



USO DO CANABIDIOL EM PACIENTES EPILÉPTICOS

Angela Márcia Cavichia¹, Vanessa da Silva Carvalho¹, Kelys Ramos².

Centro Universitário de Jales - Unijales. ramoskelys@gmail.com

RESUMO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica muito comum com consequências significativas na conformação psicossocial do paciente e sua família. É uma característica comum que se dá pela recorrência de crises epiléticas, podendo alterar a consciência e as funções motoras, sensitivas, cognitivas, psíquicas e comportamentais, causando agitação súbita e auto-limitadas do funcionamento cerebral produzida pela atividade neural excessiva. Apesar do uso de diversos fármacos antiepiléticos, infelizmente, os mesmos não estão sendo suficientes na redução do número de doentes com epilepsia intratável. As melhores perspectivas de sucesso no tratamento dos mais diversos males que ainda não têm tratamento adequado estão nos canabinoides. O CBD é um dos 80 canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* e não produz os efeitos psicoativos típicos da planta. Alguns exemplos das aplicações terapêuticas dos canabinoides são analgésicos, tratamento de glaucoma e efeito broncodilatador, controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla, efeito anticonvulsivo, para aliviar sintomas relacionados ao tratamento de câncer, AIDS, esclerose múltipla e síndrome de Tourette, ansiolíticos, epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, isquemias, diabetes, náuseas, e imunossupressor, em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, antidepressivos, antipsicóticos similares aos atípicos. O canabidiol tem se mostrado uma opção inovadora para pacientes epiléticos nos quais os tratamentos convencionais não têm resultados satisfatórios, porém, estudos ainda são escassos e mais pesquisas precisam ser feitas para demonstrar a eficácia da ação terapêutica do canabidiol em crianças e adolescentes no tratamento contra epilepsia. A presente pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, de caráter descritivo e teve por objetivo analisar os efeitos terapêuticos do canabidiol no tratamento da epilepsia e seus benefícios em pacientes portadores de sintomas severos da doença.

Palavras chave: Epilepsia, Efeitos terapêuticos, Canabinoides.

ABSTRACT

Epilepsy is a common neurological condition with significant consequences for the psychosocial conformation of the patient and family. It is a common feature that is given by the recurrence of seizures, can alter consciousness and motor function, sensory, cognitive,

¹ Graduandas do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Jales.

² Professora Orientadora, Mestre em Ciência Ambiental.



psychological and behavioral, causing sudden agitation and self- limited brain function produced by excessive neural activity. Despite the use of various antiepileptic drugs, unfortunately, they are not enough in reducing the number of patients with intractable epilepsy. The best prospects for success in the treatment of various ailments that do not yet have appropriate treatment are in cannabinoids. The CBD is one of 80 cannabinoids present in Cannabis sativa plant and does not produce the typical psychoactive effects of the plant. Some examples of therapeutic applications of cannabinoids are pain relief, treatment of glaucoma and bronchodilator effect, spasms control in patients with multiple sclerosis, anticonvulsant effect, to alleviate symptoms related to the treatment of cancer, AIDS, multiple sclerosis and Tourette syndrome, anxiolytics, epilepsy, schizophrenia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, ischemia, diabetes, nausea, and immunosuppressant disorders in anxiety, sleep and movement, antidepressants, similar to the atypical antipsychotics. Cannabidiol has been an innovative option for epileptic patients in whom conventional treatments have satisfactory results, but studies are still scarce and more research is needed to demonstrate the effectiveness of cannabidiol the therapeutic action in children and adolescents in treatment for epilepsy. This research it is a literature review of the literature, descriptive and aimed to analyze the therapeutic effects of cannabidiol in the treatment of epilepsy and its benefits in patients with severe symptoms of the disease.

Key words: *Epilepsy, Therapeutic Effects, Cannabinoids.*

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica muito comum que se dá pela recorrência de crises epiléticas (ENGEL, 2008), podendo alterar a consciência e as funções motoras, sensitivas, cognitivas, psíquicas e comportamentais, causando agitação súbita e autolimitadas do funcionamento cerebral produzida pela atividade neural excessiva (FISHER et al., 2005), com consequências significativas na conformação psicossocial do paciente e sua família (BAKER, 2002; NORONHA et al., 2007).

Os fatores etiológicos mais comuns são os traumatismos crânio encefálicos, acidente vascular encefálico, tumores encefálicos e infecções do sistema nervoso central (DUNCAN et al., 2006). De acordo com a evolução em relação às crises epiléticas, a base celular da epilepsia ainda não é compreendida totalmente, sendo que, na ausência de uma etiologia específica a diminuição das crises está direcionada à terapia farmacológica (LOSCHER; SCHMIDT, 2002).

Indivíduos com epilepsia apresentam duas ou três vezes mais chances de morrerem subitamente quando comparados com indivíduos sem epilepsia, o fenômeno da morte súbita e inesperada é a categoria de morte mais comum (SANDER, 2003). Para o diagnóstico de epilepsia é necessário que o indivíduo tenha apresentado duas ou mais crises não causadas por



insultos agudos como febre, ingestão de álcool ou intoxicação por drogas ou abstinência (COMMISSION on EPIDEMIOLOGY, 1993).

Quando o tratamento para epilepsia é realizado de forma adequada, aproximadamente 70-80% dos pacientes podem ter suas crises controladas por profissionais da saúde (KALE, 2002). Estima-se que 40% dos pacientes com epilepsia não recebam tratamento adequado no Brasil (NORONHA et al., 2004). Apesar do uso de diversos fármacos antiepiléticos, infelizmente os mesmos não estão sendo suficientes na redução do número de doentes com epilepsia intratável (PERUCCA; FRENCH, BIALER, 2007).

Atualmente, são muitos os estudos que provam o potencial terapêutico da maconha, nos mais diversos casos da medicina, sendo que as melhores perspectivas de sucesso nos tratamentos dos mais diversos males que ainda não têm tratamento adequado estão nos canabinoides. O Canabidiol (CBD) é um dos 80 canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* (IZZO et al., 2009) e não produz os efeitos psicoativos ³típicos da planta (HOLLISTER, 1973; MARTINSANTOS et al., 2012).

