

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Uso terapêutico do canabidiol no tratamento de epilepsia infantil

Shamara D'Angelic Rhodeesh Taylor

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
Lista de Figuras.....	2
Lista de Quadros	2
Lista de Tabelas	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
3.1. Estratégias de pesquisa	8
3.2. Critérios de inclusão	8
3.3. Critérios de exclusão	8
3.4. Coleta e análise dos dados	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
4.1 Epilepsia - Fisiopatologia da doença	10
4.2 Classificação das crises epilépticas	11
4.3 Síndrome de Dravet	14
4.4 Síndrome de Lennox-Gastaut	15
4.5 O Sistema Endocanabinoide	16
4.5.1 Os endocanabinoides	18
4.5.2 Os receptores cannabinoides	20
4.5.3 As enzimas regulatórias	21
4.6 Canabidiol - Estrutura e REA	21
4.7 Canabidiol - Ação farmacológica e alvos no tratamento de epilepsia	23
4.8 Tratamentos Atuais de SD e SLG	24
4.9 Tratamentos utilizando canabidiol	27
4.10 O CBD no Brasil	31
5. CONCLUSÕES	32
6. BIBLIOGRAFIA	34
7. ANEXOS	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ABHD6	α , β -hidrolase-6
ABHD12	α , β -hidrolase-12
AEA	Anandamida
aEEG	Eletroencefalograma de amplitude integrada
2-AG	2-araquidonoilglicerol
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CB-1/2/3	Receptor canabinoide- 1/2/3
CBD	Canabidiol
EEG	Eletroencefalograma
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
FDA	Food and Drug Administration
GPR55	Receptor acoplado à proteína G 55
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
ID-1	Inibidor de ligação ao DNA-1
ILAE	International League Against Epilepsy
MAGL	Monoacilglicerol lipase
NAPE-PLD	Fosfolipase D seletiva para N-acil-fosfatidiletanolamina
SD	Síndrome de Dravet
SEC	Sistema Endocanabinoide
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
SNC	Sistema nervoso central
THC	Tetrahidrocanabinol
TIMP 1	Inibidor de tecido de metaloproteinases da matriz-1
TRPV1	Receptor transitório potencial vaniloide tipo-1
TRPV2	Receptor transitório potencial vaniloide tipo-2

LISTA DE FIGURAS

<p>Figura 1 - Regulação enzimática de endocanabinoides e alvos primários. Os endocanabinoides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida se ligam aos receptores CB1 e CB2 e também ao receptor não endocanabinoide, TRPV1 (apenas anandamida) em resposta a algum estímulo de estresse. A síntese dos endocanabinoides ocorrem pela ação das enzimas fosfolipase D seletiva para N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) e diacilglicerol lipase α/β (DAGL α/β) nos precursores N-acil-fosfatidiletanolamina e 1,2-diacilglicerol. As enzimas reguladoras, a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) degradam os endocanabinoides pela hidrólise enzimática para formar o ácido araquidônico. Além disso, em algumas células, as enzimas α, β-hidrolase-6 (ABHD6) e α, β-hidrolase-12 (ABHD12) também hidrolisam 2-AG. (DONVITO et al., 2017)</p>	<p>Pág. 17</p>
<p>Figura 2 - Exemplos selecionados de modificações químicas comuns no esqueleto do tetrahidrocannabinol (PRANDI et al., 2018)</p>	<p>Pág. 22</p>
<p>Figura 3 - Resumo do algoritmo de tratamento proposto para pacientes adultos com SLG (MONTOURIS et al., 2020)</p>	<p>Pág. 27</p>
<p>Figura 4 - Redução percentual média de crises totais da SLG e crises atônicas (drop attacks) mensais com base nos 2 ensaios controlados (Thiele et al., 2018; Devinsky et al., 2018) (ARZIMANOGLOU et al., 2020)</p>	<p>Pág. 30</p>

LISTA DE QUADROS

<p>Quadro 1. Algoritmo de tratamento para a síndrome de Dravet conforme descrito pelo painel de consenso norte-americano. (Cross et al, 2020)</p>	<p>Pág. 26</p>
---	----------------

LISTA DE TABELAS

<p>Tabela 1 - A farmacocinética clínica e o perfil farmacológico do CBD (Epidiolex®)</p>	<p>Pág. 28</p>
<p>Tabela 2 - Redução percentual média das crises totais e as crises generalizadas do tipo tônico-clônico na SD durante o ensaio controlado de Devinsky et al. (2017)</p>	<p>Pág. 31</p>

RESUMO

TAYLOR, S. **Uso terapêutico do canabidiol no tratamento de epilepsia infantil.** 2021. 43 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Epilepsia Infantil; Canabidiol; Síndrome de Dravet; Síndrome de Lennox-Gastaut; Endocanabinoides.

INTRODUÇÃO: O canabidiol (CBD) é um dos principais fitocanabinoides da planta *Cannabis sativa* (comumente referida como marijuana ou maconha) que é isento dos efeitos psicoativos que geralmente caracterizam o seu uso recreativo. Existem evidências de que o CBD apresenta atividades neuroprotetoras, analgésicas, anti-inflamatórias, antineoplásicas, quimiopreventivas e imunomodulatórias. Frente à liberação do CBD nos EUA e da judicialização para a obtenção dele no Brasil, é importante discutir e ampliar o conhecimento a respeito de tratamentos alternativos para a epilepsia, como é o caso do CBD. Consequentemente, torna-se necessária uma investigação a respeito de sua ação farmacológica e de seus alvos conhecidos no tratamento de síndromes epilépticas como as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut, onde atualmente existem relatos de sucesso com o CBD. **OBJETIVO:** Discutir o uso do canabidiol no tratamento das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut. Comparar os desafios e benefícios dos tratamentos que envolvem o uso do canabidiol com os tratamentos atuais de epilepsia infantil. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa utilizando artigos científicos publicados nos últimos 20 anos (2000 até 2021) em português e inglês. A pesquisa utilizou a base de dados disponibilizada pela Universidade de São Paulo por meio do site Sistema Integrado de Bibliotecas da USP (SiBi). As bases de dados consultadas foram: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Sciencedirect and PubMed*. Além disso, foram utilizados *sites* de instituições nacionais, internacionais, públicas e privadas. O levantamento de informações relevantes em livros didáticos, *websites*, ou outros meios também foi realizado concomitantemente ao processo de elaboração deste trabalho, sempre que considerado necessário. Para a elaboração do texto final, foram considerados somente os trabalhos alinhados com a proposta deste estudo. **RESULTADOS E CONCLUSÃO:** Os fármacos atuais utilizados no tratamento das epilepsias refratárias, não são adequados para diminuir a frequência das crises motoras de maneira significativa em 30% dos pacientes. A incapacidade de alterar a ictogênese e a epileptogênese é um dos desafios potencialmente resolvidos pelo uso do canabidiol por ser capaz de interromper processos mal adaptativos. O canabidiol atua por meio do sistema endocanabinoide trazendo benefícios neuroprotetores, antiepilépticos, anti-inflamatórios e antioxidantes. O CBD mostrou eficácia no tratamento de pacientes com 2 anos ou mais quando administrado com os antiepilépticos convencionais. O CBD não apresenta dependência, que é o caso do psicoativo, THC e é metabolizado pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19, portanto, a co-administração de inibidores dessas enzimas pode aumentar o risco de

interações medicamentosas. Entretanto, somente uma interação medicamentosa significativa foi reportada com o clobazam, a qual pode ser solucionada com a diminuição da dose. Os efeitos adversos do CBD são mais brandos se comparados com os efeitos adversos dos antiepilépticos convencionais. Há necessidade de mais estudos relacionados ao sistema endocanabinoide e os mecanismos do CBD, mas os benefícios observados até hoje mostram alto potencial de CBD no tratamento da epilepsia infantil.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é definida como a recorrência não provocada de crises epilépticas (STAFSTROM; CARMANT, 2015). Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), para ser considerada epilepsia, a doença deve apresentar pelo menos uma das situações a seguir: pelo menos duas crises epilépticas não provocadas durante um período de mais do que 24 horas; a combinação de uma crise epiléptica não provocada e, num período de 10 anos depois de duas crises não provocadas, apresentar a probabilidade de pelo menos 60% de ter uma crise semelhante; ou o diagnóstico de uma síndrome epiléptica (ILAE, 2014).

A classificação da epilepsia é determinada utilizando três níveis: tipo de crise, tipo de epilepsia e diagnóstico de síndrome de epilepsia. A determinação da etiologia da doença é uma etapa fundamental na escolha das terapias e dos tratamentos adequados. As etiologias possíveis da doença dividem-se em seis categorias: estrutural, genética, de infecção, metabólica, imunológica, e de etiologia desconhecida; podendo ter apenas uma única etiologia ou uma combinação delas (ILAE, 2017). Uma vez que a etiologia é determinada por meio da realização do eletroencefalograma (EEG), testes genéticos e exames de neuroimagem, inicia-se a escolha do tipo de tratamento ou terapia adequada.

Nos últimos 20 anos, houve uma expansão na quantidade de fármacos que podem ser utilizados no tratamento da epilepsia. Entretanto, apesar do aumento do número de fármacos disponíveis, os tratamentos utilizados atualmente ainda não apresentam um impacto significativo em pacientes com epilepsia fármaco-resistente (epilepsia refratária) por atuarem, em sua maioria, com mecanismos semelhantes aos tratamentos conhecidos (WALKER, 2013). Ressaltamos que a escolha do tratamento, pode mudar ao longo da vida do paciente. A farmacoterapia é utilizada como uma forma de aliviar ou controlar os sintomas do paciente e não como uma forma de curar a epilepsia (DIPIRO, 2017). Assim, o objetivo terapêutico dos fármacos antiepilepticos é reduzir a frequência das crises epilépticas, enquanto minimiza os efeitos adversos associados ao uso desses fármacos, os quais são geralmente cognitivos.

Um dos maiores desafios no tratamento da epilepsia é a incapacidade de alterar os mecanismos que geram as crises epilépticas (ictogênese) e o processo envolvido no desenvolvimento da epilepsia como consequência de uma lesão encefálica (epileptogênese). Foram identificadas em estudos com roedores, ações neuroprotetoras com o uso de canabidiol (CBD) que ilustram um efeito potencial de modificação da doença e as comorbidades associadas, utilizando um modelo de epilepsia do lobo temporal (PATRA et al., 2019).

Para entender a ação dos antiepilépticos é importante conhecer a fisiopatologia das crises epilépticas. Uma crise pode surgir a partir de uma hiperestimulação dos neurônios num hemisfério encefálico que pode ou não se alastrar (crises de início focal), nos dois hemisférios simultaneamente (crises de início generalizado) ou de uma combinação de crises de início generalizado e focal. Essas crises são geralmente causadas pela descarga excessiva e síncrona de neurônios no cérebro (STAFSTROM; CARMANT, 2015).

