

O uso de canabinoides de *Cannabis sativa* L. no tratamento da epilepsia: uma revisão integrativa

The use of Cannabis sativa L. cannabinoids in the treatment of epilepsy: a narrative review

Recebido em: 21/09/2021

Aceito em: 13/03/2022

Lucas Alonso LOPES¹; Bruno Paes DE-CARLI¹; Caio Silva MOURA¹, Agatha MANZI²

¹Universidade Paulista (UNIP), Campus Santos Rangel. Avenida Francisco Manoel s/n, bairro Vila Matias, CEP 11075-110. Santos, SP, Brasil. ²Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus do Litoral Paulista. Praça Infante Dom Henrique, s/n, bairro Parque Bitaru, CEP 11330-900. São Vicente, SP, Brasil.

E-mail: bpdecarli@yahoo

ABSTRACT

The use of *Cannabis sativa* for medicinal purposes is a very controversial subject in Brazil, so it is necessary to delve deeper into the theme to elucidate the main questions and possible benefits. Epilepsy is a disease that causes neurological changes, such as epileptic seizures, dysphagia and convulsions. It can lead to cognitive and psychological damage and comorbidities, worsening the patient's quality of life. In this study an integrative review was carried out about the different types of *C. sativa* cannabinoids and their use for treating epilepsy. The data were obtained from research articles published in periodicals between 1963 and 2020. Special attention was given to different metabolites, such as cannabidiol (CBD). General aspects of epilepsy, phytocannabinoid use in refractory cases and clinical and pre-clinical trials were addressed in this review, emphasizing their biological effects. As a future target for treating epilepsy, the therapeutic use of CBD in neurology shows promising results in cases where the conventional medication has no effect. A contribution of research on other phytocannabinoids and their interrelationship is essential to advance the treatment of epilepsy and other pathologies.

Keywords:cannabidiol; delta(9)-THC; seizures; epileptic syndrome; neurological disorders.

RESUMO

O uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais é um assunto bastante polêmico no Brasil, por isso é necessário se aprofundar no tema para elucidar as principais dúvidas e possíveis benefícios. A epilepsia é uma doença que causa alterações neurológicas, como crises epiléticas, disfagia e convulsões. Pode levar a danos cognitivos, psicológicos e comorbidades, piorando a qualidade de vida do paciente. Neste estudo foi realizada uma revisão integrativa sobre os diferentes tipos de canabinóides de *C. sativa* e seu uso no tratamento da epilepsia. Os dados foram obtidos a partir de artigos de pesquisa publicados em periódicos entre 1963 e 2020. Atenção especial foi dada a diferentes metabólitos, como o canabidiol (CBD). Aspectos gerais da epilepsia, uso de fitocanabinóides em casos refratários e ensaios clínicos e pré-clínicos foram

abordados nesta revisão, enfatizando seus efeitos biológicos. Como alvo futuro para o tratamento da epilepsia, o uso terapêutico do CBD em neurologia mostra resultados promissores nos casos em que a medicação convencional não tem efeito. Uma contribuição da pesquisa sobre outros fitocanabinóides e sua inter-relação é essencial para avançar no tratamento da epilepsia e outras patologias.

Palavras-chave: canabidiol; delta(9)-THC; convulsões; síndromes epiléticas; transtorno neurológico.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo são epiléticas, sendo a epilepsia um dos transtornos neurológicos mais comuns (1). Em países desenvolvidos a epilepsia atinge cerca de 0,5 a 1% de seus habitantes sendo 70% não refratários; no Brasil, em torno de 1% da população é afetada (1,2). No entanto, ainda há uma porcentagem de pacientes que sofrem com crises e convulsões. A epilepsia não tem cura e requer um tratamento com o uso de anticonvulsivantes como a pregabalina, oxcarbazepina e o clobazam que diminuem rapidamente o excesso de sinapses. O estudo e o desenvolvimento de novos meios de tratamento são imprescindíveis, principalmente em relação aos pacientes em que os medicamentos tradicionais não são efetivos ou sequer funcionam. Em casos onde a epilepsia é considerada refratária, a qualidade de vida é extremamente prejudicada por crises epiléticas constantes (1,2).