Uma pesquisa feita nos Estados Unidos, em 2004 revelou que 21% dos pacientes entrevistados que sofriam com epilepsia, testaram a maconha como tratamento e quase por unanimidade disseram ter resultados satisfatórios, com diminuição das convulsões (MALCHER-LOPES; RIBEIRO, 2007). Alguns exemplos das aplicações terapêuticas dos canabinoides são analgésicos (HILL et al., 1974; BROOKS, 2002), tratamento de glaucoma e efeito broncodilatador (TASHKIN et al., 1976), controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla (BAKER et al., 2000), efeito anticonvulsivo (CUNHA et al., 1980; CARLINI; CUNHA, 1981), para aliviar sintomas relacionados ao tratamento de câncer, AIDS, esclerose múltipla e síndrome de Tourette (que causa movimentos involuntários) (ROBSON, 2001; IVERSEN, 2003), ansiolíticos, epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, isquemias⁴, diabetes, náuseas, imunossupressor, distúrbios de ansiedade, do sono (ZUARDI, 2008; IZZO et al., 2009), antidepressivos (ZANELATI et al., 2010), antipsicóticos similares aos atípicos (ZUARDI et al., 2006). O objetivo deste artigo é analisar os efeitos terapêuticos do canabidiol no tratamento da epilepsia e seus benefícios em pacientes portadores de sintomas severos da doença.

³ Aquelas que alteram alguns aspectos da mente, incluindo o comportamento, humor, ansiedade, cognição e bem-estar (BERTOLOTE; GIROLAMO, 1993).

⁴ A palavra isquemia origina-se do grego e significa “constrição sanguínea”. Em outras palavras, uma obstrução em uma artéria coronária causa falta de suprimento sanguíneo ao músculo do coração (miocárdio).



2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Canabidiol (CBD)

É uma planta com grande potencial terapêutico, apesar de suas propriedades psicotrópicas cujo nome científico é *Cannabis sativa* L. Há séculos ela vem sendo utilizada pela humanidade para diversos fins, tais como alimentação, rituais religiosos e práticas medicinais (MECHOULAM, 1973).

A *Cannabis sativa* é conhecida pelo nome de “cânhamo da Índia”, é um arbusto da família Moraceae, que cresce livremente em várias partes do mundo, principalmente nas regiões tropicais e temperadas. É uma planta que apresenta espécies masculinas e femininas caracterizada então como dioica⁵. A planta masculina geralmente morre após polinizar a planta feminina. Os nomes atribuídos aos produtos da *Cannabis* além de *Cannabis sativa* são marijuana, hashish, charas bhang, ganja e sinsemila. Os nomes Hashish (haxixe) e charas são dados à resina seca extraída das flores de plantas fêmeas, que apresenta a maior porcentagem de compostos psicoativos (de 10 a 20%). O material seco encontrado no topo das plantas fêmeas é conhecido pelos termos ganja e sinsemila, com cerca de 5 a 8% de compostos psicoativos. As preparações com menor conteúdo (2 a 5%) de substâncias psicoativas são as *Bhang* e marijuana extraídas do restante da planta (JULIEN, 1997). O termo maconha é utilizado no Brasil para os preparados da *Cannabis sativa*.

⁵ A presença de indivíduos masculinos e femininos dentro de populações de plantas caracteriza o sistema sexual conhecido por dioicia. Este sistema sexual ocorre em aproximadamente 6% das angiospermas (RENNER & RICKLEFS 1995).

Figura 1. Planta *Canabis indica*, utilizada para a extração do canabidiol.



Fonte: <http://cadernodebiologia.blogspot.com.br/2015/01/bionews-liberacao-do-canabidiol-o-que.html>

As estruturas químicas dos principais componentes da planta *Cannabis* na primeira metade dos anos 60 foram identificadas pelo grupo do professor Raphael Mechoulam *et al.* O Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) recebeu inicialmente maior atenção, por ser responsável pelos efeitos psicoativos da planta. Descobriu-se posteriormente que este composto se liga no sistema nervoso central aos receptores canabinoides (CB₁ e CB₂), seguido pelo isolamento dos ligantes endógenos 2-arachidonoylglycerol e anandamida. Dessa forma, houve o reconhecimento de que este sistema endocanabinoide pode modular diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos (LEWEKE; KOETHE, 2008). Sabe-se hoje que a *Cannabis Sativa* contém mais de 60 substâncias, tais como canabidiol, canabinol e canabicromeno, denominados fitocanabinoides, que apresentaram um obstáculo significativo às experiências químicas devido à sua natureza lipídica, o que poderia explicar porque a descoberta dos fitocanabinoides ocorreu tardiamente em comparação com outros compostos naturais (e.g. a morfina foi isolada do ópio no século 19) (MECHOULAM, 1970).

Um grupo de pesquisadores brasileiros, liderado por Elisaldo Luiz de Araújo Carlini, contribuiu de forma significativa no estudo da planta, especialmente na interação entre os canabinoides, demonstrando que os efeitos da *Cannabis* não poderiam ser explicados apenas pelos efeitos do Δ^9 -THC. Em um desses estudos de interação, em voluntários saudáveis, verificou-se que por doses elevadas de Δ^9 -THC o canabidiol atenuou significativamente a



ansiedade e os efeitos psicoticomiméticos⁶, sugerindo que o canabidiol poderia ter efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos.

2.1.1 História do uso terapêutico do canabidiol

Há milhares de anos a planta *Cannabis sativa* vem sendo usada para fins medicinais, por diferentes povos e em diversas culturas (ZUARDI, 2006).

O primeiro relato medicinal da planta *Cannabis* foi atribuído aos chineses, há 2.700 aC para tratar distúrbios menstruais, malária, constipação intestinal, gota, reumatismo, dores, expectoração, epilepsia, tuberculose, entre outras (ADAMS et al., 1940; ABEL, 1980). Já nos tempos medievais, os médicos islâmicos utilizavam a *Cannabis* como opção para o tratamento de náuseas e vômitos, inflamação, eplepsia e até mesmo dor e febre. Portanto na medicina ocidental anteriormente a *Cannabis* era utilizada apenas como um analgésico, sendo que, atualmente ela passa a ser usada para o tratamento de glaucoma, náuseas, espasmo muscular, ansiedade, epilepsia e insônia (PHILLIPS et al., 2010). Do mesmo modo, sabe-se que a maconha também vem sendo usada há muito tempo para o alívio de sintomas psiquiátricos. Há descrições de seu uso na Índia há mais de 1.000 anos a.C, como hipnótico e tranquilizante para o tratamento de ansiedade, mania e histeria (MECHOULAM et al., 1970). Também os assírios inalavam a *Cannabis* para melhorar sintomas de depressão. No início do século XX, extratos de *Cannabis* chegaram a ser comercializados para tratamento de transtornos mentais, principalmente como sedativos e hipnóticos para tratar insônia, melancolia, mania, *Delirium tremens*⁷, entre outros (RUSSO et al., 2006). Na década de 90, um volume crescente de pesquisas tem emergido focalizando a *Cannabis* em transtornos psiquiátricos, tais como ansiedade, esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar (TAB) e depressão maior entre outros (CASTLE, 2004; ZUARDI, 2008).