O canabidiol (CBD) é um dos principais fitocannabinoides da planta *Cannabis sativa* (comumente referida como marijuana ou maconha) que é isento dos efeitos psicoativos que geralmente caracterizam o seu uso recreativo. Existem evidências de que o CBD apresenta atividades neuroprotetoras, analgésicas, anti-inflamatórias, antineoplásicas, quimiopreventivas e imunomodulatórias (CAMPOS et al., 2016). Os mecanismos de ação do CBD ainda não são completamente esclarecidos, porém sabe-se que ativam autofagia e apoptose por meio da indução do estresse ao retículo endoplasmático e inibição da sinalização da via de AKT/mTOR. Além disso, o CBD está envolvido na expressão de vários agentes (genes e receptores, citocinas) os quais fazem parte de processos quimiopreventivos e antineoplásicos, incluindo as espécies reativas ao oxigênio (ROS), a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), o inibidor de tecido de metaloproteinases da matriz-1 (TIMP 1), o inibidor de ligação ao DNA-1 (ID-1) e receptor transitório potencial vaniloide tipo-2 (TRPV2) (NCBI, 2020).

A atividade do canabidiol nos receptores CB1 e CB2 no sistema endocanabinoide também está relacionada aos efeitos antiepilépticos, onde o CBD inibe a hidrólise de anandamida, aumentando a disponibilidade do

endocanabinoide, apresentando efeitos neuroprotetores nas crises induzidas pela cocaína (LAZARINI-LOPES et al, 2020).

Em junho de 2018, o CBD foi aprovado pela *Food & Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos sob a marca Epidiolex®, na forma de solução oral para o tratamento das síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut. Foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA que contém uma substância purificada derivada da maconha, além de também ser o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da síndrome de Dravet (FDA, 2018).

As síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut são caracterizadas pelo declínio cognitivo junto com a regressão comportamental devido à atividade epileptogênica que ocorre no período de desenvolvimento encefálico (ANWAR, 2019). Descobriu-se em 2001, que a mutação no gene SCN1A localizado no cromossomo 2q24, na subunidade 1 no canal de cálcio voltagem dependente é responsável pela manifestação da síndrome de Dravet.

A síndrome de Dravet, também conhecida como epilepsia mioclônica grave da infância, tem uma incidência de 1 em 22.000 a 1 em 40.000 e geralmente se apresenta em pacientes durante o primeiro ano de vida (CONNOLLY, 2016). Já a síndrome de Lennox-Gastaut ocorre em 1 a 2% dos casos de epilepsia e em 1 a 10% dos casos de epilepsia da infância e geralmente se apresenta nos pacientes antes dos 8 anos. A sua etiologia geralmente se origina de 4 possibilidades: metabólica, estrutural, genética ou desconhecida (ASADI-POOYA, 2018), e as crises são resistentes ao tratamento com fármacos, sendo considerada uma epilepsia refratária.

Em 2020, no Brasil, foi liberado para comercialização pela ANVISA, o primeiro extrato de CBD. Foi criado graças à parceria entre a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) e a Universidade de São Paulo (USP), e foi fabricado pelo laboratório Prati-Donaduzzi, no Paraná. Para obter este produto, porém, é necessário a apresentação de receituário tipo B (azul), de numeração controlada (ESCOBAR, 2020).

No dia 3 de dezembro de 2019, a Anvisa aprovou a regulamentação de produtos à base de maconha no Brasil. Além disso, a Anvisa pode autorizar a

importação de produtos derivados de Cannabis para o tratamento da própria saúde (RDC nº 335/2020), porém o cultivo da planta no Brasil ainda não é permitido (ANVISA, 2020). Frente à liberação do CBD nos EUA e da judicialização para a obtenção dele no Brasil, é importante discutir e ampliar o conhecimento a respeito de tratamentos alternativos para a epilepsia, como é o caso do CBD. Consequentemente, torna-se necessária uma investigação a respeito de sua ação farmacológica e de seus alvos conhecidos no tratamento de síndromes epilépticas como as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut, onde atualmente existem relatos de sucesso com o CBD.

2. OBJETIVOS

Analisar a fisiopatologia da epilepsia e explorar os alvos conhecidos e potenciais para o seu tratamento utilizando as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut como modelos de referências. Discutir a ação farmacológica do canabidiol e seus alvos neste tratamento, e a partir disso, comparar e argumentar os desafios e benefícios dos tratamentos que envolvem o uso do canabidiol com os tratamentos atuais de epilepsia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa utilizando artigos científicos publicados nos últimos 20 anos (2000 até 2020) em português e inglês. A pesquisa utilizou a base de dados disponibilizada pela Universidade de São Paulo por meio do site Sistema Integrado de Bibliotecas da USP (SiBi). As bases de dados consultadas foram: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Sciencedirect and PubMed (U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health)* onde os termos utilizados incluem: *epilepsy*, *epilepsy syndrome*, *cannabidiol in epilepsy*, *cannabidiol in Dravet syndrome*, *Dravet syndrome*, *cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome*, *Lennox-Gastaut syndrome*, *endocannabinoids*, epilepsia infantil, canabidiol mecanismo, infantil, CBD e

epilepsia, maconha, cannabis medicinal, síndrome de epilepsia e epilepsia refratária. Além disso, foram utilizados *sites* de instituições nacionais, internacionais, públicas e privadas.

3.2. Critérios de inclusão

Os artigos foram selecionados com base nos critérios a seguir: relevância do assunto tratado no título e subtítulos predeterminados, ano de publicação (entre 2000 e 2021) e disponibilidade do artigo completo.

3.3. Critérios de exclusão

Foram desconsiderados os artigos que não se encaixaram nos critérios supramencionados no item 3.2. Critérios de inclusão. Além disso, materiais que não estavam disponíveis em inglês ou português, ou mesmo os que não estavam disponíveis na íntegra, também foram excluídos.

3.4. Coleta e análise dos dados

Uma vez cumprido os critérios de inclusão mencionados anteriormente, as publicações foram inicialmente analisadas por meio da leitura do seu respectivo título e resumo. Caso seu conteúdo fosse pertinente ao trabalho e trouxesse boas contribuições para a discussão do tema, ele era então lido na íntegra.

Durante a análise das publicações, os artigos foram selecionados baseados na relevância dos subtemas pré-determinados, onde foram utilizadas as palavras-chaves desses subtemas como filtro. Artigos relacionados aos principais artigos também foram considerados após a leitura dos títulos e resumos.

O levantamento de informações relevantes em livros didáticos, *websites*, ou outros meios também foi realizado concomitantemente ao processo de elaboração deste trabalho, sempre que considerado necessário. Para a elaboração do texto final, foram considerados somente os trabalhos alinhados com a proposta deste estudo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Epilepsia - Fisiopatologia da doença

As crises epilépticas recorrentes não provocadas que caracterizam a doença podem originar-se de vários fatores, sendo que a fisiopatologia das síndromes epilépticas ainda não está totalmente esclarecida. Uma crise refere-se à alteração paroxística da função neurológica causada pela descarga hiper-sincronizada e excessiva dos neurônios no cérebro. Este tipo de descarga ocorre devido ao desequilíbrio entre as funções sinápticas inibitórias e excitatórias no encéfalo acarretando de fatores genéticos ou adquiridos (STAFSTROM; CARMANT, 2015). A atividade epiléptica ocorre em três fases as quais são dificilmente distintas: ictal (durante a crise epiléptica), interictal (entre crises epilépticas) e pós-ictal (após a crise epiléptica) (FISHER et al., 2014). Além disso, em alguns pacientes, uma fase pré-ictal também é relatada. No entanto, existe uma grande variabilidade dentre as atividades consideradas como sinais do início da atividade epiléptica podendo ocorrer minutos ou até dias antes da crise.

Devido aos avanços em pesquisas genéticas, mais de 500 genes associados à epilepsia já foram descritos na literatura desde a identificação do primeiro gene ligado à epilepsia em 1995 (EL KOSSEIFI et al., 2019; WEBER et al., 2017). Existem várias síndromes bem reconhecidas que surgem durante a infância ou até adolescência como: síndromes de West, Dravet, Lennox-Gastaut, Ohtahara, Landau-Kleffner e epilepsia ausência da infância. Porém, deve-se ressaltar que nunca houve uma classificação formal das síndromes epilépticas pela ILAE (ILAE, 2017).

Apesar da identificação dos genes, a influência das suas variações ou mutações no desencadeamento dos sintomas da doença e na apresentação fenotípica ainda não foi esclarecida. Além disso, um gene pode causar manifestações diferentes das síndromes e uma síndrome pode ser associada com diferentes genes, pois não existe a relação de um gene por doença nas epilepsias com base nos fatores genéticos (WEBER et al., 2017). A maioria dos genes estão relacionados à codificação de canais do tipo voltagem-dependentes ou ligante-dependentes (SÁNCHEZ-CARPINTERO ABAD, 2007). Os principais

canais iônicos envolvidos na epilepsia são, na ordem de frequência, de sódio, potássio e cálcio.

Segundo Yuen et al. (2017), existem observações que sugerem que a epilepsia pode não ser apenas uma doença neurológica e que existe um componente sistêmico. A disfunção sistêmica proposta no estudo foi incluída como um fator de risco exacerbante, onde a epilepsia foi definida como a soma de crises e comorbidades que contribuem para esta disfunção. As comorbidades podem ser divididas nas seguintes categorias: cognitivas, somáticas e psiquiátricas. As comorbidades cognitivas são associadas com deficiências de aprendizagem, memória e prejuízo na realização de funções executivas (RAVIZZA et al., 2016). As somáticas são associadas com doenças relacionadas às estruturas e ao funcionamento do SNC, alguns exemplos são a enxaqueca, o derrame, os distúrbios de sono, a doença vascular e os tumores encefálicos. Além disso, existem doenças extracranianas que também são consideradas comorbidades da epilepsia, tais como, distúrbios metabólicos e doenças respiratórias e cardiovasculares (RAVIZZA et al., 2016). Já as comorbidades psiquiátricas incluem alterações de humor (mania, depressão, esquizofrenia, bipolaridade e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)), ansiedade, depressão, psicose, autismo e transtornos cognitivos nas fases de vida iniciais e tardias (YAEL et al., 2017; NOEBELS, 2015; RAVIZZA et al., 2016).

4.2 Classificação das crises epilépticas

Desde a última atualização da ILAE, foram excluídos vários termos para classificar os tipos de crises epilépticas, sendo que quatro permaneceram: focal, generalizada, a combinação de focal e generalizada e desconhecido. Crises focais se referem às que originam-se em redes limitadas a um hemisfério e podem ser localizadas ou amplamente distribuídas. As crises generalizadas se referem às que se originam em algum ponto do encéfalo e se alastram rapidamente bilateralmente. Pode incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente todo o córtex.