No ano de 1960 em Israel, o químico Raphael Mechoulam e seu grupo descobriram e isolaram compostos derivados da *Cannabis sativa* L., como o canabidiol (CBD), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), canabigerol (CBG) entre outros (3). Atualmente existem centenas de fitocanabinóides conhecidos, apesar da maioria não ser encontrada em grande quantidade no vegetal (5). O THC é o componente principal e responsável pela maioria dos efeitos psicoativos característicos da planta. Apesar do estigma que o THC carrega, sua relevância medicinal não deve ser descartada (3). O CBD é o segundo derivado mais abundante na planta sendo que diversos estudos suportam a ideia de uma perceptível efetividade no tratamento de diversas patologias, com a vantagem de não ser uma substância psicoativa (4,5).

Além dos canabinóides exógenos naturais, que são os compostos derivados da *C. sativa* (THC e CBD) e os canabinóides sintéticos, como o nabilona e o dronabinol, vale destacar a presença de canabinóides produzidos pelo organismo (6,7). Os canabinóides endógenos ou endocanabinóides são pequenas moléculas derivadas do ácido araquidônico encontradas naturalmente no corpo humano. Essas moléculas foram descobertas no início dos anos 90, denominadas anandamida (N-araquidonoil-etanolamina) e 2AG (2-araquidonoilglicerol). Os fitocanabinóides interagem com o sistema endocanabinóide. Em suma, o sistema endocanabinóide (SE) é o sistema biológico encontrado em mamíferos, constituído de receptores canabinóides CB1 e CB2 que se associam aos compostos anandamida e 2-AG, produzidos endogenamente e responsáveis por inibir e/ou estimular tais receptores e proteínas que realizam a síntese, quebra e transporte desses canabinóides endógenos (5,8).

Desde então, avanços consideráveis foram realizados na compreensão do sistema endocanabinóide e fitocanabinóides e sua função no cérebro e outros órgãos, revelando um potencial alvo terapêutico para uma ampla gama de distúrbios cerebrais (8).

Sendo assim, esta pesquisa consistiu em aprofundar o conhecimento sobre o uso de metabólitos de *Cannabis* no tratamento da epilepsia.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo integrativa sobre os aspectos botânicos de *Cannabis*, diferentes tipos de fitocanabinóides e seus possíveis benefícios no tratamento da epilepsia e consistiu em coletar informações de artigos obtidos em base de dados, tais como PubMed, ScienceDirect, Scielo, Periódicos Capes, entre outros. O foco foi publicações com temas voltados

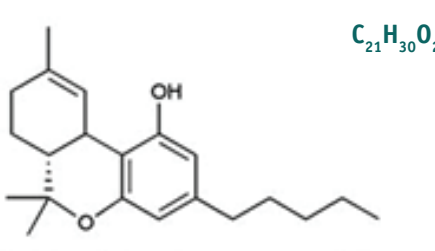
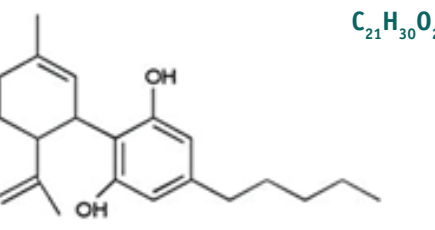
aos aspectos botânicos da *Cannabis*, sistema endocanabinoide e utilização de fitocanabinoides na medicina. com ênfase na epilepsia. A compilação foi elaborada a partir de trabalhos datados entre os anos 1963 e 2021, de um modo geral, publicados em periódicos internacionais especializados. Foram consideradas as pesquisas que abordaram o uso de canabinoides no tratamento de convulsões epiléticas, ensaios clínicos e pré-clínicos. Os seguintes descritores foram utilizados para o levantamento exploratório: *Cannabis sativa* L., epilepsia, crise epilética, doenças neurológicas, fitocanabinoides e sistema endocanabinoide. Buscou-se na medida do possível seguir a metodologia de checklist PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) e o acrônimo PICO (9,10). O primeiro corresponde a um método que visa adequar o conteúdo em diferentes tipos de revisão bibliográfica. O último, um método de caráter não clínico, foi utilizado para nortear o desenvolvimento do estudo. Portanto, foram contemplados estudos sobre pacientes com epilepsia refratária (P) e a intervenção (I) foi direcionada para o uso de fármacos a base de *Cannabis*; o procedimento padrão (C) foi determinado como o uso de anticonvulsivantes e por fim, a efetividade da alternativa fitoterápica.