2.1.2 Uso terapêutico do canabidiol

⁶ Drogas que produzem uma mudança qualitativa no funcionamento do SNC. São alterações mentais que não fazem parte da normalidade como, por exemplo, delírios, ilusões e alucinações, são produzidas por essas drogas. Por essa razão, são chamadas de psicoticomiméticos, ou seja, drogas que mimetizam psicoses.

⁷ Caracterizado por alucinações, alteração do nível da consciência e desorientação. A mortalidade nos pacientes que apresentam *Delirium tremens* é de 5 a 25% (TREVISAN et al., 1998).



Efeito ansiolítico

A maconha está relacionada com os transtornos ansiosos por meio de possíveis interações entre o Δ^9 -THC e os neurotransmissores gabaérgicos, glutamatérgicos⁸, serotoninérgicos e noradrenérgicos; uma relação dose-dependente do Δ^9 -THC; concentração de outros canabinoides, como o canabidiol, que apresenta efeitos ansiolíticos; entre outros (LEWEKE; KOETHE, 2008; CRIPPA et al., 2009).

Em voluntários saudáveis e em diversas outras condições a administração aguda de canabidiol por via oral, inalatória ou endovenosa ou administração crônica por via oral não produziu qualquer efeito adverso significativo (CUNHA et al., 1980; ZUARDI et al., 1982; CONSROE et al., 1991).

Efeito na esquizofrenia e psicoses

O potencial antipsicótico foi evidenciado através de pesquisas clínicas envolvendo o canabidiol (ZUARDI et al., 2008). Portadores de esquizofrenia⁹ utilizando o canabidiol apresentaram melhora significativa de seus sintomas psicóticos como, por exemplo, sintomas positivos da esquizofrenia, dos pensamentos desconexos e dos distúrbios de percepção (ZUARDI et al., 2012). As propriedades antipsicóticas do canabidiol também foram investigadas, nos quais se verificou que o tratamento com esse fitocanabinoide atenuava os efeitos psicóticos (BOSI et al., 2003; LEWEKE et al., 2006). O perfil farmacológico apresentado pelo canabidiol mostrou-se semelhante ao de antipsicóticos atípicos (MOREIRA e GUIMARÃES, 2005).

Para avaliar um possível efeito antipsicótico do Canabidiol um dos modelos utilizados foi o da inversão da percepção de profundidade binocular (*Binocular depth inversion*– BDI), onde o Canabidiol diminuiu o prejuízo no relato de imagens ilusórias produzido pela nabilona¹⁰, um canabinoide sintético análogo ao Δ^9 -THC, sugerindo um efeito semelhante ao dos antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia (LEWEKE et al., 2000).

⁸ O sistema glutamatérgico envolve uma série de receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato. O glutamato é considerado o maior neurotransmissor excitatório do SNC (COTMAN, 1995).

⁹ A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico devastador que acomete aproximadamente 1% da população ao longo da vida. Os indivíduos geralmente são acometidos no auge do seu potencial produtivo e o curso da doença é crônico e debilitante.

¹⁰ Substância química com efeito psicotrópico e antiemético, que é um derivado sintético do tetraidrocanabinol (THC), princípio ativo da maconha.



Efeito sedativo e sobre o sono

Zuardi et al. (2009) e Chagas et al. (2010) em seus estudos com o Canabidiol em pacientes com doença de Parkinson (DP) relataram melhora da qualidade do sono, o que é considerado um problema comum neste transtorno do movimento. Também foram observados em voluntários saudáveis efeitos sedativos em pacientes com Transtorno de Ansiedade Social (TAS), com o uso oral de altas doses de Canabidiol (300mg a 600mg) (ZUARDI et al., 1993; CRIPPA et al., 2004; ZUARDI, 2008).

Efeito no glaucoma

A indicação mais citada para o uso da *Cannabis* é para o tratamento de glaucoma, mas a droga só é utilizada em casos mais graves da doença (ASTHON; BR, 1999; BAKER et al., 2003).

Efeito antidepressivo e estabilizador do humor

Levantou-se a hipótese de que o Canabidiol teria um perfil farmacológico similar a drogas estabilizadoras do humor, uma vez que este canabinoide apresentou efeitos ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos similares aos atípicos (CARLINI et al., 1973; ZUARDI et al., 2006; ZUARDI, 2008; ZANELATI et al., 2010).

Efeito na Quimioterapia

O Canabidiol é utilizado durante tratamentos de quimioterapia para controle de náuseas e como estimulantes do apetite, durante processos de anorexia desenvolvidos em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (PALMER et al., 2002).

Efeitos no SNC

Os principais efeitos farmacológicos observados nos canabinoides estão relacionados ao sistema nervoso central, embora esta planta exerça efeitos diretos sobre um determinado número de órgãos, incluindo o sistema imunológico e reprodutivo (HILL et al., 1974). Algumas atividades terapêuticas também foram relatadas no SNC como ação no controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla, analgésica, anticonvulsivante e ansiolítica, mas



podem ser acompanhadas de efeitos adversos como alterações na cognição e memória, euforia, depressão e sedação (HONÓRIO et al., 2006).

Efeitos do canabidiol na Epilepsia

Foi realizado um estudo com ratos para fazer uma análise de modulação com monoaminas e as catecolaminas, para assim ser constatado como efeito anticonvulsivante (GHOSH; BHATTACHARYA, 1978). Com os estudos feitos anteriormente dos canabinoides, pode ser notado uma grande eficácia sobre os tipos pré-clínicos de convulsões focada no Δ^9 -THC (ANDREW et al., 2013).

Tabela 1: Sumário de alguns resultados obtidos em modelos animais com CBD.

Estudo	Espécie	Dose CBD	Resultados	Referências
Estereotipia induzida por apomorfina	Ratos	60 mg/kg	Redução	Zuardi et al. (1991)
Expressão da proteína c-Fos núcleo	Ratos	120 mg/kg	Aumento no acumbens	Guimarães et al. (2004)
Hiperlocomoção induzida por anfetamina	Camundongos	30-60 mg/kg	Redução	Moreira e Guimarães (2005)
Prejuízo no teste de PPI induzido por MK-801	Camundongos	5 mg/kg	Redução	Long et al. (2006)

Fonte: Perfil antipsicótico do canabidiol (PEDRAZZI, 2014).