Segundo o manual de instrução para a classificação operacional dos tipos de crises epilépticas, as definições mais atualizadas dos tipos de crises são:

Apenas eletrográfica: crises que se apresentam no EEG sem manifestações clínicas.

Ausência: Pode ser típica ou atípica. A imobilização das atividades normais, uma pausa ou parada (*freezing*) dos comportamentos normais. Foi mantida a distinção entre crises de ausência típicas e atípicas, pois os dois tipos estão usualmente associados a achados eletroencefalográficos, síndromes epilépticas, terapias e prognósticos distintos. EEG/aEEG são obrigatórios para o diagnóstico para assegurar a distinção entre ausências típicas e atípicas:

Atípica: As crises de ausência são consideradas atípicas quando associadas com mudanças de tônus mais evidenciadas que aquelas observadas nas crises de ausência típicas ou quando o início ou final não eram abruptos.

Típica: um início súbito, interrupção das atividades em andamento, um olhar vazio, possivelmente um breve desvio dos olhos para cima. Normalmente, o paciente não responde a estímulos. A duração é de alguns segundos a 30 segundos com recuperação muito rápida.

Ausência com mioclonias palpebrais: são classificadas como crises não motoras (de ausência) e são abalos mioclônicos (contração forçada) das pálpebras e desvio dos globos oculares para cima durante uma crise de ausência. São frequentemente precipitadas por fechamento ocular e pela luz.

Ausência mioclônica: referem-se a crises de ausência com movimentos mioclônicos rítmicos (3 por segundo), causando uma lenta abdução dos membros superiores, levando a elevação progressiva dos braços, associada a descargas de espícula-onda lenta generalizadas de 3 Hz. A duração é tipicamente de 10-60 segundos. O comprometimento da percepção pode não ser óbvia. Crises de ausência mioclônicas ocorrem em uma variedade de condições genéticas e em epilepsias com etiologias desconhecidas.

Autonômica: Alteração distinta da função do sistema nervoso autônomo. Envolve as funções cardiovascular, pupilar, gastrointestinal, sudomotora (suor) , vasomotora e termorregulatória. EEG/aEEG são obrigatórios para o diagnóstico.

Atônica: significa sem tônus. Quando o tônus das pernas é perdido durante uma crise generalizada atônica, o paciente cai ao solo de nádegas ou às vezes cai para frente sobre a face e joelhos. A recuperação ocorre em segundos.

Automatismos: tem aparência de atividade voluntária na fase pré-ictal e geralmente são observadas quando há deficiência cognitiva. Este tipo de atividade motora não é totalmente coordenada.

Clônica: Espasmos (*Jerking*) simétricos ou assimétricos de modo repetitivo envolvendo o mesmo grupo muscular. Tipicamente é vista em acidente vascular encefálico neonatal ou hemorragia encefálica.

Cognitiva: O termo substitui “psíquico” e refere-se a alterações cognitivas específicas durante a crise, por exemplo, afasia, apraxia, ou negligência. A palavra “alteração” está implícita, pois crises nunca melhoram a cognição. Uma crise cognitiva pode também compreender fenômenos cognitivos positivos, como déjà vu, jamais vu, ilusões ou alucinações (FISHER et al., 2017).

Emocional: Uma crise focal não motora pode ter manifestações emocionais, como medo ou alegria. O termo também abrange manifestações afetivas com expressão emocional ocorrendo sem componente subjetivo, como o que ocorre em algumas crises gelásticas (risos) ou dacrísticas (choro) (FISHER et al., 2017).

Espasmos epilépticos: Uma súbita flexão, extensão ou extensão-flexão mista de músculos predominantemente proximais e do tronco que geralmente duram mais do que um movimento mioclônico, mas não tanto quanto uma crise tônica. Pode ser observada em neonatos e é difícil diferenciá-la das crises mioclônicas sem eletromiograma. Em alguns casos, pode-se observar caretas, acenar com a cabeça ou movimentação sutil dos olhos. Eles usualmente ocorrem em grupos e são mais frequentes durante a infância.

Hipercinética: A atividade hipercinética compreende movimentos de pedalar ou debater, agitados. Hipermotor é um termo antigo introduzido como parte de uma classificação diferente. Crises hipercinéticas foram adicionadas na categoria de crises focais.

Mioclônica: Contrações involuntárias únicas ou múltiplas que são breves (durando menos de 100 ms) e repentinhas. Elas ocorrem em vários músculos ou

grupos de músculos (axial, membros proximais, distal). Este tipo de crise geralmente ocorre em bebês prematuros e erros inatos do metabolismo, mas também pode ocorrer em encefalopatia de desenvolvimento de início precoce e epiléptica. Para diagnosticar é necessário EEG, devido à dificuldade em diferenciar de mioclonia não-epiléptica.

Mioclono-atônica: envolve breves abalos dos membros e tronco, seguidos por queda. Estas crises, previamente chamadas de crises mioclonoastáticas, são mais frequentemente vistas na síndrome de Doose, mas podem também ser vistas na síndrome de Lennox-Gastaut e outras síndromes.

Mioclono-tônico-clônica: Crises generalizadas mioclono-tônico-clônicas iniciam com alguns abalos mioclônicos seguidos de atividade tônico-clônica. Estas crises são frequentemente vistas em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil e ocasionalmente associadas a outras epilepsias generalizadas.

Sequencial: Não há características predominantes, apenas uma variedade de sinais clínicos, sintomas e alterações no EEG em momentos diferentes. Vários sinais geralmente ocorrem em uma sequência, muitas vezes com a alteração da lateralização dentro ou entre as crises.

Tônica: Um aumento constante na contração muscular com duração de alguns segundos podendo chegar a minutos. Podem se apresentar como focais, unilaterais ou assimétricos bilaterais. Tipo de crise típica em encefalopatia de desenvolvimento de início precoce e epiléptica e epilepsias neonatais genéticas.

Tônico-clônicas: uma sequência constituída por fase tônica seguida de fase clônica. As crises tônico-clônicas ou tônicas geralmente impulsionam o paciente para trás, portanto, o paciente cai de costas.

4.3 Síndrome de Dravet

A síndrome de Dravet (SD) é uma síndrome de epilepsia grave que se apresenta no primeiro ano de vida. Antigamente conhecida como “Epilepsia mioclônica grave da infância”, ela é caracterizada pela aparência prolongada de vários tipos de crises - mioclônicas, de ausência, focais e generalizadas do tipo

tônico-clônica - seguida por um estado febril (CONNOLLY, 2016; MEI et al., 2020; WIRRELL; NABBOUT, 2019).

A SD é geralmente classificada como uma doença monogênica associada à mutação de novo do gene SCN1A, que codifica as proteínas nos canais voltagem-dependente de sódio (WIRRELL; NABBOUT, 2019). Porém, devido ao amplo espectro de sintomas apresentados na síndrome, sendo observados em outras epilepsias, e a relação entre mutação de outros genes (SCN1B, HCN1, KCN2A, GABRA1, GABRG2, e STXBP1) e a aparência da SD, sabe-se que seria mais adequado classificá-la como síndrome altamente específica ao gene SCN1A (MEI et al., 2016).

4.4 Síndrome de Lennox-Gastaut

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma forma grave de epilepsia da infância caracterizada por um padrão específico de EEG, deficiência intelectual e vários tipos de crises fármaco-resistentes (ASADI-POOYA, 2018). Estes três critérios: EEG, deficiência intelectual e crises fármaco-resistentes, não precisam se apresentarem no início das crises uma vez que o diagnóstico da síndrome de Lennox-Gastaut ocorre apenas depois de alguns anos (JAHNGIR et al., 2018). O EEG característico mostra intervalos curtos (“bursts”) de conjuntos de picos lentos e ondas (1,5 a 2,5 Hertz) e atividade paroxismal rápida (10 a 20 Hertz) (AMRUTKAR; RIEL-ROMERO, 2020).

As crises começam entre 1 e 7 anos de idade, com maior frequência de atividade ocorrendo aos 3 anos. Os tipos de crises observadas são tônicas, atônicas ou de queda, ausência atípica, mioclônicos e tônico-clônicos generalizados. As crises que ocorrem com mais frequência são crises tônicas que se apresentam à noite e depois crises de ausência (AMRUTKAR; RIEL-ROMERO, 2020).

A etiologia da síndrome pode ser dividida em duas categorias: identificável (secundária ou SLG sintomática) e desconhecida (idiopática ou SLG criptogênica). Pacientes com a SLG secundária tendem a ter prognósticos graves. De 65% a 75% dos casos de SLG têm etiologia identificável e as causas podem

variar entre causas estruturais e metabólicas. Geralmente, ocorre a identificação de alguma doença associada tais como: esclerose tuberosa, infecções/inflamação como encefalite, meningite, lesões nos lobos frontais do cérebro, lesão/trauma de parto, causas metabólicas e malformações encefálicas de desenvolvimento. (AMRUTKAR; RIEL-ROMERO, 2020).

Os casos de etiologia desconhecida variam de 25% a 35% e são geralmente associados aos fatores genéticos, além de apresentarem a síndrome tardia. Estudos genéticos estão sendo realizados atualmente para investigar o efeito de mutações nos seguintes genes: SCN1A, GABRB3, ALG13, DNM1, FOXG1, CHD2, SCN2A, STXBP1 e CDKL5 que foram associados com a SLG (VERROTTI et al., 2018).

4.5 O Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide (SEC) foi identificado logo depois dos estudos sobre o fitocanabinoide, Δ-9 THC (Δ-9 tetrahidrocannabinol), o principal composto psicoativo encontrado na planta maconha (*Cannabis sativa*) (MECCARIELLO et al., 2020). Nos últimos 30 anos, as informações relacionadas ao sistema endocanabinoide, seus componentes e alvos estão sendo elucidadas devido ao aumento de interesse nas plantas do gênero *Cannabis* e suas propriedades fitoterápicas.

O SEC constitui-se de três elementos principais: os receptores canabinoides (CB1, CB2 e CB3), os endocanabinoides lipídicos e as enzimas regulatórias: FAAH e MAGL principalmente (Figura 1). É um sistema de sinalização celular envolvido em atividades homeostáticas regulatórias e foi evidenciado que essas funções regulatórias atuam no cérebro, pele, trato digestivo, fígado, sistema cardiovascular, função urogenital e nos ossos (RUSSO, 2016). Essas atividades incluem o controle da dor, funções motoras, termogênese, ciclo sono/vigília, aprendizagem e memória, plasticidade sináptica, regulação emocional (humor), resposta ao estresse, alimentação, resposta inflamatória, metabolismo de lipídios e glicose, função cardíaca, gametogênese e reprodução (MECCARIELLO et al., 2020).