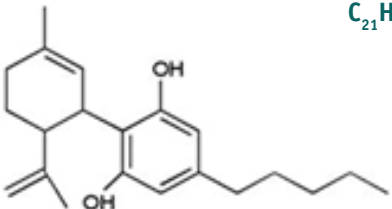
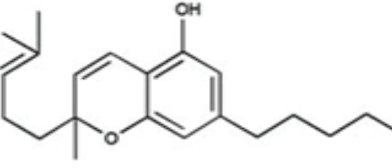
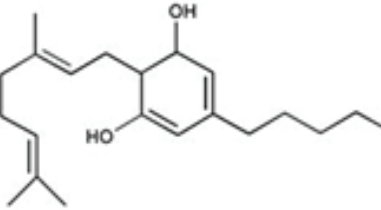
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A *C. sativa* é uma angiosperma anual com espécimes masculinas e femininas (dióica) e respectiva fecundação ocorrendo por meio de polinização. Apresenta forte raiz primária com caule ereto do tipo haste ramificado e não lenhoso (herbáceo), a qual pode variar de 1 a 6 metros de altura cultivada principalmente em regiões temperadas e tropicais (11,12). Junto a *Humulus lupulus*, a *C. sativa* é pertencente à pequena família Cannabaceae, conhecida pela biossíntese de compostos canabinoides (especificamente denominados fitocanabinoides) que são metabólitos secundários com notórios efeitos terapêuticos registrados (13).

Os metabólitos secundários são substâncias que, diferente dos primários, não estão relacionadas diretamente ao crescimento e desenvolvimento vegetativo. Algumas das funções gerais destes metabólitos são de proteção contra ameaças externas, como predação e atração de animais polinizadores ou dispersores sementes. Terpenos, alcaloides e compostos fenólicos são os três principais grupos, conhecidos como componentes de extratos vegetais brutos, utilizados desde a indústria farmacêutica até produtos alimentícios (5,12,14).

Quadro 1. Fitocanabinoides de efeitos terapêuticos encontrados nos derivados vegetais de *Cannabis sativa* L.

Metabólito		Efeitos terapêuticos
delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC)		O Δ9-THC pode ser usado como anti-inflamatório, neuroprotetor e anticonvulsivante, auxiliando no tratamento de doenças que envolvem crises epiléticas (17).
canabidiol (CBD)		O CBD mostra ter propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, ansiolíticas e antitumorais (18). Eficaz no tratamento de doenças neurológicas como a epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson e Alzheimer (5).

Metabólito		Efeitos terapêuticos
canabinol (CBN)	 <p>$C_{21}H_{26}O_2$</p>	Em experimentos feitos em animais e em humanos, o CBN mostrou-se pouco ativo ou até mesmo inativo e mesmo mostrando efeitos positivos quando usado para tratar hipotermia e catalepsia, se mostrou menos efetivo do que o THC (19).
Canabigerol (CBG)	 <p>$C_{21}H_{36}O_2$</p>	Apresenta um grande efeito anti-inflamatório em modelos animais e quando utilizado em conjunto com o THC sua eficiência foi potencializada (5).
Canabigerol (CBG)	 <p>$C_{21}H_{36}O_2$</p>	O canabigerol é antioxidante, anti-inflamatório e apresenta propriedades neuroprotetoras promissoras para o tratamento de doenças como Huntington (20)