<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84556>

Segundo Cílio et al. (2014), acredita-se que o canabidiol possa inibir as crises, sendo o maior psicoativo da *cannabis* o Δ^9 -tetrahydrocannabinol ocasionando efeitos psicossensoriais e agindo como agonista parcial dos receptores CB₁.



Com as alterações da Portaria MF (MINISTRO DE ESTADO DA FAZENDA) nº 156, de 1999, torna-se capaz o atendimento aos pacientes que necessitam de medicamentos que são encontrados somente no exterior, de forma urgente e consecutiva como exemplo dos medicamentos à base de canabidiol. Esses medicamentos auxiliam pessoas com doenças como exemplo a Síndrome de Rett CDKL5, que ocasiona as convulsões.

A ANVISA estabeleceu os procedimentos e regras exclusivos para importação de produtos à base de canabidiol (CBD). No entanto, a Resolução (RDC 17/2015) dispõe que cada paciente necessitará junto à ANVISA ter seu cadastro realizado e com todos os documentos em exigência pela ANVISA.

Documentação necessária:

Segundo a publicação no Diário Oficial da União no dia 08 de maio de 2015 as seguintes documentações devem ser anexadas a este formulário:

- Prescrição do produto por profissional legalmente habilitado contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do medicamento, a posologia, o quantitativo necessário, o tempo de tratamento, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe.
- Laudo de profissional legalmente habilitado contendo a descrição do caso, CID, justificativa para a utilização de produto não registrado no Brasil em comparação com as alternativas terapêuticas já existentes registradas pela Anvisa, bem como os tratamentos anteriores.
- Declaração de Responsabilidade e Esclarecimento para a utilização excepcional do produto.

O cadastro do paciente é renovado anualmente, apresentando apenas a nova prescrição e laudo médico indicando a evolução do paciente. Há uma listagem de produtos à base de canabidiol que favorece aos requisitos definidos pela Resolução sendo já obtidos por pacientes no Brasil.

Tabela 2. Produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC, em conformidade com o capítulo i - seção ii.



Produto	Empresa	Endereço
Cibdex Hemp CBD Complex (Gotas) 1 a 2oz	Cibdex Inc.	Hempmeds 12255 Crosthwaite Circle -Poway, CA92064 (Estados Unidos da América)
Cibdex Hemp CBD Complex (Cápsulas)	Cibdex Inc.	Hempmeds 12255 Crosthwaite Circle -Poway, CA92064 (Estados Unidos da América)
Hemp CBD Oil 2000mg Canabidiol - 240mL	Bluebird Botanicals	580 Burbank St. Broomfield, CO 80020 (Estados Unidos da América)
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD 14-25% 3-10G (Pasta)	Hemp Meds Px	Hempmeds 12255 Crosthwaite Circle -Poway, CA92064 (Estados Unidos da América)
Revivid LLC Hemp Tincture 500mg (22:1 CBD/THC) (Gotas) -30mg	Revivid	2560 Paragon Dr. Colorado Springs, CO 80918 (Estados Unidos da América)

Fonte: Diário Oficial da União-seção 1. N°86, sexta feira, 08 de maio de 2015.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/79b8cf8048c1d62783e5bf0a466faa84/RDC+17-2015.pdf?MOD=AJPERES>

Cerca de 95% das importações englobam esses produtos, uma vez que há um conjunto de iniciativas adotadas nos últimos anos, permitindo que pacientes brasileiros possuam acesso a produtos à base de Canabidiol, mesmo não sendo registrado como medicamentos no Brasil e países de origem. Sendo assim, a RDC 17/2015 foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa em Abril de 2015 e publicada em Diário Oficial dia 08 de maio de 2015.

Classificação das crises epiléticas

A atual classificação internacional das crises epiléticas foi proposta pela ILAE (International League Against Epilepsy) em 1981. Os critérios então adaptados no processo de classificação das crises compreendem a semiologia clínica e o registro electroencefalográfico, ictal e interictal (KIM et al., 2002; SEINO, 2006).

Classificação internacional das crises epiléticas.

Crises parciais (de início numa área localizada do cérebro)



Crises parciais simples (sem perda de consciência)

Com sinais motores

Com sinais somato¹¹ – sensoriais ou sensoriais especiais

Com sinais e sintomas autonômicos

Com sintomas psíquicos

Crises parciais complexas (com perda de consciência)

Início como parcial simples seguida de perda de consciência

Com perda de consciência desde o início

Crises parciais secundariamente generalizadas

Crises parciais simples que evoluem para generalizadas

Crises parciais complexas que evoluem para generalizadas

Crises parciais simples que evoluem para parciais complexas e depois para generalizadas.

Crises generalizadas (envolvem ambos os hemisférios cerebrais)

Crises de ausência

Típicas

Atípicas

Crises Mioclônicas¹²

Crises clônicas

Crises tônicas

Crises Tônico¹³ – clônicas

¹¹ Os receptores somato-sensoriais relacionam-se a neurônios cujos corpos situam-se nos gânglios dorsais (COHEN, 2001).

¹² Epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) é síndrome relativamente frequente, representando cerca de 4 a 12% de todos os pacientes com epilepsia (WIRREL, 1996).

¹³ Perda da consciência seguida de contrações sustentadas (tônica) dos músculos seguida de períodos de contrações musculares alternadas com relaxamento (clônica).



Crises atônicas ¹⁴

Crises não classificadas

Uso do canabidiol no tratamento da epilepsia infantil, nas crises epiléticas na qual permanecem refrataria ao tratamento.

Síndrome de West

A síndrome de West é uma encefalopatia epilética ¹⁵idade-dependente diferenciada pela tríade clínica ¹⁶de espasmos infantis. O tratamento inicial consiste na corticoterapia (prednisona a 2 mg/kg/dia, dose única, por 2 semanas, com retirada gradual por mais 3 semanas), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) natural (75 UI/m² IM duas vezes ao dia por 2 semanas, com retirada gradual por mais 2 semanas) ou ACTH sintético (10-20 UI IM uma vez ao dia por 2 semanas, com retirada gradual por mais 6 semanas). Os cuidados adicionam glicemia, coleta de glicosúria, monitorização da pressão arterial e eletrólitos (SEVERO; NUNES, 2001; BATISTA; NUNES, 2002).

A vigabatrina é eficaz individualmente nos espasmos infantis associados à esclerose tuberosa, sendo utilizada na dose de 20 a 400 mg/kg/dia. A maior parte dos efeitos colaterais da vigabatrina é breve e bem tolerada, excetuando-se o risco irreversível de perda do campo visual em até 40 a 50% dos casos (KOUL et al., 2001; CURATOLO et al., 2001).

