

ATIVIDADES BIOLÓGICAS E APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE CRISES EPILEPTICAS

Julia Costa Silva

Graduanda em Farmácia
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Saulo Euclides Silva

Doutor em Ciências Farmacêuticas – UEM;
Docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição – UFMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP;
Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A *Cannabis sativa*, conhecida popularmente como “maconha”, é uma planta conhecida internacionalmente por seu uso recreativo e alucinógeno, efeito este decorrente da substância ativa Δ -9 tetrahidrocanabinol. Porém, além desta substância, também é encontrado o canabidiol (CBD), um canabinoide com potenciais atividades terapêuticas já descritas na literatura, principalmente no que diz respeito às atividades que envolvem o sistema nervoso central. A epilepsia é uma condição clínica decorrente de alterações ou hiperexcitabilidade das atividades neuronais, o que pode levar o paciente a crises convulsivas decorrentes desta condição clínica. Para o tratamento da epilepsia vários fármacos estão disponíveis na terapêutica, como barbitúricos e outros anticonvulsivantes, porém estas drogas promovem o aparecimento de reações adversas indesejáveis, podendo chegar a episódios depressivos e psicóticos em situações mais graves. Diante disso, este estudo consiste em descrever os efeitos biológicos promovidos pelo CBD, principalmente no que diz respeito ao tratamento da epilepsia. Vários dados mostram que o CBD tem um potencial interessante em reduzir ou abolir crises convulsivas e epiléticas com efeitos adversos muito menores do que os encontrados nos fármacos antiepiléticos clássicos. Ademais, vários dados de estudos preliminares mostram que o CBD não induz tolerância ou dependência e, possivelmente, não produz efeitos tóxicos decorrente de seu uso em longo prazo. Sendo assim, estudos mais aprofundados são necessários para validar o uso do CBD no tratamento de epilepsias, já que se trata de uma substância com potencial ação terapêutica a ser explorada.

PALAVRAS-CHAVE: *Cannabis sativa*; cababidiol; epilepsia; potencial terapêutico.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico que pode acarretar sucessivas crises convulsivas, sendo que as causas podem ter origem genética ou alterações estruturais de circuitos neuronais (MORIMOTO; FAHNESTOCK; RACINE, 2004). Acomete aproximadamente 1% de toda população mundial, e é o segundo distúrbio desta ordem mais prevalente em adultos jovens, atrás apenas da enxaqueca (BETTING et al., 2003).

As fases iniciais da epilepsia são observadas no período de desenvolvimento, predominantemente na adolescência (BERG et al., 2012). As crises epiléticas se originam da disfunção temporária de um conjunto de neurônios e são classificadas como focais ou generalizadas, dependendo da área do encéfalo acometida. As manifestações clínicas variam desde sintomas amenos até convulsões, com perda de consciência (FISHER et al., 2005).

O não tratamento da epilepsia acarreta na repetição de crises em intervalos de tempo cada vez mais curtos (BERG et al., 2012). As seguidas crises epiléticas podem afetar adversamente a qualidade de vida do indivíduo, além do risco de causar danos cerebrais (SCHMIDT; SILLANPÄÄ, 2012).

Há cerca de vinte drogas antiepiléticas disponíveis, como barbitúricos e anticonvulsivantes, sendo que a escolha depende de fatores como tipo de crise, frequência com que ocorrem, idade e estilo de vida do paciente. Porém, o tratamento farmacológico com esses medicamentos promove o surgimento de muitos efeitos indesejáveis, como sonolência, cansaço, tontura, ganho de peso, além de reações alérgicas, depressão e psicose, em quadros mais graves (MOREIRA, 2004).

A *Cannabis sativa* está entre as plantas mais antigas cultivadas pelo homem; tem sido utilizada ao longo da história como fornecedora de fibras em alimento e para propósitos religiosos, recreativos e medicamentos. O primeiro relato do uso da *C. sativa* como medicamento é do primeiro século da era cristã para dores reumáticas, constipação intestinal, malária e anestésico (ZUARDI, 2006; LI, 1974).