O termo “canabinoide” originalmente foi criado num contexto fitoquímico para referir-se a uma classe estruturalmente homogênea de meroterpenos típicos da *C. sativa* (14-18). Na *Cannabis*, esses fitocanabinoides são secretados pelos tricomas glandulares no topo das flores. Tricomas são definidos como estruturas se estendem da epiderme vegetal, presentes na superfície da maioria das plantas terrestres e em geral, incluem dois diferentes tipos (não glandulares e glandulares). Em *C. sativa*, os tricomas glandulares, diferente dos não glandulares, armazenam a maior parte dos fitocanabinoides, como exemplo, as flores das plantas fêmeas que apresentam de 10 a 12% do composto canabinoide psicoativo Δ^9 -THC e enquanto 1 a 2% nas folhas. Em plantas masculinas, poucos tricomas glandulares são desenvolvidos, consequentemente, a produção de fitocanabinoides é menor, justificando o uso dos espécimes femininos na produção medicinal (5,11,12).

Os primeiros fitocanabinoides foram identificados e isolados no século 20 em pesquisas conduzidas por Raphael Mechoulam e também por brasileiros como o professor Elisaldo Carlini (3). Em 1963, o canabidiol (CDB) foi descoberto e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) em 1964. Originalmente, os canabinoides vegetais são encontrados em sua forma ácido, como por exemplo o THCA ou ácido tetrahydrocannabinólico. Os ácidos fitocanabinoides sofrem descarboxilação, os canabinoides neutros. Essa conversão de ácido para neutro pode ocorrer por meio de um armazenamento prolongado ou quando calor é aplicado (5).

Centenas fitocanabinoides já foram descobertos e isolados (5). Esses compostos possuem efeitos benéficos para a saúde como estimulante de apetite, analgesia, no tratamento de glaucoma e como antiemético (5-16). Porém a grande maioria não é encontrada em abundância na planta ou não apresenta efeitos relevantes co-

nhecidos, tornando assim somente uma pequena porcentagem deles viável e útil para a utilização na medicina (Quadro 1).

Com a descoberta do sistema endocanabinoide fez-se conveniente a distinção entre os compostos canabinoides derivados da planta do restante, portanto, assim se deu o termo fitocanabinoide. São compostos com 21 átomos de carbono (C₂₁) encontrados na *Cannabis sativa* L., porém, não necessariamente exclusivos da mesma, podendo ser encontrados em outras plantas e até mesmo em fungos (12,14).

Epilepsia é o nome dado ao distúrbio, síndrome ou até mesmo sintoma cerebral crônico cuja característica principal é uma predisposição duradoura de ataques epiléticos. Uma crise epilética é um fenômeno equivalente a um espasmo agudo passageiro causado por excesso anormal de atividade neural. A classificação de uma epilepsia é dada conforme o aspecto de suas crises, podendo ser: focal, generalizada ou uma combinação das duas (23,24). Crises focais podem envolver sintomas e aspectos diferentes, dependendo do paciente, com a perda de consciência se a crise for classificada como focal complexa. Diferente da focal, onde apenas uma parte do cérebro é afetada, a epilepsia generalizada envolve o cérebro inteiro e brusca perda de consciência (1,23,24). Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE) é necessário no mínimo uma de três características para o diagnóstico: ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) que ocorrem com intervalo de 24 horas ou mais entre estas, o mínimo de uma crise não provocada com probabilidade de ocorrência de crises semelhantes superior a 60% ou o diagnóstico de alguma síndrome epilética (1).

Além de a epilepsia afetar a qualidade de vida, pode ocasionar comorbidades. Exemplos dessas comorbidades são: complicações no processamento cognitivo de informações, problemas de memória e de atenção, transtornos mentais que podem incluir depressão, ansiedade, enxaquecas e distúrbios do sono incluindo as crises noturnas (24). A epilepsia não tem cura e requer um tratamento com o uso contínuo de anticonvulsivantes como a pregabalina, oxcarba-

zepina e o clobazam. Esses medicamentos têm a função de diminuir rapidamente o excesso de sinapses para a prevenção de crises epiléticas. Sendo assim, esse tipo de tratamento pode ser, conceitualmente, considerado uma profilaxia secundária, onde a epilepsia em si não é afetada pelos fármacos antiepiléticos (25).