O uso do topiramato como droga de acrescentamento na dose de 2 a 24 mg/kg/dia mostrou resultados prósperos (THIJIS et al., 2001). A zonisamida (não disponível no Brasil) vem sendo empregada na dose de 4 a 8 mg/kg/dia, fracionada em duas vezes, onde tem o controle das crises em 20 a 38% dos casos e podendo ser usada em monoterapia ou como droga de adição (SUZUKI, 2001). A vitamina B6 em altas doses obtém o controle das crises em 10 a 30% dos casos. Sintomas gastrointestinais acontecem em até 70% dos casos (TORIBE, 2001).

¹⁴ São crises que aparecem em cérebros anormais por uma encefalopatia generalizada e que se manifestam por uma queda súbita com perda de consciência e perda súbita do tônus muscular que leva à queda.

¹⁵ As encefalopatias epiléticas, são síndromes clínico-eletrencefalográficas progressivas cuja deterioração é tida como consequência das crises epiléticas freqüentes e da atividade epileptiforme abundante (VALENTE; VALÉRIO, 2004).

¹⁶ A tríade clássica descrita por Wernicke é composta de oftalmoplegia, ataxia e distúrbio mentais e de consciência (WERNICKE, 1981)



Síndrome de *Rett*

Andreas Rett, (1966) identificou, uma condição caracterizada por deterioração neuromotora em crianças do sexo feminino, quadro clínico bastante singular, acompanhado por hiperamonemia¹⁷, tendo-o descrito como uma “Atrofia Cerebral Associada à Hiperamonemia”.

Foi publicada na mídia nacional uma reportagem em 2014, sobre a Síndrome de *Rett*, uma desordem hereditária do desenvolvimento neurológico, relativamente rara associada ao cromossomo X, que afeta 1 a cada 10.000 pessoas do sexo feminino. Embora não exista cura para esta síndrome, foi abordado na reportagem o uso do canabidiol para o controle das crises epiléticas, cujo acometimento ocorre em 9 de cada 10 indivíduos. As convulsões são tratadas de maneira geral com antiepiléticos habituais, como carbamazepina, lamotrigina, clobazam, ácido valpróico e destinado aos casos refratários o uso medicinal do extrato da planta *Cannabis Sativa*. Foram identificados até o momento mais de 500 compostos químicos na *Cannabis sativa*, sendo que as folhas das plantas, além da ação psicoativa que permite o seu uso recreacional, dispõem de várias propriedades medicinais (SIMÕES, 2003; GLOSS; VICKREY, 2014; DEVINSKY et al., 2014).

Síndrome de *Lennox-Gastaut*

É uma síndrome idade-específica, qualificada por crises tônico-axiais¹⁸, ausências atípicas e quedas súbitas decorrentes de crises atônicas e mioclônicas. Apresenta EEG (Eletroencefalograma) característico, com retardo neuropsicomotor associado ou não a desordens psiquiátricas. O topiramato pode ser utilizado, mostrando-se eficaz no controle das crises tônicas e atônicas. Os corticosteroides são reservados para os casos de estado de mal não-convulsivo ou de exacerbação na frequência das crises. Algumas crianças se beneficiam com dieta cetogênica (HANCOCK; CROSS, 2003).

¹⁷ A amônia é um composto tóxico, produzido fisiologicamente pelo metabolismo de proteínas e por processos de desaminação. A elevação deste composto na circulação ocorre quando o fígado se torna incapaz de metabolizar a amônia pelo ciclo da uréia (TADAY; LEITE, 2014).

¹⁸ Trata-se de crises nas quais ocorre contração muscular mantida com duração de poucos segundos a minutos. Em geral, as crises tônicas duram de 10 a 20 segundos e podem comprometer apenas a musculatura axial (crises tônicas axiais) ou também a das raízes dos membros (crises tônicas axorizoméricas) ou então todo o corpo, configurando a crise tônica global (SAKAMOTO, 2006).



Efeitos do canabidiol no tratamento da dor Neuropática

Ueda et al. (2014), avaliaram a eficácia da marijuana no tratamento de dor neuropática.¹⁹ Em um dos estudos foi utilizada a forma spray, como analgesia adjuvante no tratamento de dor central em pacientes com esclerose múltipla, já em outro estudo foi utilizada forma inalatória, em pacientes com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica, ambos com melhora na intensidade da dor. (ELLIS et al. 2009), observaram em pacientes com HIV uma melhora da dor neuropática.

Outras Aplicações

Outros exemplos das aplicações terapêuticas dos canabinoides são efeito broncodilatador (TASHKIN et al. 1976), analgésico (HILL et al. 1974), tratamento de glaucoma, (HEPLER; PETRUS, 1971), controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla (BAKER et al., 2000; BROOKS, 2002), efeito anticonvulsivo (CUNHA et al., 1980; CARLINI; CUNHA, 1981) tratamento de doenças neurológicas (KOPPEL et al., 2014).

O canabidiol nos Estados Unidos é estudado por alcançar novos mecanismos de ação com descrição de efeitos adversos benéficos. Portanto, foram permitidas as terapias baseadas em *Cannabis sativa* para varias condições como espasticidade, náuseas e angustia (DEVINSKY et al., 2014).

2.1.3 Vantagens da utilização clínica do CBD

Segundo Bergamaschi et al. (2011), existem diversas revisões de estudos de toxicidade e efeitos adversos do Canabidiol, onde foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em

¹⁹ Já a dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo melhor compreendida como resultado da ativação anormal da via nociceptiva (fibras de pequeno calibre e trato espinotalâmico) (MERSKEY; BOGDUK, 1994).



animais e poucos em humanos, e sugere que o canabinoide é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico.

Bergamaschi et al. (2011), ao avaliarem mais de 120 revisões de estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, sugeriram que o canabinoide é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico. Zuardi et al. (2012), relatam que diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da utilização terapêutica do Canabidiol em um vasto espectro de concentrações da planta, não detectaram importantes efeitos colaterais e tóxicos. É provável que o uso puro de Canabidiol e os extratos de *Cannabis* com baixo teor de THC sejam os mais eficientes e menos favorável a causar efeitos indesejáveis (CHAGAS et al., 2014), embora hajam alguns relatos que o Canabidiol possa induzir alguns efeitos colaterais menores, incluindo a inibição do metabolismo hepático da droga. De forma semelhante aos resultados já encontrados em estudos animais, os dados clínicos disponíveis recomendam que o Canabidiol possa ser administrado com segurança em um grande intervalo de doses (BERGAMASCHI, 2011). Além disso, a administração aguda de Canabidiol por diferentes vias não induziu qualquer efeito tóxico significativo em humanos e a administração crônica por um mês em voluntários sadios em doses diárias entre 10 a 400 mg, não desenvolveu nenhuma anormalidade em exames neurológicos, psiquiátricos ou clínicos (CUNHA et al., 1980).

