviço Nacional de Educação Sanitária: Brasília, 1958, cap. 5. [[Link](#)]
- ²⁶ Costa, A. F.; *Farmacognosia*, 4a. ed., Fundação Caloust Gulbenkian: Lisboa, 1994.
- ²⁷ Souza, D. Z.; Michelin, K.; Holler, M. G.; Soares, G. L. G.; Ritter, M. R.; Bianchi, N. R. Roteiro ilustrado para identificação morfológica da *Cannabis sativa* L. *Revista Perícia Federal* **2006**, *24*, 16. [[Link](#)]
- ²⁸ Abanades, S. Em *Cannabis*; Colectivo Interzona, ed.; Ediciones Amargord: Madrid, 2005, cap. 2.
- ²⁹ Santos, R. G.; *Um panorama sobre a maconha*. Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre Psicoativos (NEIP), Universidade de Brasília, 2009. [[Link](#)]
- ³⁰ Gonçalves, G. A. M.; Schilichting, C. L. R. Efeitos Benéficos e Maléficos da *Cannabis sativa*. *Revista UNINGÁ Review* **2014**, *20*, 92. [[Link](#)]
- ³¹ Hilário, J.; *Maconha: Bendita Erva Maldita*, 1a. ed., Pronac: Londrina, 1999.
- ³² Vandrey, R.; Haney, M. Pharmacotherapy for *cannabis* dependence: how close are we? *CNS Drugs* **2009**, *23*, 543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Contreras, C. M.; Gutiérrez-García, A. G.; Saavedra, M.; Bernal-Morales, B.; Rodríguez-Landa, J. F.; Hernández-Lozano,

- M. Efectos adversos y paliativos de los cannabinoides. *Salud Mental* **2003**, *26*, 62. [Link]
- ³⁴ Watson, S. J.; Benson, J. A.; Joy, J. E. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Archives of General Psychiatry* **2000**, *57*, 547. [PubMed]
- ³⁵ Hill, S. Y.; Goodwin, D. W.; Schwin, R.; Powell, B. Marijuana: CNS depressant or excitant? *The American Journal of Psychiatry* **1974**, *131*, 313. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Clark, W. C.; Janal, M. N.; Zeidenberg, P.; Nahas, G. G. Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain: a sensory decision theory analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology* **1981**, *21*, 299S. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Brooks, J. W. Cannabinoids and analgesia. *Current Anaesthesia & Critical Care* **2002**, *13*, 215. [CrossRef]
- ³⁸ Mechoulam, R.; *Marijuana: chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects*, 1a. ed., Academic Press: New York, 19734.
- ³⁹ Mechoulam, R.; Hanus, L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids* **2000**, *108*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Baker, D.; Pryce, G.; Croxford, J. L.; Brown, P.; Pertwee, R. G.; Huffman, J. W.; Layward, L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* **2000**, *404*, 84. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ Hepler, R. S.; Frank, I. R. Marijuana smoking and intraocular pressure. *Journal of the American Medical Association* **1971**, *217*, 1392. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Tashkin, D. P.; Shapiro, B. J.; Lee, Y. E.; Harper, C. E. Subacute effects of heavy marijuana smoking pulmonary function in healthy men. *The New England Journal of Medicine* **1976**, *294*, 125. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Carlini, E. A.; Cunha, J. M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *The Journal of Clinical Pharmacology* **1981**, *21*, 417S. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Solowij, N.; *Cannabis and Cognitive Functioning*, 1a. ed., Cambridge University Press: England, 1998. [CrossRef]
- ⁴⁵ Robson, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Testing and Analysis* **2014**, *6*, 24. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Zuardi, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2008**, *30*, 271. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ Honório, K. M.; Arroio, A.; Silva, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova* **2006**, *29*, 318. [CrossRef]
- ⁴⁸ Adams, R.; Baker, B. R.; Wearn, R. B. Structure of cannabinol III: synthesis of cannabinol, 1-hydroxy-3-n-amy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran¹. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, *62*, 2204. [CrossRef]
- ⁴⁹ Conrad, C.; *Hemp: O uso medicinal e nutricional da maconha*, 1a. ed., Record: Rio de Janeiro, 2001.