O uso recreativo da *C. sativa* é o mais conhecido; o usuário apresenta disforia, alucinações, pensamentos desordenados, sonolência, alteração de personalidade, entre outros. Esses efeitos alucinógenos são causados pelo Δ -9 tetrahydrocannabinol (Δ -9 THC), entretanto a planta também sintetiza o canabidiol (CBD), um alcaloide com potencial terapêutico (ansiolítica, anticonvulsivante, antiepilética e anti-inflamatória), sem atividades psicoativas (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é descrever o efeito anticonvulsivante do CBD perante a epilepsia devido à sua atividade nos circuitos neuronais excitatórios.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é de caráter descritivo e baseado em consulta bibliográfica nas plataformas de pesquisa como SciELO, LILACS, BIREME e PubMed. Para tanto, utilizou-se as palavras-chave canabidiol, circuitos neuronais excitatórios, epilepsia, *Cannabis sativa*, canabidiol efeitos terapêuticos, convulsões, entre outras. Priorizaram-se artigos publicados no período de 2000-2019, no entanto os anteriores que apresentarem assuntos relevantes não foram descartados.

4 EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio neuronal relacionado a um desequilíbrio entre a inibição e a excitação sináptica em alguma população neuronal que leva a um estado de hiperexcitabilidade (MORIMOTO; FAHNESTOCK; RACINE, 2004). Esse desbalanceamento pode ocorrer localmente (em um foco da área cerebral) ou de forma mais abrangente (em várias áreas cerebrais) (FISHER et al., 2005).

O principal sinal clínico da epilepsia é a ocorrência de convulsões recorrentes, mas a manifestação específica e a intensidade das crises dependem de vários fatores, como o tamanho afetado da área e o setor cerebral; a disseminação ou intensidade da excitação. No caso de pequenas áreas cerebrais afetadas, as crises epiléticas são parciais, entretanto o acometimento mais abrangente ocasiona espasmos generalizados (GOMES, 2006). No entanto, em todos os tipos de convulsões se observam sinais e sintomas semelhantes que envolvem alterações de consciência, movimento, comportamento e percepção (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

As crises parciais podem ser simples ou complexa. A simples tem início focal, e quanto menor a área afetada, menor a probabilidade de alteração da consciência. A complexa é caracterizada por distúrbios de consciência, decorrente da disseminação da descarga epilética (GOMES, 2006).

Uma das hipóteses para o surgimento das crises epiléticas é que ocorra um aumento na via excitatória do glutamato e/ou diminuição da via inibitória do ácido γ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório presente em estruturas cerebrais superiores (MORIMOTO; FAHNESTOCK; RACINE, 2004).

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo mais comum, corresponde a

quase 70% das epilepsias nos adultos, e é um dos distúrbios neurológicos mais estudados. As crises se manifestam principalmente na região da amígdala, hipocampo e giro hipocampal. Durante o evento, é comum a perda de consciência associada a automatismos orofaciais e gestuais que pode culminar em crises generalizadas secundárias (ELGER; HELMSTAEDTER; KURTHEN, 2004).

5 *Cannabis sativa*

A *C. sativa*, popularmente conhecida como maconha ou cânhamo, é uma planta originária da Ásia central, mas tem grande capacidade de adaptação quanto ao clima, solo e altitude. Há outras espécies do gênero *Cannabis*, como *C. indica* e *C. ruderalis*, porém estas com pouco ou nenhum componente psicoativo, como encontrado na maconha (COUTINHO; ARAÚJO; GONTIÈS, 2004).

A *C. sativa* vem sendo utilizada para fins medicinais há milhares de anos para diversas condições patológicas, como tratamento de ansiedade, mania, histeria e depressão (RUSSO; GUY, 2006). Entretanto, a falta de conhecimento científico sobre a composição química da planta, a variação da potência e composição dos extratos utilizados, a falta de substâncias isoladas e o surgimento de reações indesejáveis durante o tratamento fizeram com que o uso dessa planta para fins terapêuticos declinasse ao longo dos anos (ZUARDI, 2006).

O uso de maconha como medicamento pelos chineses está relatado na *pen-ts'ao ching*, a farmacopeia mais antiga do mundo. Os chineses utilizavam principalmente a semente para uso terapêutico; a mesma é deficiente de Δ -9 THC, um dos principais componentes desta planta (ZUARDI, 2006).