2.1.4 Desvantagens da utilização clínica do CBD

Os sintomas da dependência dos efeitos psicotrópicos da planta *Cannabis* incluem agitação, insônia, irritabilidade, náusea e câimbras (ROBSON, 2001). Estudos também mostram que a *Cannabis* não causa dependência física como a cocaína, heroína, cafeína e nicotina, e que a interrupção do uso não causa síndrome de abstinência como o álcool e a heroína. O seu uso prolongado em certas circunstâncias causa dependência psicológica, e pode levar ao consumo de outras drogas. Por ser uma poderosa droga psicotrópica e alucinogênica, seu uso abusivo é perigoso (PETERSEN, 1980). Alguns efeitos colaterais podem acompanhar os efeitos terapêuticos, tais como, alterações na cognição e memória, euforia, depressão, efeito sedativo e outros (HALL; SOLOWIJ, 1998).

Já em indivíduos com esquizofrenia, o uso da *Cannabis* pode intensificar os sintomas psicóticos, especialmente os positivos, induzir recaídas, piorar sintomatologia negativa no curso



do transtorno e contribuir para pior aderência ao tratamento, levando a mais hospitalizações (ZAMMIT et al., 2009).

3. METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, de caráter descritivo, cujos artigos selecionados foram identificados por meio de busca eletrônica nos bancos de dados Scielo e PubMed, compostos por estudos e revisões da literatura sobre o uso terapêutico do canabidiol na epilepsia e suas combinações. A revisão bibliográfica foi realizada de março a outubro de 2015. Foram também revisadas as listas de referências dos artigos incluídos. Para tal, foram analisados cerca de 81 artigos científicos, dos quais são citados neste trabalho, incluindo artigos publicados entre o ano de 1940 à 2015.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Cannabis sativa* contém, dentre seus inúmeros componentes, designados canabinoides, o canabidiol (CBD) e que este pode ser isolado ou sintetizado por métodos laboratoriais seguros e confiáveis. O canabidiol tem se mostrado uma opção inovadora para pacientes epiléticos para os quais os tratamentos convencionais não têm resultados satisfatórios.

Porter e Jacobson (2013), do departamento de Neurologia da Universidade de Stanford realizaram um estudo com 19 pais, cujo filho era diagnosticado com epilepsia intratável. Embora os pais relatem uma alta taxa de sucesso na redução da frequência de crises com este tratamento, foi verificado que o consumo de *Cannabis* para fins farmacológicos em crianças apresenta riscos uma vez que há falta de normalização e regulamentação, imprecisão de dosagem, bem como interações medicamentosas e possíveis efeitos colaterais. Esta falta de regulamentação e padronização para o uso médico da planta resulta em produtos de qualidade e composição questionáveis. As autoras descrevem, ainda, que a maioria dos pais usa o extrato de *Cannabis* sem critérios para a aquisição do produto, ocorrendo muitas vezes rotulações erradas, além da possibilidade de conter contaminantes, como fungos e pesticidas.



Isso mostra a importância de estudos para determinar a segurança, a dosagem ideal, tolerabilidade e eficácia de uma preparação padronizada do canabidiol em diferentes populações de crianças e adultos com epilepsia para que sejam fornecidos os dados necessários para determinar se este composto tem, efetivamente, um lugar no tratamento da epilepsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, E.L. **Marihuana, the first twelve thousand years**. New York, NY: Plenum Press; 1980.

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J.H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. **J AmChem Soc.** 1940;62:196-200.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Importação de medicamentos sem registro no Brasil. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+noticias+anos/2013+noticias/importacao+de+medicamentos+sem+registro+no+brasil>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) DIRETORIA COLEGIADA RESOLUÇÃO – RDC Nº-17, DE 6 DE MAIO DE 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/79b8cf8048c1d62783e5bf0a466faa84/RDC+17-2015.pdf?MOD=AJPERES>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). EXTRATO DIÁRIO. Diário Oficial da União nº 86 Brasília - DF, sexta-feira, 08 de Maio de 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4fd4b700484d2c65a479a5bdc15bfe28/EXTRATO+DI%C3%81RIO+08-05-2015.pdf?MOD=AJPERES>.

ANDREW, J.; HILL, T.D.M.; WALLEY, B.J. **The development of cannabinoid based therapies for epilepsy**. In Murillo-RodríguezEso E, Darmani NA, Wagner E (Eds) Endocannabinoids: molecular, pharmacological, behavioral and clinical features. Oak Park, IL: Bentham Science, 2013:164–204.

ASTHON, C.H.; BR, J. **Anaesth.** 1999, 83, 637.

BAKER, D.; PRYCE, G.; CROXFORD, J. *et al.* **Nature** 2000, 2, 84.

BAKER, G. The Psychosocial Burden of Epilepsy. **Epilepsia** 2002;43: 26-30.



BAKER, D.; PRYCE, G.; GIOVANNONI, G. *et al.* **Lancet Neurol.** 2003, 2, 291.

BATISTA, B.H.B.; NUNES, M.L. Síndrome de West: definição, fisiopatologia, critérios diagnósticos e tratamento. **Rev Med PUCRS.** 2002;12:232-7.

BERGAMASCHI, M.M.; QUEIROZ, R.H.C.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S. **Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent.** *CurrDrogasSaf.* 2011; 6: 237-49.

BERTOLETE, J.M; GIROLAMO, G. de (eds.). **Essential drugs in psychiatry.** World Health Organization, Geneva; 1993, p. 82.

BOSI, D.C.; HALLAK, J.E.C.; DURSUN, S.M. *et al.* 2003. Effects of cannabidiol on (s)-ketamine-induced psychopathology in healthy volunteers. **JPsychopharmacol**17(Suppl): A55.

BROOKS, J.W. **Current Anaesthesia & Critical Care** 2002, 13, 215.

CARLINI, E.A.; LEITE, J.R.; TANNHAUSER, M.; & BERARDI, A.C. (1973). Cannabidiol and *Cannabis sativa* extract protect mice and rats against convulsive agents. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 25 (8), 664-665.