Apesar de fitocanabinoides, como o CBG apresentarem efeitos anticonvulsivos, o CBD e o THC são os compostos da *Cannabis* que protagonizam o uso clínico e se destacam como sendo os dois compostos ativos mais abundantes e estudados da *C. sativa*. Embora tenha sido comprovado que o Δ^9 -THC possui propriedades anticonvulsivantes, o fato de ser psicoativo o torna um alvo de críticas, criando limitações em uso clínico e em pesquisas, onde por exemplo, os pacientes muitas vezes são crianças (35). O CBD possui uma propriedade que permite neutralizar parte dos efeitos intoxicantes da *Cannabis*. Em associação ao THC, pode balancear os efeitos colaterais, reduzindo-os e proporcionando um dinamismo entre os dois fitocanabinoides (27). O CBD provou ser um fitocanabinoide mais interessante para o tratamento de epilepsia, além de demonstrar efeitos positivos em tratamentos neurológicos e exibir maior segurança quando considerado como fitoterápico. Os ensaios pré-clínicos mostram que apresenta resultados no controle de crises convulsivas induzidas (Quadro 2) (5, 25-27).

Quadro 2. Testes pré-clínicos para a observação dos efeitos anticonvulsivos do CBD.

Modelo do estudo	Animal	Resultados	Dose (mg/kg)
Convulsões induzidas por pilocarpina (27)	Ratos	Redução de crises convulsivas	1-100
Convulsões parciais induzidas por penicilina intraventricular (27)	Ratos	Redução de crises convulsivas	10-100
Estimulação elétrica transcorneal (28)	Camundongos	Redução das crises tônico-clônicas	ED ₅₀ = 267
Crises induzidas com pentilenotetrazol (29)	Ratos	Redução de mortalidade e de crises convulsivas	100

ED₅₀: dose efetiva em 50 % dos indivíduos.

Em 1980, Raphael Mechoulam, em colaboração com um grupo de pesquisadores da América do Sul liderado pelo professor Elisaldo Carlini, realizou um teste clínico em humanos para a análise dos efeitos do canabidiol em pacientes epiléticos (31). Pacientes que sofriam de epilepsia secundária generalizada e que não faziam uso de medicamentos anticonvulsivos foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Cada indivíduo, em um sistema de estudo duplo-cego, recebeu diariamente de 200 a 300 mg de CBD ou placebo durante quatro meses e meio. Destes, quatro pacientes permaneceram praticamente livres de crises convulsivas, três tiveram um melhoramento parcial e um não teve mudança. No grupo placebo, apenas um sujeito mostrou melhora. Apesar dos resultados favoráveis para a agregação de fitocanabinoides na terapêutica, a sua utilização somente ocorreu décadas depois (32).

Atualmente, os casos de crianças com epilepsias refratárias e síndromes epiléticas são priorizados em pesquisas e testes clínicos (35). Síndromes como a de Dravet, Sturge-Weber, West e Lennox-Gastaut são formas catastróficas de epilepsia, com alta taxa de mortalidade e começam a causar danos na infância. Estas síndromes manifestam várias crises convulsivas longas e severas, que danificam o desenvolvimento cognitivo da criança e são resistentes aos medicamentos anticonvulsivantes convencionais (24). A utilização de CBD em conjunto com outros medicamentos anticonvulsivos não causa efeitos adversos. Os efeitos adversos podem ser corrigidos com a dosagem da quantidade de CBD ou dos anticonvulsivos (35).

No Quadro 3 são apresentados os resultados positivos do CBD em casos severos, principalmente em crianças com síndromes epiléticas.