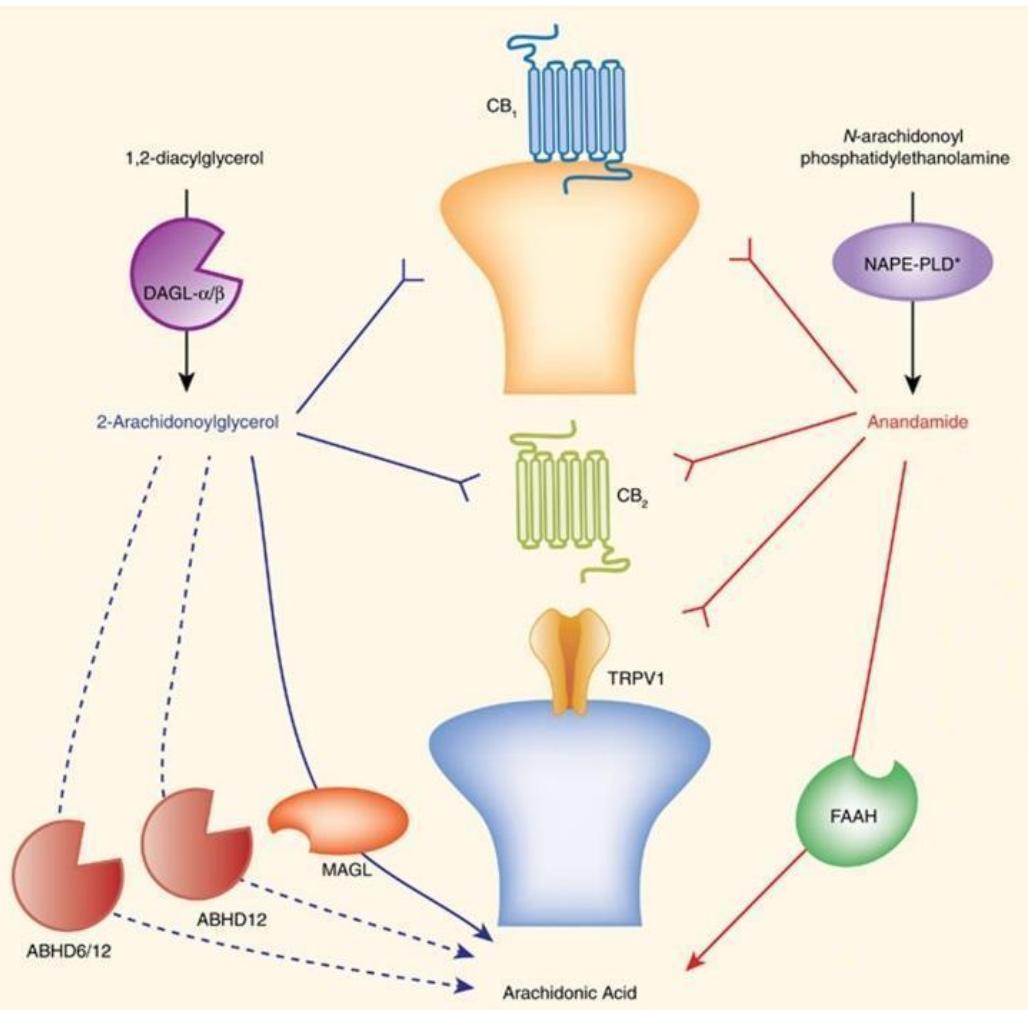


Figura 1 - Regulação enzimática de endocanabinoides e alvos primários. Os endocanabinoides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida se ligam aos receptores CB1 e CB2 e também ao receptor não endocanabinoide, TRPV1 (apenas anandamida) em resposta a algum estímulo de estresse. A síntese dos endocanabinoides ocorrem pela ação das enzimas fosfolipase D seletiva para N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) e diacilglicerol lipase α/β (DAGL α/β) nos precursores N-acil-fosfatidiletanolamina e 1,2-diacylglycerol. As enzimas reguladoras, a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) degradam os endocanabinoides pela hidrólise enzimática para formar o ácido araquidônico. Além disso, em algumas células, as enzimas α , β -hidrolase-6 (ABHD6) e α , β -hidrolase-12 (ABHD12) também hidrolisam 2-AG. (DONVITO et al., 2017)

A sua relevância fisiopatológica já foi constatada em doenças, tais como câncer, problemas metabólicos - obesidade e a síndrome metabólica e distúrbios neurológicos (MORALES; JAGEROVIC, 2020). Os endocanabinoides também têm sido associados aos transtornos de humor e ansiedade; transtornos neurológicos, como as doenças de Parkinson e de Huntington, dor neuropática, esclerose múltipla e lesão da medula espinhal; aterosclerose; infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral; hipertensão; glaucoma e osteoporose (PACHER et al., 2006). Assim, doenças comportamentais, neurológicas, metabólicas e até infertilidade têm sido associadas à diminuição nas atividades do SEC o que, por sua vez, demonstra as implicações da modulação deste sistema e a sua importância na manutenção do estado sadio e no tratamento de doenças (MECCARIELLO et al., 2020).

O SEC atua na transmissão sináptica dentro do cérebro por meio da interação entre os endocanabinoides e os receptores canabinoides CB1 e CB2 e também com a interação com os receptores não canabinoides, GPR55 e TRPV1, e essa atividade está associada com a epileptogênese. A sinalização dos endocanabinoides ocorre de maneira retrógrada, de neurônios pós-sinápticos para pré-sinápticos e podem passar através da sinapse por difusão passiva ou mecanismos de transporte ativo (BOW; RIMOLDI, 2016). A síntese desses endocanabinoides ocorre após a ativação de glutamato metabotrópico e receptores muscarínicos de acetilcolina da membrana fosfolipídico pós-sináptico porém, foi sugerida que também existem reservas de endocanabinoides pré-sintetizadas contidas em organelas de armazenamento intracelular (MACCARRONE et al., 2010; ROSENBERG, 2017), este mecanismo de armazenamento ainda não foi comprovado.

O SEC também apresenta funções em imunomodulação atuando no processo de inflamação pela combinação de supressão de atividade pró-inflamatória e a estimulação de atividade anti-inflamatória das células T auxiliar (Th_1 e Th_2 respectivamente) (YUAN et al., 2002). Além disso, a resposta inflamatória também é modulada por meio da supressão da ativação, proliferação e migração de células imunes, e a ativação da apoptose de células imunes.

4.5.1 Os endocanabinoides

Os cannabinoides endógenos ou endocanabinoides identificados até agora incluem anandamida (N-Araquidonoiletanolamida ou AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), virodamina, N-araquidonoil dopamina e o éter noladin (GOLUB; REDDY, 2021). São derivados do ácido araquidônico e apresentam alguns efeitos parecidos com o psicoativo THC. Devido à natureza hidrofóbica dos endocanabinoides, pensou-se inicialmente que eles eram sintetizados na mesma célula onde ocorre a ligação ao receptor. No entanto, AEA foi identificada no fluido intersticial e, além disso, AEA pode passar através da sinapse por difusão passiva ou mecanismos de transporte ativo (BOW; RIMOLDI, 2016).

Eles são produzidos em resposta a algum estresse ou à atividade sináptica (PRANDI et al., 2018). Porém, os estímulos de estresse podem variar entre exercício, dor, fome e inflamação. Os endocanabinoides medeiam a inflamação por meio das citocinas reguladoras em diferentes etapas ao longo da resposta inflamatória (CABRAL; GRIFFIN-THOMAS, 2009). A interleucina-10 (IL-10) é regulada pelo SEC: a AEA suprime citocinas pró-inflamatórias e aumenta as citocinas anti-inflamatórias nas respostas imunes inatas e adaptativas. Mais ainda, a AEA inibe a síntese de óxido nítrico (NO) microglial e ativação do TNF- α do NF- κ B (DONVITO, 2018). Os endocanabinoides foram identificados em células imunes, como monócitos, macrófagos, basófilos, linfócitos e células dendríticas, e acredita-se que sejam produzidos enzimaticamente e liberados "sob demanda" de maneira semelhante aos eicosanoides (CABRAL et al., 2015).

Os endocanabinoides N-araquidonoil dopamina (NADA) e o éter noladin são menos estudados, mas foi evidenciado que eles têm ação em nociceção e inflamação no sistema nervoso central e periférico e também estão envolvidos no controle de apetite. O NADA é um agente eficaz para controlar doenças neuroinflamatórias ou dor e pode ser útil na criação de novas estratégias terapêuticas. Demonstrou-se que o NADA exerce propriedades protetoras e antioxidantes em culturas de células microgliais, neurônios corticais e culturas

organotípicas de hipocampo (GRABIEC; DEHGHANI, 2017). No controle fisiológico do apetite e no comportamento alimentar, a atividade canabinoide com agonistas e antagonistas dos receptores CB1 respectivamente, podem aumentar ou diminuir a ingestão alimentar. Jones e Kirkham (2012), mostraram que o éter noladin compartilha uma afinidade com outros agonistas do receptor CB1 para aumentar o apetite, promover a procura e estimular o consumo de alimentos (JONES; KIRKHAM, 2012). A virodamina atua como um antagonista do receptor CB1 e um agonista do receptor CB2. Existem estudos limitados relacionados a este endocanabinoide, no entanto, acredita-se que ele está associado a respostas de dor a distensões colorretais (TRAUTMANN; SHARKEY, 2015).

4.5.2 Os receptores canabinoides

Os receptores CB1 e CB2 são receptores acoplados à proteína G. O receptor CB1 é codificado pelo gene CNR1 e consiste de 472 aminoácidos em humanos, enquanto o receptor CB2 é codificado pelo gene CNR2 e consiste de 360 aminoácidos e 44% da sua sequência é compartilhada com o receptor CB1 (ZOU; KUMAR, 2018). Os receptores canabinoides são distribuídos pelo corpo inteiro incluindo na periferia, órgãos, glândulas, tecidos, células do sistema imunológico, e também no SNC participando em diversas funções biológicas (JOSHI; ONAIVI, 2019). Os endocanabinoides também interagem com o receptor acoplado à proteína G do tipo órfão, o GPR55 e o TRPV1 (ROSENBERG et al., 2017). Esses receptores são considerados como um terceiro receptor canabinoide, o receptor CB3 por alguns estudos (JOSHI; ONAIVI, 2019; YANG et al., 2016).