- ⁵⁰ Crippa, J. A.; Lacerda, A. L. T.; Amaro, E.; Busatto-Filho, G.; Zuardi, A. W.; Bressan, R. A. Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2005**, *27*, 70. [CrossRef]
- ⁵¹ Silva, A. S.; Deus, A. A. Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: Estudo comparativo. *Análise Psicológica* **2005**, *23*, 151. [Link]
- ⁵² Ligresti, A.; Moriello, A. S.; Starowicz, K.; Matias, I.; Pisanti, S.; De Petrocellis, L.; Laezza, C.; Portella, G.; Bifulco, M.; Di Marzo, V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2006**, *318*, 1375. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵³ Campos, A. C.; Moreira, F. A.; Gomes, F. V.; Del Bel, E. A.; Guimarães, F. S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **2012**, *367*, 3364. [CrossRef] [PubMed]

- ⁵⁴ Mandon, D. Em *Toxicomanias: uma visão multidisciplinar*; Bergeret, J.; Leblanc, J., eds.; Artes Médicas: Porto Alegre, 1991.
- ⁵⁵ Mechoulam, R.; Shvo, Y. Hashish-I: The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 2073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Izzo, A. A.; Borelli, F.; Capasso, R.; Di Marzo, V.; Mechoulam, R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* **2009**, *30*, 515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Albuquerque, E. X.; Pereira, E. F.; Alkondon, M.; Rogers, S. W. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews* **2009**, *89*, 73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ Löscher, W.; Klotz, U.; Zimprich, F.; Schmidt, D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* **2009**, *50*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Ventura, A. L. M.; Abreu, P. A.; Freitas, R. C. C.; Sathler, P. C.; Loureiro, N.; Castro, H. C. Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica* **2010**, *37*, 66. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁰ Zhou, C.; Wen, Z. X.; Wang, Z. P.; Guo, X.; Shi, D. M.; Zuo, H. C.; Xie, Z. P. Green fluorescent protein-labeled mapping of neural stem cells migrating towards damaged areas in the adult central nervous system. *Cell Biology International* **2003**, *27*, 943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶¹ Wang, H.; Sun, X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Research Reviews* **2005**, *48*, 420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Zuardi, A. W.; Crippa, J. A.; Hallak, J. E.; Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2006**, *39*, 421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶³ Karniol, I. G.; Carlini, E. A. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* **1973**, *33*, 53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Wong, A. H.; Van Tol, H. H. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **2003**, *27*, 269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁵ Maia, L. *Cannabis* no tratamento da epilepsia. *Boletim Maconhábri* **2014**, *3*, 2. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* **1992**, *258*, 1946. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Curran, T.; Morgan, J. I. Fos: An immediate-early transcription factor in neurons. *Journal of Neurobiology* **1995**, *26*, 403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Russo, E. B.; Burnett, A.; Hall, B.; Parker, K. K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT-1a receptors. *Neurochemical Research* **2005**, *30*, 1037. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ McPartland, J. M.; Russo, E. B. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *Journal of Cannabis Therapeutics* **2001**, *1*, 103. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Guindon, J.; Hohmann, A. G. The endocannabinoid system and pain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* **2009**, *8*, 403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Sagar, D. R.; Gaw, A. G.; Okine, B. N.; Woodhams, S. G.; Wong, A.; Kendall, D. A.; Chapman, V. Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia. *Molecular Pain* **2009**, *5*, 1. [[PubMed](#)]
- ⁷² Zhang, J.; Hoffert, C.; Vu, H. K.; Groblewski, T.; Ahmad, S.; O'Donnell, D. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *European Journal of Neuroscience* **2003**, *17*, 2750. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷³ Elmes, S. J.; Jhaveri, M. D.; Smart, D.; Kendall, D. A.; Chapman, V. Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naïve rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Neuroscience* **2004**, *20*, 2311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Clayton, N.; Marshall, F. H.; Bountra, C.; O'Shaughnessy, C. T. CB1 and CB2

- cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain* **2002**, *96*, 253. [PubMed]
- ⁷⁵ Ibrahim, M. M.; Deng, H.; Zvonok, A.; Cockayne, D. A.; Kwan, J.; Mata, H. P.; Vanderah, T. W.; Lai, J.; Porreca, F.; Makriyannis, A.; Malan, T. P. Jr. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* **2003**, *100*, 10529. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁶ Nackley, A. G.; Makriyannis, A.; Hohmann, A. G. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* **2003**, *119*, 747. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁷ Ibrahim, M. M.; Porreca, F.; Lai, J.; Albrecht, P. J.; Rice, F. L.; Khodorova, A.; Davar, G.; Makriyannis, A.; Vanderah, T. W.; Mata, H. P.; Malan, T. P. Jr. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* **2005**, *102*, 3093. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁸ Piomelli, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience* **2003**, *4*, 873. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁹ Marco, E. M.; Laviola, G. The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. *Journal of Psychopharmacology* **2012**, *26*, 150. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁰ Saito, V. M.; Wotjak, C. T.; Moreira, F. A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2010**, *32*, S7. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸¹ Di Marzo, V. Targeting the endocannabinoid system: To enhance or reduce? *Nature Reviews Drug Discovery* **2008**, *7*, 438. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸² Malone, D. T.; Jongejan, D.; Taylor, D. A. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2009**, *93*, 91. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸³ Benarroch, E. E. Synaptic effects of cannabinoids: Complexity, behavioral effects and potential clinical implications. *Neurology* **2014**, *83*, 1958. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁴ Pertwee, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* **2008**, *153*, 199. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁵ Bonfá, L.; Vinagre, R. C. O.; Figueiredo, N. V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia* **2008**, *58*, 267. [CrossRef]
- ⁸⁶ Niesink, R. J.; Van Laar, M. W. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Frontiers in Psychiatry* **2013**, *4*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁷ Pertwee, R. G. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* **2001**, *63*, 569. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁸ Russo, E. B. Em *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*; Weiner, R. S., ed.; CRC Press: Boca Raton, 2002, cap. 31.