Pacientes que sofrem de epilepsia podem ser tratados com fitocanabinoides, porém o foco principal é a utilização em quadros clínicos mais graves onde as alternativas de tratamento são escassas. Apesar dos resultados promissores, mais trabalhos de cunho científico são necessários para concretizar e implementar uma nova solução para o tratamento de epilepsias refratárias aos medicamentos anticonvulsivos

convencionais. A aplicação dos fitocanabinoides é importante pois é uma alternativa quando o uso de fármacos convencionais é ineficiente ou até mesmo danoso à saúde. Os autores do livro “*Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*” publicado em 2016 apontaram que os estudos sobre as propriedades anticonvulsivantes são escassos sendo que os dados existentes à época sugeriam um potencial anticonvulsivante no uso de metabólitos de *Cannabis* (25).

Segundo os autores supracitados não se pode descartar que o CBD e o THC podem gerar crises convulsivas em pessoas sem histórico de epilepsia (25), considerando a ocorrência de crises convulsivas em de uma garota com síndrome de Dravet que teve reação adversa ao canabidiol (32). Em animais foram observados efeitos adversos relacionados ao desenvolvimento, morte embrionária e fetal, alterações no sistema nervoso central, entre outros. Efeitos adversos em humanos foram observados em estudos sobre epilepsia e outros distúrbios psiquiátricos, além de diarreia, cansaço, vômitos, sonolência e anormalidades hepáticas (34). Contudo, outras pesquisas comprovaram a eficácia farmacêutica do CBD na melhora de pacientes com síndromes como a de Lennox-Gastaut (LGS) e Dravet (SD) (7,33).

Orrin Devinsky é um pesquisador que mantém sua forte atuação em estudos clínicos recentes relacionados à epilepsia resistente como a síndrome de Dravet (6,7,33). Seus estudos consistem em ensaios clínicos e priorizam a utilização de CBD concomitante com outros anticonvulsivos convencionais. Ainda há uma preocupação com os efeitos psicoativos do THC em crianças menores de 15 anos de idade, como psicose e alterações da função cognitiva. Em contrapartida existem relatos que informam resultados positivos do THC em associação ao CBD (efeito entourage) (36-38).

Um caso notório que chamou a atenção para o uso da *Cannabis* medicinal, foi o de Charlotte Figi, uma menina de 5 anos com Síndrome de Dravet que sofria centenas de crises convulsivas semanais, desde os primeiros meses de vida.

CBD, associado a uma quantia baixa de THC, foi introduzido no tratamento da criança. As crises convulsivas diminuíram drasticamente para duas a três por mês (35). Independente de casos como este consistirem em resultado positivo, sob o ponto de vista de saúde pública, essas associa-

ções muitas vezes são preparações artesanais não reguladas de extratos de *C. sativa* de fontes não certificadas e diversas variáveis são completamente ignoradas, como as reações adversas que interações ainda desconhecidas mistura de fitocanabinoides com outros fármacos (35).

Quadro 3. Testes clínicos sobre a eficácia da utilização de CBD como substância adicional ao tratamento de diferentes tipos de epilepsia resistente a medicamentos anticonvulsivos convencionais.