CARLINI, E.A.; CUNHA, J.M.; J. Clin. **Pharmacol.** 1981, 21, 417.

CASTLE, D.; MURRAY, R. **Marijuana and Madness.** First edition. United Kingdom: Cambridge University Press; 2004.

CILIO, M.R.; THIELE, E.A e DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p.787–790, jun. 2014.

CHAGAS, M.H.; TUMAS, V.; LOUREIRO, S.R. *et al.* Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism RelatDisord.** 2010;16(1):42-5.

CHAGAS, M.H.; ECKELI, A.L.; ZUARDI, A.W. *et al.* Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **J Clin Pharm Therapeutics** 2014;39:564-6.

COHEN, H., (2001) **“Neurociência para Fisioterapeutas”**, Ed. Manole, São Paulo.



COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies epilepsy. **Epilepsia**. 1993;34(4):592-6.

CONSROE, P.; LAGUNA, J.; ALLENDER, J. *et al.* Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. **PharmacolBiochemBehav**. 1991;40(3):701-8.

CRIPPA, J.A.; ZUARDI, A.W.; GARRIDO, G.E. *et al.* Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. **Neuropsychopharmacology**. 2004;29(2):417-26.

COTMAN, C.W.; KAHLE, J.S.; MILLER, S.E. *et al.* Excitatory amino acid neurotransmission. **Psychopharmacology**: the fourth generation of progress. In: Borroni E, Kupfer DJ, eds. New York: Raven Press Ltd; 1995

CRIPPA, J.A.; ZUARDI, A.W.; MARTÍN-SANTOS, R. *et al.* Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. **HumPsychopharmacol**. 2009;24(7):515-23.

CUNHA, J.M.; CARLINI, E.A.; PEREIRA, A.E. *et al.* Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**. 1980;21(3):175-85.

CURATOLO, P.; VERDECCIA, M.; BOMBARDIERI, R (2001). Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. **Braint Dev** 23: 649-653.

DEVINSKY, O.; CILIO, M.R.; CROSS, H. *et al.*(2014). **Cannabidiol**: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**.

DUNCAN, J.S.; SANDER, J.W.; SISODIYA, S.M. *et al.* **Adult epilepsy**. **Lancet**. 2006;367:1087-100.

ELLIS, R.J.; TOPEROFF, W.; VAIDA, F. *et al.* Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. **Neuropsychopharmacology** 2009; 34:672-80.

ENGEL, J.Jr. **Surgical treatment for epilepsy**: too little too late? **JAMA** 2008;300:2548-50.

FISHER, R.S.; VAN, Emde BOAS, W.; BLUME, W. *et al.* 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.



GHOSH, P.; BHATTACHARYA, S.K. Anticonvulsant action of cannabis in the rat: role of brain monoamines. **Psychopharmacology** 1978;59:293.

GLOSS D e VICKREY B. **Cannabinoids for epilepsy**. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 3, CD009270, 2014.

GUIMARÃES, V.M.C.; ZUARDI, A.W.; DEL BEL, E.A.; GUIMARÃES, F.S. **Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in dorsal striatum**. Life Sci 2004; 75: 633-8.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. Adverse effects of *cannabis*. **Lancet**.1998;352(9140):1611-6.

HANCOCK, E.; CROSS, H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**. 2003;(3):CD003277.

HEPLER, R.S.; PETRUS, R.J.; J. Am. Med. Inf. Assoc. 1971, 217, 1392.

HILL, S.Y.; GOODWIN, D.W.; SCHWIN, R. *et al.* **Psychiat**.1974, 131, 313.

HOLLISTER, L.E. **Cannabidiol and Cannabinol in man**. Experientia 29, 825-826 (1973).

HONÓRIO, K.M.; ARROIO, A.; FERREIRA da SILVA, A.B. 2006. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Quim.Nova**29: 318-325.

IVERSEN, L.; BRAIN 2003, 126, 1252.

IZZO, A.A.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.*et al.* **Trends Pharmacol Sci**. 2009 Oct; 30(10):515-27.

JULIEN, R.M. **A primer of drug action: a concise, nontechnical guide to the actions, uses and side effects of psychoactive drugs**, W. H. Freeman and Company: New York, 1997.

KALE, R. Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap. **Epilepsia** 2002;43 (Suppl 6):31-3.

KIM, H.J.; PARK, H.S.; HYUN, M.S. *et al.* 2002. A mediator-less microbial fuel cell using a metal reducing bacterium, *Shewanella putrefaciens*. **Enzyme Microb. Technol.** 30 (2), 145–152.



KOPPEL, B.S.; BRUST, J.C.; FIFE, T. *et al.* Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**. 2014; 82: 1556-63.

KOUL, R.; CHACKO, A.; GANESH, A. *et al.* Vigabatrin associated retinal dysfunction in children with epilepsy. **Arch Dis Child**. 2001;85:469-73

LEWEKE, F.M.; SCHNEIDER, U.; RADWAN, M. *et al.* Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. **PharmacolBiochemBehav**. 2000;66(1):175-81.

LEWEKE, F.M.; KOETHE, D.; GERTH, C.W. 2006. **Cannabidiol as an antipsychotic: a double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol and amisulpride in acute schizophrenics**. 2005 Symposium on the Cannabinoids, Burlington, Vermont, International Cannabinoid Research Society apud: Zuardi AW, Crippa JA.

LEWEKE, F.M.; KOETHE, D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. **Addiction Biol**. 2008;13(2):264-75

LONG, L.E.; MALONE, D.T.; TAYLOR, D.A. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. **Neuropsychopharmacol**. 2006; 31: 795–803.

LOSCHER, W.; SCHIMIDT, D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. **Epilepsy Research**, 2002; 50: 3-16

MALCHER-LOPES, R.; and RIBEIRO, S. (2007). **Maconha, cérebro e Saúde** (Rio de Janeiro - RJ, Vieira & Lent).

MARTIN-SANTOS, R.; CRIPPA, J.A.; BATALLA, A. *et al.* 2012. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. **Current pharmaceutical design** 18:4966-4979.

MECHOULAM, R.; SHANI, A.; EDERY, H. *et al.* Chemical basis of hashish activity. **Science**. 1970;169(945):611-2.

MECHOULAM, R. Marijuana chemistry. **Science**. 1970;168(936):1159-66. MECHOULAM, R.; Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects, **Academic Press: New York**, 1973.



MERSKEY, H; BOGDUK N. Classification of chronic pain. **Seattle: IASP Press**, 1994.