Os receptores CB1 e CB2 são expressos no SNC, porém os receptores CB1 são mais altamente expressos que os receptores CB2 (ROSENBERG et al., 2017). Segundo Bow e Rimoldi (2016), o receptor CB1 é um dos receptores mais abundantemente expressos no cérebro, quase equivalente à expressão dos receptores de glutamato e GABA. Estes receptores estão presentes na microglia, astrócitos e oligodendrócitos cuja presença é relevante para epileptogênese. Os

receptores CB2 são geralmente associados com o sistema imune, encontrados em neutrófilos, macrófagos, monócitos e linfócitos cuja expressão é aumentada durante o processo de inflamação. Os receptores CB2 encontrados no cérebro medeiam a excitabilidade neuronal e a inflamação na microglia e a sua função imunomodulatória em doenças neurodegenerativas, as doenças de Huntington e Alzheimer, já foi identificada (BOW; RIMOLDI, 2016).

4.5.3 As enzimas regulatórias

As enzimas regulatórias, a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) têm a finalidade de degradar os endocanabinoides produzidos em 3 etapas: a captação celular, a hidrólise enzimática e a reesterificação em fosfolipídios da membrana (GRABIEC; DEHGHANI, 2017). A FAAH cliva a AEA em etanolamina e ácido araquidônico e a MAGL cliva a 2-AG, a sua inibição aumenta os níveis da AEA e 2-AG, elevando as concentrações dos endocanabinoides circulantes apresentando efeitos terapêuticos.

4.6 Canabidiol - Estrutura e REA

O CBD faz parte do grupo de canabinoides (ou fitocanabinoides) clássicos, onde estes compostos terpenoides apresentam uma estrutura de benzopirano tricíclico com uma ligação dupla nas posições 8 ou 9 no anel alicíclico. O CBD não se liga aos receptores CB1 e CB2 e também não medeiam toda a atividade canabinoide. A interação farmacológica do CBD e de seus análogos apresentam uma interação farmacológica com receptores vaniloídeos e, sua atividade para captação celular, e sua hidrólise enzimática da anandamida foram relatadas (RAZDAN, 2009).

Em 1964, o Δ9-THC foi identificado e a sua estrutura utilizada como base para identificar os grupos farmacofóricos dessa classe. Existem 4 grupos farmacofóricos (Figura 2):

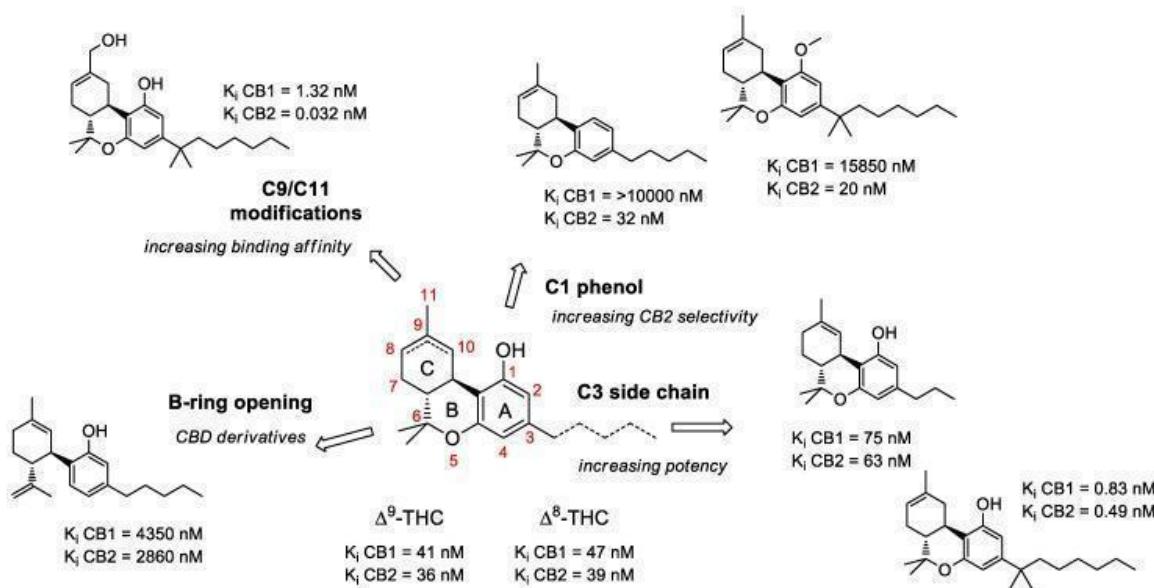


Figura 2 - Exemplos selecionados de modificações químicas comuns no esqueleto do tetrahidrocannabinol (THC) (PRANDI et al., 2018).

1. **A cadeia lateral lipofílica no C-3:** o grupo farmacofórico mais importante para atividade canabinoide. Quanto mais longa a cadeia lateral de THC, mais aumenta a afinidade para os receptores CB1 e CB2. A sua maior atividade foi observada com 5 a 7 carbonos e aumentou na presença de dois grupos de metilas no C-10. Para ter afinidade e potência otimizadas, a cadeia lateral deve ter comprimento que permita que seu término se curve para trás perto do anel fenólico. Existe uma diferença mínima entre os isômeros R e S dos análogos de THC e a sua atividade sugere a presença de um sítio de ligação dentro do bolso da ligação dos receptores CB1 e CB2 (RAZDAN, 2009; PRANDI, 2018).

2. **O fenol no C-1:** para os análogos de THC com pequenas modificações ou sem o grupo fenólico são observadas alterações nas ações farmacológicas, sendo que os derivados de CBD com a eliminação ou eterificação do grupo fenólico exibiram mais seletividade para o receptor CB2 (PRANDI, 2018). A presença de uma hidroxila fenólica é muito importante para a afinidade de CB1, e sua substituição por um grupo metoxi, átomo de hidrogênio ou flúor diminui a afinidade para os receptores CB1 e CB2 tendo efeitos significativos sobre CB1 (RAZDAN, 2009).

3. **Modificações no C-11 e C-9:** a presença da hidroxila fenólica no C-11 é importante para afinidade ao receptor (PRANDI, 2018). Enquanto o grupo hidroxila não seja um requisito para ter atividade canabinoide, a sua inclusão aumenta a afinidade de ligação ao receptor CB1(RAZDAN, 2009).

4. **Hidroxila alifática perto do C-6/abertura do anel B (anel pirano):** são derivados do CBD e demonstram afinidade baixa para os receptores CB1 e CB2. A atividade psicoativa destes compostos é baixa (PRANDI, 2018).

Num estudo feito pelo Lapraire et al. (2015), foi investigada a hipótese de que o canabidiol inibiria a atividade agonista por meio da modulação alostérica negativa dos receptores CB1 e os resultados mostraram que o CBD comportou-se como um modulador alostérico negativo não competitivo de receptores CB1. Os moduladores alostéricos dos receptores CB1 têm potencial para tratar distúrbios do SNC e periféricos, evitando os efeitos adversos associados ao agonismo ortostérico ou antagonismo desses receptores. Além disso, a hipótese foi ainda mais corroborada pelo Straiker et al (2018) quando foi relatado que o CBD não tem efeito direto na transmissão excitatória dentro dos neurônios pré-sinápticos do hipocampo, mas inibe duas formas de plasticidade sináptica retrógrada mediada por endocanabinoides: a supressão de excitação induzida pela despolarização (DSE) e a supressão metabotrópica da excitação do receptor GABA-B (GOLUB; REDDY, 2021).

4.7 Canabidiol - Ação farmacológica e alvos no tratamento de epilepsia

As ações farmacológicas do CBD envolvem diversas vias de sinalização e durante os últimos anos foram realizados estudos que demonstram essas atividades. Foram identificadas atividades neuroprotetoras e antioxidantes, anti-tumorigênicas, anti-inflamatórias, antiepilépticas e ansiolíticas, antieméticas e analgésicas e também atua como modulador imunológico.

Para sua atividade antiepiléptica, as interações do CBD com os receptores endocanabinoides foram investigadas. Evidenciou-se que o CBD tem baixa afinidade para os receptores endocanabinoides CB1 e CB2, entretanto, há

algumas evidências que demonstram a atividade do CBD como um modulador alostérico negativo no CB1 (LAPRAIRIE et al., 2015). O CBD compartilha alguns alvos com os antiepilepticos, a etossuximida e a zonisamida ao bloquear os influxos de cálcio através dos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo T. Esse tipo de atividade também pode ser observado no levetiracetam, lamotrigina e eslicarbazepina, que têm como alvo os canais de cálcio do tipo L, P/Q e N (ROSS et al., 2008) .

O GPR55 foi sugerido como um alvo do mecanismo anticonvulsivante do CBD devido a uma redução substancial na frequência e duração das crises em camundongos Dravet mutantes SCN1a, aumentando a neurotransmissão GABAérgica e diminuindo o disparo do potencial de ação dos neurônios excitatórios. Essas mudanças no equilíbrio de excitação/inibição foram simuladas e obstruídas pela inibição do GPR55 que é ativado por lipídios (GOLUB; REDDY, 2021).

Outros alvos potenciais para a atividade antiepileptica do CBD incluem a atividade do canal de sódio Nav1.6 mutante, que é frequentemente associada a epilepsias graves, como síndrome de Dravet, e o agonismo nos receptores da serotonina 5-HT1A, TRPA1 e TRPV1/2. Os receptores de serotonina foram incluídos como alvos potenciais devido à ativação dos receptores 5-HT1A via administração de fenfluramina quando usados como tratamento complementar na síndrome de Dravet (GOLUB; REDDY, 2021).

4.8 Tratamentos Atuais de SD e SLG

A escolha do fármaco para o tratamento adequado deve ser customizado para cada paciente com base na idade e histórico clínico e também dirigido pelo tipo de crise prevalente (VERROTTI et al., 2018). A meta do tratamento não é focada em livrar o paciente das crises em si, porém melhorar a sua qualidade de vida criando um equilíbrio entre o controle de frequência das crises e a redução dos eventos adversos gerados pelos antiepilepticos (GOLUB; REDDY, 2021).

Atualmente, existem diversos fármacos utilizados no tratamento da SLG e SD variando entre antiepilepticos da primeira, segunda e terceira gerações e

também fármacos de outras classes (clobazam, perampanel e fenfluramina). Foi reportado, entretanto, que alguns fármacos podem exacerbar as crises tais como os antiepilepticos que inibem os canais de sódio (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína e lamotrigina) em pacientes com SD (WIRRELL; NABBOUT, 2019; GOLUB; REDDY, 2021) e além disso, o uso prolongado de bloqueadores dos canais de sódio na infância pode piorar o desenvolvimento cognitivo (WIRRELL; NABBOUT, 2019).

Na SD, a mutação no gene do canal de sódio, SCN1A é observada na maioria dos casos. No estudo de Rubinstein et al. (2015), foram observados camundongos com a deleção do canal $Na_v1.1$ nos interneurônios. Os resultados demonstraram que a perda de função do canal $Na_v1.1$ resultou em excitabilidade reduzida nos interneurônios pela redução do fluxo de sódio e impulso excitatório em interneurônios GABAérgicos que, por sua vez, aumentou a suscetibilidade às crises induzidas termicamente, contribuindo para o aumento da epileptogênese (GOLUB; REDDY, 2021; RUBINSTEIN et al., 2015).