- ⁸⁹ Russo, E. B.; Hohmann, A. G. Em *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*; Deer, T. R.; Leong, M. S.; Buvanendran, A.; Gordin, V.; Kim, P. S.; Panchal, S. J.; Ray, A. L., eds.; 1a. ed., Springer: New York, 2013, cap. 18. [CrossRef]
- ⁹⁰ GW Pharmaceuticals, Mechanism of Action The Cannabinoid Receptor System. Disponível: <<http://www.gwpharm.com/mechanism-action.aspx>>. Acesso: 6 agosto 2015.
- ⁹¹ Showalter, V. M.; Compton, D. R.; Martin, B. R.; Abood, M. E. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1996**, *278*, 989. [PubMed]

- ⁹² Massi, P.; Solinas, M.; Cincina, V.; Parolaro, D. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2013**, *75*, 303. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹³ Mechoulam, R.; Hanus, L. Cannabidiol: an overview of some chemical pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry Physics Lipids* **2002**, *121*, 35. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁴ Schubart, C. D.; Sommer, I. E.; Fusar-Poli, P.; Witte, L.; Kahn, R. S.; Boks, M. P. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *European Neuropsychopharmacology* **2014**, *24*, 51. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁵ Gomes, F. V.; Reis, D. G.; Alves, F. H.; Corrêa, F. M.; Guimarães, F. S.; Resstel, L. B. Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis reduces the expression of contextual fear conditioning via 5-HT_{1A} receptors. *Journal of Psychopharmacology* **2012**, *26*, 104. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁶ Campos, A. C.; Guimarães, F. S. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Journal of Psychopharmacology (Berl)* **2008**, *199*, 223. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁷ Fernández-Ruiz, J.; Sagredo, O.; Pazos, M. R.; García, C.; Pertwee, R.; Mechoulam, R.; Martínez-Orgado, J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *British Journal of Clinical Pharmacology* **2013**, *75*, 323. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁸ Bisogno, T.; Hanus, L.; De Petrocellis, L.; Tchilibon, S.; Ponde, D. E.; Brandi, I.; Moriello, A. S.; Davis, J. B.; Mechoulam, R.; Di Marzo, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR₁ receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology* **2001**, *134*, 845. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁹ Abraham, T. S.; Chen, M. L.; Ma, S. X. TRPV1 expression in acupuncture points: response to electroacupuncture stimulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy* **2011**, *41*, 129. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰⁰ Brown, A. J. Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology* **2007**, *152*, 567. [CrossRef]
- ¹⁰¹ Esposito, G.; Scuderi, C.; Valenza, M.; Togna, G. I.; Latina, V.; De Filippis, D.; Cipriano, M.; Carratù, M. R.; Iuvone, T.; Steardo, L. Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. *PLOS ONE* **2011**, *6*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰² McAllister, S. D.; Murase, R.; Christian, R. T.; Lau, D.; Zielinski, A. J.; Allison, J.; Almanza, C.; Pakdel, A.; Lee, J.; Limbad, C.; Liu, Y.; Debs, R. J.; Moore, D. H.; Desprez, P. Y. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment* **2011**, *129*, 37. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰³ Hampson, A. J.; Grimaldi, M.; Axelrod, J.; Wink, D. Cannabidiol and (-)-Delta⁹-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* **1998**, *95*, 8268. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰⁴ Bergamaschi, M. M.; Queiroz, R. H.; Zuardi, A. W.; Crippa, J. A. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Current Drug Safety* **2011**, *6*, 237. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰⁵ Carlini, E. A.; Rodrigues, E.; Galduróz, J. C. F.; *Cannabis sativa L. e substâncias canabinóides em medicina*, 1a. ed., Cebrid: São Paulo, 2005. [Link]
- ¹⁰⁶ Academia Brasileira de Neurologia. Canabinoides e seu uso em Neurologia: a posição da ABN. *Boletim ABNews* **2015**, *1*, 4. [Link]
- ¹⁰⁷ O Globo, Com restrição, prescrição de canabidiol é aprovada. Disponível em: <http://www.abradilan.com.br/index.php?m=noticiaFE&id_noticia=384>. Acesso em: 3 agosto 2015.