MINISTRO DE ESTADO DA FAZENDA, Portaria MF nº 156, de 24 de junho de 1999. (Publicado(a) no DOU de 25/06/1999, seção , pág. 102). Disponível em: <http://normas.receita.fazenda.gov.br/sijut2consulta/link.action?visao=anotado&idAto=23977>

MOREIRA, F.A.; GUIMARAES, F.S. 2005. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. **Eur J. Pharmacol** 512: 199-205.

NORONHA, A.L.; MARQUES, L.H.; BORGES, M.A. *et al.* **Assessment of the epilepsy treatment gap in two cities of south-east of Brazil.** Arquivos de Neuropsiquiatria 2004;62(3B):761-3.

NORONHA, A.L.A.; BORGES, A.; MARQUES, L.H. *et al.* Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Social-economic Classes in Brazil. **Epilepsia**. 2007;48:880-5.

PALMER, S.L.; THAKUR, G.A.; MAKRIYANNIS, A. **Chem. Phys. Lipids** 2002, 121,3.

PEDRAZZI, J.F.C; PEREIRA, A.C.C.I.; GOMES, F.V. *et al.* **Perfil antipsicótico do canabidiol.** Medicina (Ribeirão Preto) 2014;47(2):112-19.

PERUCCA, E.; FRENCH, J. and BIALER, M. Development of new antiepileptic drugs: Challenges, incentives, and recent advances. **Lancet Neurol**. 2007; 6:793-804.

PETERSEN, R.C.; Marijuana Research Findings, Maryland, Department of Health and Human Services, 1980.

PHILLIPS, T.J.; CHERRY, C.L.; COX, S. *et al.* Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **PLoS ONE** 2010;5: e14433.

PORTER, B.E.; JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy Behav**. 2013 Dec;29(3):574-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.

RECEITA FEDERAL publica medida que isenta importação de medicamentos <http://www.bibliotecas.uff.br/bfm/content/receita-federal-publica-medida-que-isenta-importa%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos>



RENNER, S.S. & RICKLEFS, R.E. 1995. Dioecy and its correlates in the flowering plants. *American Journal of Botany* 82:596-606.

RETT, A. Über ein elgenartiges hirnatrophisches syndrom bei Hyperammonämie in Kindesalter. **Wein Med Wochenschr** 1966;116:723-6.

ROBSON, P.; BR, J. **Psychiatry** 2001, 178, 107.

RUSSO, E.; GUY, G.W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Med Hypotheses**. 2006;66(2):234-46.

SAKAMOTO, A.C. **Classificação das Crises Epiléticas**. CIREP, Faculdade de Medicina da USP, Ribeirão Preto; Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, UNIFESP- Escola Paulista de Medicina, 2006.

SANDER, J.W. **The epidemiology of epilepsy revisited**. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:165-70.

SEINO, M. (2006) **Classification criteria of epileptic seizures and syndromes**. *Epilepsy Res* 70(Suppl 1):S27-33

SEVERO, C.M.D.; NUNES, M.L. Aspectos clínicos, tratamento e prognóstico de pacientes com síndrome de West. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**. 2001;7(4):139-43.

SIMÕES, CMO. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. rev. ampl. Florianópolis: Ed. da UFSC; Porto Alegre: Ed. da UFRGS, 2003. 1102 p. ISBN 8570255373 : (Broch.)

SUZUKI, Y.; **Zonisamide in West syndrome**. *Brain Dev*. 2001;23:658-61.

TADAY, J.H; LEITE, M.C. O efeito da hiperamonemia sobre o conteúdo e secreção de S100B in vivo e in vitro. Porto Alegre, 2014.

TASHKIN, D.P.; SHAPIRO, B.J.; LEE, E.Y. *et al.* **New Engl. J. Med**. 1976, 294, 125.

THIJIS, J.; VERHELST, H.; VAN COSTER R. Retrospective study of Topiramate in a pediatric population intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. **Acta Neurol Belg**. 2001;101:171-6.



TORIBE, Y. **High-dose vitamin B6 treatment in West syndrome.** Brain Dev. 2001;23:654-7

TREVISAN, L.; BOUTROS, N.; PETRAKIS, I.; KRYSTAL, J. Complications of alcohol withdrawal: pathophysiological insights. Alcohol Health Res World 1998;22(1):61-6.

UEDA, M.; IWASAKI, H.; WANG, S. *et al.* Cannabinoid receptor type 1 antagonist, AM251, attenuates mechanical allodynia and thermal hyperalgesia after burn injury. **Anesthesiology** 2014;121:1311-9.

VALENTE, K.D.R; VALÉRIO, R.M.F. Transtorno invasivo do desenvolvimento e epilepsia. **J. epilepsy Clin. Neurophysiol**; 10 (4,suppl.2):41-46, Nov. 2004.

WERNICKE, C., ed. **Die äkute hamorrhagische Polioencephalitis superior. In: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende. Kassel, Fischer, 1981, Band 2, p. 229-42**

WIRREL, E.C.; CAMFIELD, C.S.; CAMFIELD, P.R. *et al.* Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. Neurology 1996;47:912-918.

ZAMMIT, S.; MOORE, T.H.; LINGFORD-HUGHES, A. *et al.* 2008; D'Souza D.C., Sewell R.A., Ranganathan M. 2009; Sewell R.A., Ranganathan M., D'Souza D.C. 2009

ZANELATI, T.V.; BIOJONE, C.; MOREIRA, F.A. *et al.* Antidepressantlike effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. **Br J Pharmacol.** 2010;159(1):122-8.

ZUARDI, A.W. History of cannabis as a medicine: a review. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006;28(2):153-7.

ZUARDI, A.W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Rev. Bras. Psiquiatr.** 2008;30(3):271-80.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E. *et al.* **Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug.** Braz. J. Med. Biol. Res. 2006;39(4):421-9.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; GUIMARÃES, F.S. *Cannabise* Saúde Mental. Umarevisão sobre a Droga de Abuso e o Medicamento. São Paulo: **FUNPEC** Editora; 2008.



ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E. *et al.* Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **J. Psychopharmacology**. 2009;23(8):979-83.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E.*et al.* A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. **Curr Pharm Des**. 2012;18: 5131-40.

ZUARDI, A.W.; GUIMARÃES, F.S.; MOREIRA, A.C. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Braz. J. Med. Biol.Res**. 1993;26(2):213-7. 57.

ZUARDI, A.W.; RODRIGUES, J.A.; CUNHA, J.M. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. **Psychopharmacology**. 1991; 104: 260-4.

ZUARDI, A.W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I.G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -THC in normal subjects. **Psychopharmacology**(Berl). 1982;76(3):245-50.