Segundo o estudo de Wirrell e Nabbout (2019), na SD, o plano da farmacoterapia depende da faixa etária do paciente uma vez que o seu quadro clínico (tipo de crises) e por sua vez o objetivo de tratamento mudam durante os anos:

- Antes de 2 anos: o objetivo do tratamento é prevenir crises prolongadas e *status epilepticus*. O tipo de crises observadas são geralmente intermitentes e ocorrem no estado febril.
- Entre 2 anos e 10 anos: o objetivo do tratamento é diminuir a frequência de crises que podem impactar negativamente o desenvolvimento cognitivo. Os tipos de crises apresentados são ausência atípica, mioclônicas, crise focal com comprometimento da percepção ou disperceptiva e atônicas.
- Na adolescência e em adultos: as crises observadas são crises noturnas generalizadas tônico-clônicas. Elas são de curta duração e frequentes, ocorrem de maneira agrupadas e podem aumentar o risco de morte súbita em epilepsia. Portanto, o foco do tratamento permanece na manutenção da redução das crises.

Os antiepilepticos mais comumente prescritos para a SD no estudo de Golub e Reddy (2021) foram clobazam, valproato, estiripentol, levetiracetam e topiramato. A ordem de escolha para o tratamento da SD está descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Algoritmo de tratamento para a síndrome de Dravet conforme descrito pelo painel de consenso norte-americano. (Cross et al., 2020)	
Primeira Linha	Valproato OU Clobazam Se a primeira escolha do fármaco não for efetiva, adicione o outro fármaco.
Segunda Linha	Adição de Estiripentol (utilizado em combinação com valproato e clobazam) OU Topiramato OU Dieta cetogênica (A dieta cetogênica não é adequada para todos os pacientes; seu uso não é necessário antes de passar para as terapias de terceira linha)
Terceira linha	Adição de um fármaco antiepileptico: Clonazepam Levetiracetam Zonisamida Etosuximida Fenobarbital OU Estimulação do nervo vago

Na SLG, existem diversos fármacos atualmente utilizados no tratamento, porém, até hoje, não há tratamento com a finalidade de modificar a doença em si. O uso desses fármacos demonstra que a melhoria da doença não é duradoura e assim, apresentam a necessidade de novos fármacos para estabilizar a atividade epiléptica quando há piora da doença. A avaliação atual dos antiepilepticos para

SLG concentra-se apenas nas crises atônicas e tônicas, apesar do fato de haver outros tipos de crises que se apresentam na SLG (AUVIN, 2020).

Em 2013, realizou-se um estudo que comparou a eficácia de sete fármacos antiepilépticos e nenhum dos fármacos apresentou superioridade entre eles (VERROTTI et al., 2018). O resumo da escolha do tratamento na SLG é descrito na Figura 3 (MONTOURIS et al., 2020).

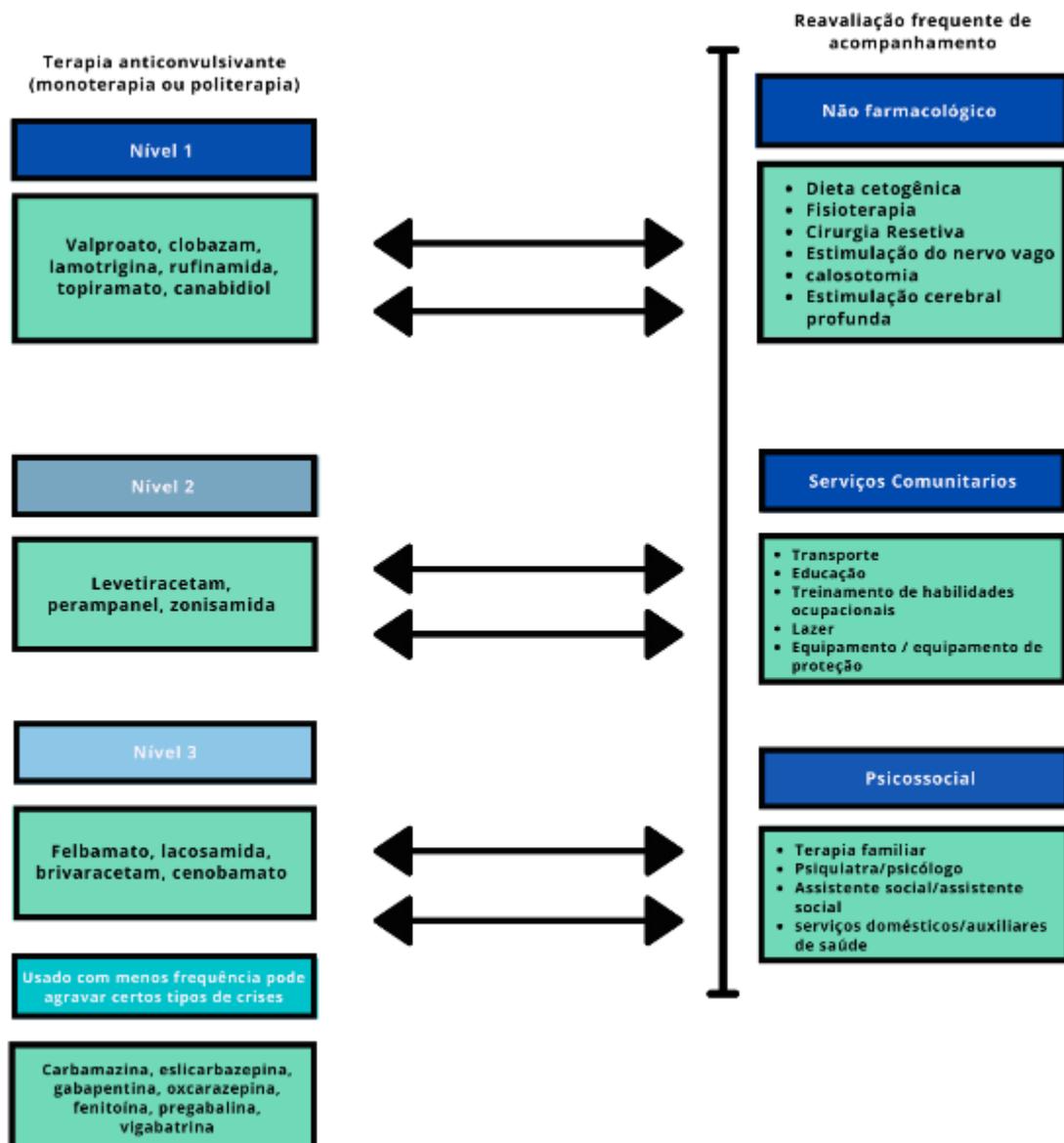


Figura 3 - Resumo do algoritmo de tratamento proposto para pacientes adultos com SLG (MONTOURIS et al., 2020).

4.9 Tratamentos utilizando canabidiol

Em 2018, o FDA aprovou o uso de Epidiolex® para duas formas graves de epilepsia em crianças, as síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet. A Tabela 1 apresenta os dados relacionados ao perfil farmacológico e à farmacocinética clínica de Epidiolex®.

Tabela 1 - A farmacocinética clínica e o perfil farmacológico do CBD (Epidiolex®)

Indicações	Tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet em pacientes acima de 2 anos
Apresentação	Solução oral: 100 mg/ml
Dosagem	Dose inicial: 2,5 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia (5 mg/kg/dia). Dose de manutenção: 5 mg/kg, duas vezes ao dia (10 mg/kg/dia). Dose máxima: 10 mg/kg, duas vezes por dia (20 mg/kg/dia)
Biodisponibilidade oral	10%
Tmax (5–20 mg dose)	2,5 a 5 h
Volume de distribuição (Vd)	~32 L/kg
Metabolismo	As enzimas CYP2C19 e CYP3A4. As isoformas UGT1A7, UGT1A9, e UGT2B7.
Meia vida (t_{1/2})	56 a 61 h
Clearance (CL)	1111 L/h
Ligação proteica	>94%
Interações medicamentosas	Inibidor potente das isoenzimas CYP3A e CYP2C. Indutor forte das isoenzimas CYP3A4 ou CYP2C19. Substratos de CYP1A2 e CYP2B6.
Efeitos adversos comuns	Sonolência; diminuição do apetite; diarréia; fadiga, mal-estar, astenia; irritação na pele; insônia, distúrbios do sono, infecções; e comportamento e pensamentos suicídios
Aviso e precauções	Lesão hepatocelular: pode causar aumento das transaminases. O uso concomitante de valproato e doses maiores de CBD aumenta esse risco.
Descontinuação	Ao interromper o CBD, a dose deve ser diminuída gradualmente, devido ao risco de aumento da frequência das crises e de <i>status epilepticus</i> (<i>crises epilépticas subentrantes</i>)

FONTE: GOLUB; REDDY, 2021

O CBD apresenta baixa biodisponibilidade por causa do efeito de metabolismo de primeira passagem no intestino e no fígado (GOLUB; REDDY, 2021). Ele interage com várias enzimas hepáticas da família CYP, porém devido a alta taxa de *clearance*, a sua susceptibilidade aos efeitos das variações farmacogenéticas e interações medicamentosas que podem afetar essas enzimas é reduzida. Das interações medicamentosas relatadas, o mais significativo é sua interação com o clobazam (ARZIMANOGLOU et al., 2019). Por meio da inibição enzimática (CYP2C19), o CBD pode acarretar no aumento de 2 metabólitos: o N-desmetilclobazam, o metabólito de clobazam (até 5 vezes) levando à toxicidade; e o 7-hidroxi-canabidiol, o metabólito ativo de CBD que é convertido em 7-COOH-CBD. Os efeitos do metabólito de CBD ainda estão sendo estudados, mas foi sugerido a possibilidade de aumentar os efeitos de CBD e melhorar o controle da frequência das crises (GOLUB; REDDY, 2021).

Nos últimos anos, houve um aumento no número de estudos investigando a eficácia do tratamento com o CBD como monoterapia ou em combinação com os antiepilepticos convencionais para o tratamento de epilepsias refratárias (SD e SLG). Os seguintes relatos apresentam os dados dos primeiros ensaios realizados nos últimos 5 anos.

A síndrome de Lennox-Gastaut

Arzimanoglou et al. (2020), avaliou 2 estudos duplo-cegos controlados por placebo onde foi administrado CBD (solução oral) ou o placebo em combinação de antiepilepticos tradicionais durante um período de 14 semanas (DEVINSKY et al., 2018; THIELE et al., 2018). Foram utilizadas doses de 20 mg/kg/dia (THIELE et al., 2018) ou 10 ou 20 mg/kg/dia (DEVINSKY et al., 2018) durante os estudos. A Figura 4 apresenta os resultados do estudo.