Pacientes	Condições clínicas	Dose de CBD	Anticonvulsivos concomitantes	Desfecho
214 crianças e adultos (de 1 a 30 anos)	Epilepsia resistente a medicamentos (6,7)	Inicial de 2-5 mg/kg/dia titulada até a dosagem máxima de 50 mg/kg/dia	clobazam; valproato de sódio	Redução mensal média das crises motoras de 36,5%
120 crianças e jovens adultos (2 a 18 anos)	Síndrome de Dravet (6)	20 mg/kg/dia	clobazam; levetiracetam; estiripentol; topiramato; valproato de sódio	Redução mensal média das crises de 12,4 para 5,9% comparado ao grupo placebo
171 crianças e adultos (2 a 55 anos)	Síndrome de Lennox-Gastaut (7)	20 mg/kg/dia	clobazam; levetiracetam; estiripentol; rufinamida; valproato de sódio	Redução mensal média das crises em 43,9% no grupo de CBD
264 crianças e adultos (a partir de 2 anos)	Síndrome de Dravet; Síndrome de Lennox-Gastaut (7)	21 mg/kg/dia	clobazam; levetiracetam; estiripentol; topiramato; valproato de sódio	A frequência mensal das crises diminuiu entre uma média de 38% a 44%
55 crianças e adultos (1 a 30 anos)	Epilepsia; Síndrome de Dravet; Transtorno por Deficiência CDKL5; Síndromes de Aicardi, Doose e Dup15q (32)	Inicial de 5 mg/kg/dia titulada até a dosagem máxima de 50 mg/kg/dia	clobazam; levetiracetam; rufinamida; felbamato; topiramato	Redução mensal média da frequência das crises convulsivas em 51,4% na semana 12 e em 59,1% na semana 48
5 bebês (1 a 45 semanas)	Síndrome de Sturge-Weber (31)	2-25 mg/kg/dia	clobazam; levetiracetam; felbamato; topiramato; oxcarbazepina; clorazepato; perampanel; valproato de sódio	50% de redução de crises em todos os pacientes. Melhorias na qualidade de vida de todos os pacientes.

CONCLUSÃO

A nível mundial, a epilepsia é um sério problema de saúde e acarreta inúmeras complicações no desenvolvimento cognitivo, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, entre outras comorbidades tão graves, ou mais severas, do que a própria epilepsia. Dentre os fitocanabinoides, o canabidiol é considerado promissor e eficaz no tratamento de pacientes epiléticos. Seu uso, especialmente nos casos de crianças que apresentam algum tipo de epilepsia resistente aos anticonvulsivantes é uma

alternativa para o controle das crises convulsivas e melhoria na qualidade de vida. Pesquisas e estudos clínicos são imprescindíveis para a consolidação do uso dos fitocanabinoides no tratamento de doenças epiléticas ou a sua exclusão, caso demonstrem ser prejudiciais à saúde do paciente. No entanto, principalmente no Brasil, cientistas ainda encontram dificuldades em desenvolver pesquisas com fitocanabinoides de *Cannabis sativa* devido a proibição, discriminação e legislação escassa que impossibilitam a geração de conhecimento científico na área da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel JJ. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
2. Jaures CR, Oliveira DSMS, Cominetti MR, Fernandes MJS. Poluição do ar e sua relação com a epilepsia. *Rev Neurociências*. 2021;291–214. DOI:10.34024/rnc.2021.v29.12451.
3. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish-I: the structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19(12):2073-2078.
4. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 SUPPL.):11S-19S. DOI 10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x.
5. Marcu J. P. An Overview of major and minor phytocannabinoids. In: *Neuropathology of drug addictions and substance misuse.: Foundations of Understanding, Tobacco, Alcohol, Cannabinoids and Opioids*. Volume 1. Academic Press 2016. 672-678. DOI:10.1016/B978-0-12-800213-1.00062-6.
6. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbut R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New Engl. J. Med*. 2017;376:2011–2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.
7. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. *New Engl. J. Med*. 2018;378:1888–1897. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.
8. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(11):757-64. DOI: 10.1038/nrn3811.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100.Gfg
10. Glasziou, Paul, Irwig L, Bain C, Colditz G. *Systematic reviews in health care: a practical guide*. Cambridge University Press; Nova York, USA. 1ª edição. 2001. 116 p.
11. Farag S, Kayser O. The cannabis plant: botanical aspects. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Academic Press. 2017p.3-12. DOI: 10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6.
12. Gertsch J, Pertwee RG, Di Marzo V. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant—do they exist? *Br. J. Pharmacol*. 2010;60(3):523-529 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00745.x
13. Kusari P, Kusari S, Spiteller M, Kayser O. Cannabis Endophytes and Their Application in Breeding and Physiological Fitness. In: *Cannabis sativa L.- Botany and Biotechnology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 419–37. DOI: 10.1007/978-3-319-54564-6_20.
14. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular targets of the phytocannabinoids: a complex picture. *Phytocannabinoids*. 2017;103:103–131. DOI: 10.1007/978-3-319-45541-94.
15. Kirkham TC, Williams CM. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake. *Psychopharmacol*. 2001; 153:267-270. DOI: 10.1007/s002130000596.
16. Boychuk D, Goddard G, Mauro G, Orellana M. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: A Systematic Review. *J. Oral Facial Pain Headache*. 2015;29:7-14. DOI: 10.11607/ofph.1274.
17. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, Pizer B. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2;2(2). DOI: 10.1002/14651858.
18. Hanus LO, Meyer SM, Munoz E, Tagliatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33:1357–1392. DOI: 10.1039/C6NP00074F.
19. Charytoniuk T, Zywno H, Konstanynowicz-Nowicka K, Berk K, Bzdega W, Chabowski A. Can physical activity support the endocannabinoid system in the preventive and therapeutic approach to neurological disorders? *Int. J. Mol Sci*. 2020;21;12:4221. DOI:10.3390/ijms21124221.
20. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus L. Cannabidiol – recent advances. *Chem. Biodivers*. 2007;4:1678-1692. DOI: 10.1002/cbdv.200790147.
21. Yamamoto I, Watanabe K, Matsunaga T, Kimura T, Funahashi T, Yoshimura H. Pharmacology and Toxicology of Major Constituents of Marijuana—On the Metabolic Activation of Cannabinoids and Its Mechanism. *Toxin Rev*. 2003;22:577-589. DOI: 10.1081/TXR-120026915.

22. Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Sagredo O. Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. *Neurotherapeutics*. 2015;12(1):185-199. DOI: 10.1007/s13311-014-0304-z.
23. World Health Organization WHO. *Epilepsy: a public health imperative*. Geneva: World Health Organization; 2019
24. Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):101-116. DOI: 10.1684/epd.2015.0739.
25. Holtkamp M, Hamerle M. Chapter. Cannabis use in epilepsy—risks and benefits. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Academic Press. 2017.p. 431-438 DOI:10.1016/B978-0-12-800756-3.00050-8.
26. Santos RG, Hallak JEC, Leite JP, Zuardi AW, Crippa JAS. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:135-143. DOI: 10.1111/jcpt.12235.
27. Russo E, Guy G. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med. Hypotheses*. 2006;66:234-246. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.
28. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE, Burnett MD, Yamasaki Y, Stephens GJ, Whalley BJ, Williams CM. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in ani-mal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*, 2012;21:344–352. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.03.001
29. Consroe P, Benedito MA, Leite JR, Carlini EA, Mechoulam R. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 1982;83:293–298. DOI: 10.1016/0014-2999(82)90264-3
30. Shirazi-zand Z, Ahmad-Molaei L, Mota-medi F, Naderi N. The role of potassium BK channels in anticonvulsant effect of cannabidiol in pentylenetetrazole and maximal electroshock models of seizure in mice. *Epilepsy Behav*. 2013;28:1–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.03.009
31. Cunha J, Carlini EA, Pereira A, Ramos O, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Mechoulam R. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*. 1980;21:175-185. DOI: 10.1159/000137430.
32. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules*. 2019;12;24(8):1459. DOI: 10.3390/molecules24081459.
33. Devinsky O, Nabbut R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302. DOI: 10.1111/epi.14628.
34. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989. DOI: 10.2174/1570159X17666190603171901.
35. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(6):783-786 DOI: 10.1111/epi.12610.
36. Griffith-Lendering MFH, Wigman JTW, Van Leeuwen AP, Huijbregts SCJ, Huizink AC, Ormel J, Verhulst FC, Van Os J, Swaab H, Vollebergh WAM. Cannabis use and vulnerability for psychosis. *Addiction*. 2013;108:733-740
37. Fontes M, Bolla K, Cunha P, Almeida P, Jungerman F, Laranjeira R, Bressan R, Lacerda A. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br. J. Psychiatry*. 2011;198:442-447. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.077479.
38. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(3):574-577. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.