- ¹⁰⁸ Brasil, Conselho Federal de Medicina. *Resolução n. 2.113*, de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Diário Oficial da União, República Federativa

- do Brasil, Brasília, DF, n. 243, seção I, p. 183, dez. 2014. [Link]
- ¹⁰⁹ AC Farmacêutica, Academia Brasileira de Neurologia analisa o uso do canabidiol em epilepsia. Disponível em: <<http://acfarmaceutica.com.br/academia-brasileira-de-neurologia-analisa-o-uso-do-canabidiol-em-epilepsia/>>. Acesso em: 20 jul. 2015.
- ¹¹⁰ McNamara, J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *The Journal of Neuroscience* **1994**, *14*, 3413. [PubMed]
- ¹¹¹ Engel, J. Jr. Concepts of epilepsy. *Epilepsia* **1995**, *36*, S23. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹² Fisher, R. S.; Walter, V. E. B.; Blume, W.; Elger, C.; Genton, P.; Lee, P.; Engel, J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* **2005**, *46*, 470. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹³ Schmidt, D.; Sillanpää, M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Current Opinion in Neurology* **2012**, *25*, 159. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹⁴ Devinsky, O.; Vickrey, B. G.; Cramer, J.; Perrine, K.; Hermann, B.; Meador, K.; Hays, R. D. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* **1995**, *36*, 1089. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹⁵ Berg, A. T.; Zelko, F. A.; Levy, S. R.; Testa, F. M. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology* **2012**, *79*, 1384. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹⁶ Alves, D. Tratamento da epilepsia. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* **2005**, *21*, 315. [Link]
- ¹¹⁷ Löscher, W.; Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* **2011**, *52*, 657. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹⁸ Guerreiro, M. M.; Guerreiro, C. A. M. Em *Tratamento Medicamentoso das Epilepsias*; Yacubian, E. M. T.; Contreras-Caicedo, G.; Ríos-Pohl, L., eds.; Leitura Médica Ltda.: São Paulo, 2014, cap. 4.
- ¹¹⁹ ¹¹⁹ Jorge, C. L. Em *Tratamento Medicamentoso das Epilepsias*; Yacubian, E. M. T.; Contreras-Caicedo, G.; Ríos-Pohl, L., eds.; Leitura Médica Ltda.: São Paulo, 2014, cap. 5.
- ¹²⁰ Putnam, T. J.; Merritt, H. H. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science* **1937**, *85*, 525. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²¹ Brodie, M. J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* **2010**, *19*, 650. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²² Yacubian, E. M. T. Em *Tratamento Medicamentoso das Epilepsias*; Yacubian, E. M. T., ed.; Lemos: São Paulo, 2005.