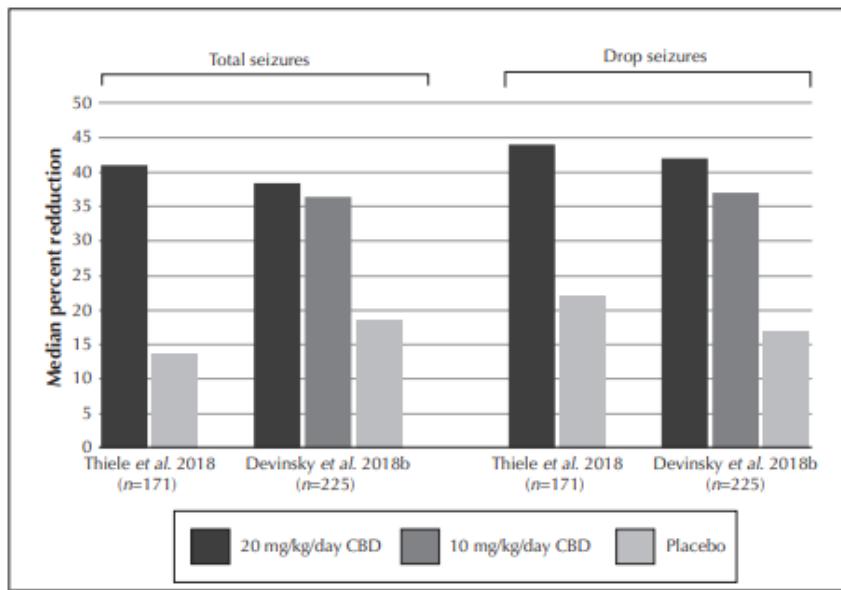


Figura 4 - Redução percentual média de crises totais da SLG e crises atônicas (drop attacks) mensais com base nos 2 estudos controlados (Thiele et al., 2018; Devinsky et al., 2018) (ARZIMANOGLOU et al., 2020).

Os dados apresentados evidenciam uma redução significativa na frequência de crises comparado com placebo em pacientes durante cada estudo e os cuidadores dos pacientes relataram melhora em mais de 50% dos pacientes para ambas as doses.

A síndrome de Dravet

Foram avaliados dois estudos duplo-cegos controlados por placebo (DEVINSKY et al., 2017) onde foi administrado o CBD (solução oral) ou placebo em combinação de antiepilépticos tradicionais durante um período de 14 semanas (ARZIMANOGLOU et al., 2020). Foi utilizada a dose de 20 mg/kg/dia durante os ensaios. Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Redução percentual média das crises totais e as crises generalizadas do tipo tônico-clônica na SD durante o estudo controlado de Devinsky et al. (2017)

DEVINSKY et al., 2017 Redução percentual mediana na frequência de crises (%)		
Dose de CBD: 20 mg/kg/dia		
	Total	Tônico-clônico
CBD	29	39
Placebo	9	13

FONTE: (ARZIMANOGLOU et al., 2020)

Os dados apresentados evidenciam uma redução significativa na frequência de crises (tanto para crises totais quanto para as crises generalizadas do tipo tônico-clônico) comparado com placebo em pacientes durante o ensaio e os cuidadores dos pacientes relataram melhoria em 62% dos pacientes.

As síndromes de Lennox-Gastaut e de Dravet

Durante um estudo prolongado (duração de 144 semanas) em 2019 realizado pelo Laux et al., foi administrada dose entre 25-50 mg/kg/dia do CBD para pacientes de SD e SLG. Foi relatado que as crises motoras foram reduzidas por 50% e o número total de crises por 44% (ARZIMANOGLOU et al., 2020).

4.10 O CBD no Brasil

A RDC Nº 335, de 24 de Janeiro de 2020, define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (ANVISA, 2020). Para solicitar a autorização é necessário preencher o formulário eletrônico para solicitar autorização para importação excepcional de canabidiol na página do Governo Federal.

Em 2020, foi aprovado o primeiro produto de Cannabis pela Anvisa, o Canabidiol Prati-Donaduzzi, feito à base de canabidiol com concentração de 200 mg/mL. Este produto é um fitofármaco (fármaco de origem vegetal) e a indicação terapêutica é determinada pelos profissionais médicos na prescrição (PRATI-DONADUZZI, 2021). Sua venda está condicionada à apresentação de receituário tipo B (azul), de numeração controlada. O canabidiol poderá ser prescrito quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro. No dia 22 de fevereiro de 2021 foram aprovadas duas novas concentrações para este produto: 20 mg/mL e 50 mg/mL de canabidiol (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2021). Segundo a empresa, as diferentes concentrações ampliam a acessibilidade ao tratamento para diferentes doenças (PRATI-DONADUZZI, 2021).

5. CONCLUSÕES

Apesar da quantidade de fármacos antiepilepticos existentes no mercado, o tratamento das epilepsias refratárias, a SD e a SLG, ainda não é adequado para diminuir a frequência das crises motoras de maneira significativa e assim, aumentar a qualidade de vida dos pacientes. A politerapia com os antiepilepticos convencionais, não é uma boa opção devido aos efeitos adversos graves tais como sedação, sonolência e deficiência cognitiva associados ao uso concomitante de múltiplos antiepilepticos convencionais.

A incapacidade de alterar a ictogênese e a epileptogênese é um dos desafios potencialmente abordados pelo canabidiol, por sua propriedade de interromper processos mal adaptativos. O canabidiol atua pelo sistema endocanabinoide, trazendo benefícios neuroprotetores, antiepilepticos, anti-inflamatórios e antioxidantes.

O CBD apresentou eficácia no tratamento de pacientes acima de 2 anos quando administrado concomitante aos antiepilepticos convencionais. Ele também pode ser considerado como tratamento de longo prazo com base na farmacocinética clínica, especificamente o alto *clearance*. O CBD não apresenta

dependência, que é o caso do psicoativo THC e é metabolizado pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19, portanto, a co-administração de inibidores dessas enzimas pode aumentar o risco de efeitos. Somente uma interação medicamentosa significativa foi reportada com o clobazam, mas pode ser resolvida com a diminuição da dose.

Os efeitos adversos comuns do CBD são: sonolência, diminuição do apetite, diarreia, fadiga, mal-estar, astenia, irritação na pele, insônia, distúrbios do sono, infecções, e comportamento e pensamentos suicidas. Esses efeitos adversos são mais brandos se comparados com os efeitos adversos dos antiepilepticos atuais.

A ANVISA cada dia está autorizando novos produtos à base de cannabis. Em 2020, ela aprovou a criação de uma nova categoria de produtos derivados da Cannabis. Mais recentemente, em Abril de 2021, foram aprovadas 2 soluções de uso oral à base de canabidiol nas concentrações de 17,18 mg/mL e 34,36 mg/mL, com até 0,2% de THC (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2021). No mercado brasileiro, o canabidiol poderá ser prescrito quando estiverem utilizadas todas as outras opções terapêuticas disponíveis.

Há necessidade de mais estudos relacionados ao sistema endocanabinoide e os mecanismos do CBD, mas os benefícios observados nos estudos e ensaios clínicos até hoje evidenciam o alto potencial de CBD no tratamento de epilepsia infantil.

6. BIBLIOGRAFIA

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Orientações sobre importação de produtos derivados de cannabis**. Brasília. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol> acesso em: 15.set.2020

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 335**, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072> acesso em: 15.mar.2021

AMRUTKAR, C.; RIEL-ROMERO, R. Lennox-Gastaut Syndrome. StatPearls Publishing. 2020. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/> acesso em: 15.fev.2021

ANWAR A, et al. Dravet syndrome: an overview. **Cureus**. [s. l.], v. 11, e.5006, 2019. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713249/> acesso em: 10.ago.2020

ARZIMANOGLOU, A.; BRANDL, U.; CROSS, J.; GIL-NAGEL, A.; LAGAE, L.; LANDMARK, C.; SPECCHIO, N.; NABBOUT, R.; THIELE, E. A.; GUBBAY, O. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, v. 22, n.1, p. 1–14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1141> - acesso em:18.mai.2021

ASADI-POOYA, A. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. **Neurol Sci**, v. 39, p. 403–414, 2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y> acesso em: 30.ago.2020

AUVIN S. Lennox-gastaut syndrome: new treatments and treatments under investigation. **Revue neurologique**, v. 176, n.6, p. 444–447, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.364> acesso em: 18.mar.2021

BOW, E.; RIMOLDI, J. The structure-function relationships of classical cannabinoids: cb1/cb2 modulation. **Perspectives in medicinal chemistry**, v. 8, p.17–39. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4137/PMC.S32171> acesso em: 18.mai.2021

CABRAL G; GRIFFIN-THOMAS L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. **Expert reviews in molecular medicine**, [s. l.], v.11, e.3, 2009. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768535/> - acesso em: 18.mai.2021

CAMPOS, A.; FOGAÇA, M.; SONEGO, A. et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v.112, p.119-127, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033> - acesso em 30.ago.2020

CANABIDIOL - Sobre o produto. Prati-Donaduzzi, 2021. Disponível em: <https://www.pratidonaduzzi.com.br/canabidiol> - acesso em: 18.mai.2021

CONNOLLY, M. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, v.43, n.3, p.3-8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.243> acesso em: 01.set.2020

CROSS, J.; CARABALLO, R.; NABBOUT, R.; VIGEVANO, F.; GUERRINI, R.; LAGAE, L. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures. **Epilepsia**, v. 60, n.3, p.39-48, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.16334> acesso em: 26.mai.2021

DEVINSKY, O.; PATEL, A.; CROSS, J.; VILLANUEVA, V.; WIRRELL, E.; PRIVITERA, M.; GREENWOOD, S.; ROBERTS, C.; CHECKETTS, D.; VANLANDINGHAM, K.; ZUBERI, S.; GWPCARE3 STUDY GROUP. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631> acesso em: 19.mai.2021

DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, v.12, p. 692–698, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6> acesso em: 19.mai.2021

DIPIRO, J. T. (2017). Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. New York: McGraw-Hill Medical.

DONVITO, G. et al. The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v.43, n.1, p.52-79, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719110/> acesso em: 18.mai.2021

EL KOSSEIFI, C.; CORNET, M.; CILIO, M. Neonatal developmental and epileptic encephalopathies. **Seminars in pediatric neurology**, v.32, n. 100770, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.08.006> - acesso em: 18.mar.2021

EPIDIOLEX.(Cannabidiol) oral solution. Food & Drug Administration (FDA).