- ¹²³ Patsalos, P. N.; Berry, D. J.; Bourgeois, B. F.; Cloyd, J. C.; Glauser, T. A.; Johannessen, S. I.; Leppik, I. E.; Tomson, T.; Perucca, E. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **2008**, *49*, 1239. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁴ Bialer, M.; White, H. S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* **2010**, *9*, 68. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁵ Pohlmann-Eden, B.; Weaver, D. F. The puzzle(s) of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia* **2013**, *54*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁶ Löscher, W.; Klitgaard, H.; Twyman, R. E.; Schmidt, D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* **2013**, *12*, 757. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁷ Vilela, L. R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. [Link]
- ¹²⁸ Wassink, T. H.; Piven, J.; Vieland, V. J.; Huang, J.; Swiderski, R. E.; Pietila, J.; Braun, T.; Beck, G.; Folstein, S. E.; Haines, J. L.; Sheffield, V. C. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *American Journal of Medical Genetics* **2001**, *105*, 406. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁹ Sherr, E. H. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Current Opinion in Pediatrics* **2003**, *15*, 567. [CrossRef] [PubMed]

- ¹³⁰ Bapat, S.; Galande, S. Association by guilt: identification of DLX5 as a target for MeCP2 provides a molecular link between genomic imprinting and Rett syndrome. *BioEssays* **2005**, *27*, 676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³¹ Mari, F.; Azimonti, S.; Bertani, I.; Bolognese, F.; Colombo, E.; Caselli, R.; Scala, E.; Longo, I.; Grosso, S.; Pescucci, C.; Ariani, F.; Hayek, G.; Balestri, P.; Bergo, A.; Badaracco, G.; Zappella, M.; Broccoli, V.; Renieri, A.; Kilstrup-Nielsen, C.; Landsberger, N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Human Molecular Genetics* **2005**, *14*, 1935. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³² Muñoz-Yunta, J. A.; Palau-Baduell, M.; Salvadó-Salvadó, B.; Valls-Santasusana, A.; Rosendo-Moreno, N.; Clofent-Torrentó, M.; Manchado, F. [Autism, epilepsy and genetics]. *Revista de Neurologia* **2008**, *46*, S71. [[PubMed](#)]
- ¹³³ Brooks-Kayal, A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain & Development* **2010**, *32*, 731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁴ Sun, H.; Zhang, Y.; Liu, X.; Ma, X.; Yang, Z.; Qin, J.; Jiang, Y.; Qi, Y.; Wu, X. Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome. *Journal of Human Genetics* **2010**, *55*, 421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁵ Bacon, C.; Rappold, G. A. The distinct and overlapping phenotypic spectra of FOXP1 and FOXP2 in cognitive disorders. *Human Genetics* **2012**, *131*, 1687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁶ Shi, X.; Yasumoto, S.; Kurahashi, H.; Nakagawa, E.; Fukasawa, T.; Uchiya, S.; Hirose, S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain & Development* **2012**, *34*, 541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁷ Erickson, J. C.; Clapp, L. E.; Ford, G.; Jabbari, B. Somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **2006**, *47*, 202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁸ Carmant, L.; Carrazana, E.; Kramer, U.; Helmers, S. L.; Holmes, G. L.; Black, P. M.; Mikati, M. A. Pharyngeal dysesthesia as na aura in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **1996**, *37*, 911. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³⁹ Salanova, V.; Andermann, F.; Rasmussen, T.; Olivier, A.; Quesney, L. F. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* **1995**, *118*, 607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁰ Beauvais, K.; Biraben, A.; Seigneuret, E.; Saïkali, S.; Scarabin, J. M. Subjective signs in premotor epilepsy: confirmation by stereo-electroencephalography. *Epileptic Disorders* **2005**, *7*, 347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴¹ Weber, A. B.; Albert, D. V.; Yin, H.; Held, T. P.; Patel, A. D. Diagnosis of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with 100 seconds of sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology* **2017**, *34*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴² Shorvon, S.; Walker, M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* **2005**, *46*, 73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴³ Lutz, B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochemical Pharmacology* **2004**, *68*, 1691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁴ Monory, K.; Massa, F.; Egertová, M.; Eder, M.; Blaudzun, H.; Westenbroek, R.; Kelsch, W.; Jacob, W.; Marsch, R.; Ekker, M.; Long, J.; Rubenstein, J. L.; Goebbels, S.; Nave, K. A.; During, M.; Klugmann, M.; Wölfel, B.; Dodt, H. U.; Zieglgänsberger, W.; Wotjak, C. T.; Mackie, K.; Elphick, M. R.; Marsicano, G.; Lutz, B. The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron* **2006**, *51*, 455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁵ Akman, C. I. Nonconvulsive status epilepticus and continuous spike and slow wave of sleep in children. *Seminars in Pediatric Neurology* **2010**, *17*, 155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁶ Mader, E. C. Jr.; Villemarette-Pittman, N. R.; Kashirny, S. V.; Santana-Gould, L.; Olejniczak, P. W. Typical Spike-and-Wave Activity in Hypoxic-Ischemic Brain Injury and its Implications for Classifying Nonconvulsive Status Epilepticus. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* **2012**, *5*, 99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ¹⁴⁷ Blair, R. E.; Deshpande, L. S.; Sombati, S.; Elphick, M. R.; Martin, B. R.; DeLorenzo, R. J. Prolonged exposure to WIN55,212-2 causes downregulation of the CB1 receptor and the development of tolerance to its anticonvulsant effects in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neuropharmacology* **2009**, *57*, 208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁸ Deshpande, L. S.; DeLorenzo, R. J. Acetaminophen inhibits status epilepticus in cultured hippocampal neurons. *NeuroReport* **2011**, *22*, 15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁹ Giuffrida, A.; Fonseca, F. R.; Nava, F.; Loubet-Lescoulié, P.; Piomelli, D. Elevated circulating levels of anandamide after administration of the transport inhibitor, AM404. *European Journal of Pharmacology* **2000**, *408*, 161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵⁰ Högestatt, E. D.; Jönsson, B. A.; Ermund, A.; Andersson, D. A.; Björk, H.; Alexander, J. P.; Cravatt, B. F.; Basbaum, A. I.; Zygmunt, P. M. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *280*, 31405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵¹ Ottani, A.; Leone, S.; Sandrini, M.; Ferrari, A.; Bertolini, A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology* **2006**, *531*, 280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵² Umathe, S. N.; Manna, S. S.; Utturwar, K. S.; Jain, N. S. Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **2009**, *33*, 1191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵³ Leweke, F. M.; Piomelli, D.; Pahlisch, F.; Muhl, D.; Gerth, C. W.; Hoyer, C.; Klosterkötter, J.; Hellmich, M.; Koethe, D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* **2012**, *2*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵⁴ Hillard, C. J. Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol. *Prostaglandins & Other Lipid Mediator* **2000**, *61*, 3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵⁵ Ramalho, C. T.; Rocha, M. V. J.; Cunha, E. F. F.; Freitas, M. P. The search for new COX-2 inhibitors: a review of 2002 – 2008 patents. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2009**, *19*, 9. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵⁶ Matos, K. S.; Cunha, E. F.F.; Gonçalves, A. S.; Wilter, A.; Kuča, K.; França, T. C. C.; Ramalho, T. C. First principles calculations of thermodynamics and kinetic parameters and molecular dynamics simulations of acetylcholinesterase reactivators: can mouse data provide new insights into humans?. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2012**, *30*, 5. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵⁷ Lima, W. E.A.; Pereira, A. F.; Castro, A. A.; Cunha, E. F.F.; Ramalho, T. C. Flexibility in the Molecular Design of Acetylcholinesterase Reactivators: Probing Representative Conformations by Chemometric Techniques and Docking/QM Calculations. *Letters in Drug Design and Discovery* **2016**, *13*, 5. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵⁸ Braida, D.; Pegorini, S.; Arcidiacono, M. V.; Conzalez, G. G.; Croci, L.; Sala, M. Post-ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. *Neuroscience Letters* **2003**; *346*, 61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵⁹ Tasker, J. G.; Di, S.; Malcher-Lopes, R. Rapid central corticosteroid effects: evidence for membrane glucocorticoid receptors in the brain. *Integrative and Comparative Biology* **2005**, *45*, 665. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶⁰ Malcher-Lopes, R.; Di, S.; Marcheselli, V. S.; Weng, F. J.; Stuart, C. T.; Bazan, N. G.; Tasker, J. G. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *The Journal of Neuroscience* **2006**, *26*, 6643. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶¹ Malcher-Lopes, R.; Buzzi, M. Glucocorticoid-regulated crosstalk between arachidonic acid and endocannabinoid biochemical pathways coordinates cognitive-, neuroimmune-, and energy homeostasis-related adaptations to stress. *Vitamins &*

Hormones **2009**, *81*, 263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶² Alger, B. E.; Kim, J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends in Neurosciences* **2011**, *34*, 304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶³ Katona, I.; Freund, T. F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual Review of Neuroscience* **2012**, *35*, 529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶⁴ Carlini, E. A.; Mechoulam, R.; Lander, N. Anticonvulsant activity of four oxygenated cannabidiol derivatives. *Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology* **1975**, *12*, 1. [[PubMed](#)]

¹⁶⁵ Porter, B. E.; Jacobson, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior* **2013**, *29*, 574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶⁶ Miller, J. W. Slim Evidence for Cannabinoids for Epilepsy. *Epilepsy Currents* **2013**, *13*, 81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁶⁷ Doretto, M. C., Canabidiol e epilepsia: usar ou não usar, Grupo de Estudo de Doenças Raras (GEDR). Disponível em: <<http://www.gedrbrasil.com/search/label/EPILEPSIA>>. Acesso em: 7 agosto 2015.