Disponível em:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf -

acesso em: 15.mai.2021

ESCOBAR, H. Canabidiol desenvolvido na USP chega às farmácias; compra requer receita. **Jornal da USP**. São Paulo. 2020. Disponível em:

<https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/05/12/canabidiol-desenvolvi-do-na-usp-chega-as-farmacias-compra-requer-receita.htm> acesso em: 15.set.2020

FISHER, R.; SCHARFMAN, H.; DECURTIS, M. How can we identify ictal and interictal abnormal activity?. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 813, p.3–23, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-94-017-8914-1_1 acesso em: 15.mar.2021

FISHER, R.; CROSS, J.; FRENCH, J.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I.; ZUBERI, S. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ilae commission for classification and terminology. **Epilepsia**, v.58, p. 522-530, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13670> - acesso em: 6.mar.2021.

Food & Drug Administration (FDA). FDA Approves first drug comprised of an active ingredient derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. 2018. Disponível em:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms> - acesso em: 6.ago.2020.

FRANCO, V.; PERUCCA, E. Pharmacological and therapeutic properties of cannabidiol for epilepsy. 2019. Disponível em:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40265-019-01171-4.pdf> - acesso em: 6.ago.2020.

GAMBI F.; DE BERARDIS D.; SEPEDE G.; QUARTESAN, R.; CALCAGNI,E.; SALERNO,R.; CONTI, C.; FERRO F. Cannabinoid receptors and their relationships with neuropsychiatric disorders. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v.18, n.1,p.15-19, 2005. DOI:10.1177/039463200501800103.

Disponível em:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463200501800103?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed acesso em:

27.mai.2021

GOLUB, V.; REDDY, D. Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders. **Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders, Advances in**

Experimental Medicine and Biology, p. 93-110, 2021. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-57369-0_7 - acesso em: 12.mai.2021

GRABIEC, U; DEHGHANI, F. N-arachidonoyl dopamine: a novel endocannabinoid and endovanilloid with widespread physiological and pharmacological activities. **Cannabis and cannabinoid research**, v.2, n.1, p.183–196, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2017.0015> acesso em: 23.mai.2021

International League Against Epilepsy (ILAE). A practical clinical definition of epilepsy. Campinas: 2014. Disponível em: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/definition-of-epilepsy-2014> - acesso em: 31.jul.2020

International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017. Disponível em: https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationOfEpilepsies_Scheffer_et_al-2017-Epilepsia.pdf - acesso em 31.jul.2020

JAHNGIR, M.; AHMAD, M.; JAHANGIR, M. . Lennox-gastaut syndrome: in a nutshell. **Cureus**, v. 10, n.8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.3134> - acesso em 08.mar.2021

JONES, E.; KIRKHAM, T. Noladin ether, a putative endocannabinoid, enhances motivation to eat after acute systemic administration in rats. **British journal of pharmacology**, v.166, n.6, p.1815–1821, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01888.x> acesso em: 23.mai.2021

LAPRAIRIE, R. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British journal of pharmacology**, [s. l.], v.172, n.20, p. 4790–4805, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621983/> acesso em: 19.mai.2021

LAZARINI-LOPES, W. et al. The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.111, p.166-182, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.014> acesso em: 10.ago.2020

Liga Brasileira de Epilepsia. Disponível em: <https://epilepsia.org.br/aulas/> acesso em: 06.ago.2020

MACCARRONE, M.; DAINESI, E.; ODDI, S. Intracellular trafficking of anandamide: new concepts for signaling, **Trends in Biochemical Sciences**, v. 35,

n. 11, p. 601-608, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.05.008>. - acesso em: 4.jun.2021

MECCARIELLO, R.; SANTORO, A.; D'ANGELO, S.; MORRONE, R.; FASANO, S.; VIGGIANO, A.; PIERANTONI, R. The epigenetics of the endocannabinoid system. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 1113, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21031113> - acesso em: 17.mai.2021

MEI, D.; CETICA, V.; MARINI, C.; GUERRINI, R. Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. **Epilepsia**, v. 60, n. 3, p.2-7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.16054> -acesso em: 06.mar.2021

MINISTÉRIO DE SAÚDE. **Anvisa aprova dois novos produtos à base de Cannabis**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-registra-dois-novos-produtos-a-base-de-cannabis> acesso em: 06.mar.2021

MONTOURIS,G; ABOUMATAR, S.; BURDETTE, D; KOTHARE, S.; KUZNIECKY, R.; WILLIAM ROSENFELD, W.; CHUNG, S. Expert opinion: proposed diagnostic and treatment algorithms for lennox–gastaut syndrome in adult patients, **Epilepsy & Behavior**, v. 110, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020> - acesso em: 17.mai.2021

MORALES, P.; JAGEROVIC, N. Novel approaches and current challenges with targeting the endocannabinoid system. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v.15, n.8, p.917-930, 2020. DOI: [10.1080/17460441.2020.1752178](https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1752178). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17460441.2020.1752178?journalCode=iedc20> - acesso em: 17.mai.2021

National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol. 2020. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Canabidiol#section=InChI-Key> – acesso em: 04.ago.2020

NOEBELS, J. Pathway-driven discovery of epilepsy genes. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 3, p. 344–350, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.3933> - acesso em: 04.mar.2021

PACHER P.; BÁTKAI S.; KUNOS G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacol Rev**. [s. l.], v.58, n.3, p.389-462, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241751/> acesso em: 17.mai.2021

PATRA, P. et al. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. **Epilepsia**. v. 60,

p.303-314. 2019. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14629> - acesso em: 10.ago.2020

PRANDI, C et al. Structure-activity relationship of cannabis derived compounds for the treatment of neuronal activity-related diseases. **Molecules**, [s. l.], v. 23, edição 7, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099582/> acesso em: 17.mai.2021

RAVIZZA, T.; ONAT, F.; BROOKS-KAYAL, A.; DEPAULIS, A.; GALANOPPOULOU, A.; MAZARATI, A.; NUMIS, A.; SANKAR, R.; FRIEDMAN, A. Biomarkers of epilepsy-associated comorbidities. **Epilepsia**, p.1–12, 2016. DOI: 10.1111/epi.13652

RAZDAN R.K. Structure–Activity Relationships of Classical Cannabinoids. In: Reggio P.H. (eds) The Cannabinoid Receptors. **The Receptors**. 2009. Humana Press. Disponível em:
https://doi.org/10.1007/978-1-59745-503-9_1 acesso em: 17.mai.2021

RODRIGUES, P. Anvisa libera venda de produtos à base de cannabis em farmácias. **Bem Estar**. TV Globo e G1. Brasília. 2019. Disponível em:
<https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2019/12/03/anvisa-regulamenta-cannabis.gh.html> acesso em: 15.set.2020

ROSENBERG, E.; PATRA,P.; WHALLEY, B. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection, **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v.70, p.319-327, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651410/> acesso em: 17.mai.2021

ROSS H.; NAPIER I.; CONNER M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by delta9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **J Bio Chem**, [s. l.], v. 283, p. 16124–16134, 2008. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259625/> - acesso em: 17.mai.2021

RUBINSTEIN, M.; HAN, S.; TAI, C.; WESTENBROEK, R.; HUNKER, A.; SCHEUER, T.; CATTERALL, W. Dissecting the phenotypes of Dravet syndrome by gene deletion. **Brain : a journal of neurology**, v. 138, n. 8, p. 2219–2233, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awv142> - acesso em: 04.jun.2021

RUSSO, E. Beyond cannabis: plants and the endocannabinoid system. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 37, n. 7, p.594-605, 2016. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614716300165?casa_token=j7G_9mJYNpEAAAAA:BueApm5f79nbf9oU4TvRYsFxgTiNDZ1_DBK-iA1LIVUJ1dMDwWR6lpy5NH_BcMeqPNO0rpN2e-s acesso em: 17.mai.2021

SÁNCHEZ-CARPINTERO ABAD, R.; SANMARTÍ VILAPLANA, F.; SERRATOSA FERNÁNDEZ, J. Genetic causes of epilepsy. **The neurologist**, v.13, n.6, s.1,

p.47–51, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815bb07d> acesso em: 15.set.2020

STAFSTROM, C.; CARMANT, L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists:cold spring harbor perspectives in medicine, v.5, n.6, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426> acesso em: 25.jul.2020

THIELE, E.; MARSH, E.; FRENCH, J.; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M.; BENBADIS, S.; JOSHI, C.; LYONS, P.; TAYLOR, A.; ROBERTS, C.; SOMMERVILLE, K.; GWPCARE4 STUDY GROUP. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet (London, England), v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3) – acesso em: 17.mai.2021

TRAUTMANN, S.; SHARKEY, K. The Endocannabinoid System and Its Role in Regulating the Intrinsic Neural Circuitry of the Gastrointestinal Tract, **International Review of Neurobiology**, v. 125, p. 85-126, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774215001336> acesso em: 4.jun.2021

VERROTTI, A.; STRIANO,P.; IAPADRE,G.; ZAGAROLI,L.; BONANNI, P.; COPPOLA,G.; ELIA, M.; MECARELLI,O.; FRANZONI,E.; DE LISO, P.; VIGEVANO, F.; CURATOLO, P. The pharmacological management of lennox-gastaut syndrome and critical literature review. **Seizure**, v.63, p.17-25, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.016>. – acesso em:17.mai.2021

WALKER, M.; KOHLING, R. The problems facing epilepsy therapy. **Neuropharmacology**. v.69, p.1-2, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390813000646?via%3Dihub> – acesso em: 09.ago.2020

WEBER, Y.; BISKUP, S.; HELBIG, K.; VON SPICZAK, S.; LERCHE, H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 17, e.8, p. 739–750, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1335598> acesso em: 26.fev.2021

WIRRELL, E.; NABBOUT, R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. **CNS Drugs**, v.33, p. 867–881, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00666-8> acesso em: 26.mar.2021

YANG, H.; ZHOU, J.; LEHMANN, C. GPR55 – a putative “type 3” cannabinoid receptor in inflammation. **Journal of Basic and Clinical Physiology and**

Pharmacology, v. 27, n. 3, p. 297-302, 2016. Disponível em:
<https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0080> acesso em: 27.mai.2021

YUAN, M.; KIERTSCHER, S.; CHENG, Q.; ZOUMALAN, R.; TASHKIN, D.; ROTH, M. Delta 9-Tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *Journal of neuroimmunology*, v. 133, n. 1-2, p.124–131, 2002.
Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00370-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00370-3) - acesso em: 17.mar.2021

YUEN, A.; KEEZER, M.; SANDER, J. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. **Epilepsy & behavior : E&B**, v.78, p.57–61, 2018. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.010> acesso em: 17.mar.2021

ZOU S.; KUMAR U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **Int J Mol Sci.** v.19, n.3, p. 833, 2018. DOI:10.3390/ijms19030833. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/> acesso em: 17.mai.2021

7. ANEXOS

Não aplicável.



Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)