O uso recreativo de *C. sativa* é bem difundido, sendo que o Δ -9 THC é principal componente psicoativo desta planta (GAONI; MECHOULAM, 1964). Apesar da *Cannabis sativa* apresentar mais de 400 substâncias, o Δ -9 THC é uma das substâncias presentes em maior quantidade (RUBINO; ZAMBERLETTI; PAROLARO, 2015). Os efeitos provocados pelo Δ -9 THC se devem à ativação de um receptor do tipo canabinoide (CB1), um subtipo de receptor acoplado a uma proteína G_i (BRAIDA et al., 2007). A ativação de receptores desse tipo leva à hiperpolarização de membrana neuronal, devido à redução da abertura de canais de Ca^{2+} , decorrente da inibição da adenilato ciclase e redução da produção do segundo mensageiro AMPc. Os receptores CB1 são os principais receptores canabinoides

expressos em neurônios, sendo distribuídos de maneira ampla no SNC (AMERI, 1999).

6 CANABIDIOL (CBD)

O CBD é o principal constituinte não psicomimético da *C. sativa* que promove efeitos diferentes dos observados com a administração de Δ -9 THC. Seu mecanismo de ação é complexo e ainda não está completamente elucidado, porém sabe-se que tem baixa afinidade por CB1 e pode atuar como agonista inverso de CB2 (MECHOULAM; HANUS, 2002). Provavelmente, o CBD facilite a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio de receptação ou hidrólise da anandamida. Além disso, o CBD pode atuar como agonista de receptor serotoninérgico tipo 5-HT_{1A}, envolvido na modulação de ansiedade e depressão (SCHUBART et al., 2014).

O CBD tem amplo potencial terapêutico em nível do sistema nervoso central e demonstra grande importância no tratamento de diversos distúrbios neurológicos. Dentre os efeitos terapêuticos do CBD incluem-se anticonvulsivante (MATOS et al., 2017), antipsicótico (ROTTANBURG et al., 1982), ansiolítico (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2013), anti-inflamatório (por meio da redução da produção de vários mediadores, como citocinas, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio), analgésico e tratamento de câncer (MASSI et al., 2013; ESPOSITO et al., 2011). Em combinação com o Δ -9 THC, o CBD é capaz de reduzir os efeitos nocivos do primeiro (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2013).

O CBD tem sido utilizado como alternativa para o tratamento de epilepsia por reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes epiléticos farmacorresistentes (MATOS et al., 2017), de distúrbios do sono e como anti-emético devido a suas propriedades anticonvulsivantes, de induzir o sono e sua provável capacidade de modular a transmissão serotoninérgica, respectivamente (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2013).

6.1 Mimetização dos Endocanabinoides

Apesar do longo histórico de uso medicinal da *Cannabis sativa* para fins recreativos e medicinais, apenas recentemente que os mecanismos pelos quais os constituintes desta planta exercem ação no organismo foram descobertos. A partir

de então, alguns análogos sintéticos do próprio Δ -9 THC têm sido sintetizados para utilização terapêutica, como o dronabinol, utilizado em pacientes com AIDS e câncer que apresentam anorexia e caquexia (PLASSE et al., 1991).

Em 1988 foi descoberto o primeiro receptor ativado pelo Δ -9 THC, o receptor canabinoide CB1 (expresso principalmente no sistema nervoso central e envolvido com as atividades psicotrópicas do Δ -9 THC) (DEVANE et al., 1988). Após a caracterização desse receptor, foi descoberto a anandamida, o primeiro endocanabinoide (ligante endógeno capaz de ativar CB1) (DEVANE et al., 1992). No ano de 1993, foi identificado o receptor CB2, localizado principalmente nos tecidos periféricos, e posteriormente foram identificados mais alguns endocanabinoides, como o 2-araquidonilglicerol, a virodamina, a *N*-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter, que variam em eficácia e afinidade para os diferentes receptores canabinoides (FONSECA et al., 2013).

Os receptores canabinoides regulam as atividades das adenilato-ciclases e das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), sendo que esses receptores realizam a transdução de estímulos extracelulares em intracelulares (MCALLISTER; GLASS, 2002).

A maioria dos endocanabinóides deriva de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, especificamente o ácido araquidônico. Assim, a anandamida e o 2-araquidonilglicerol são formados por vias dependentes de fosfolipídios e cujas enzimas de síntese são a *N*-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva e a *sn*-1-diacilglicerol lipase seletiva. Tanto a anandamida quanto o 2-araquidonilglicerol têm sua ação interrompida por processo de recaptação pelos neurônios, seguida de seu metabolismo. Ambos os endocanabinóides são rapidamente metabolizados e hidrolizados pela FAAH (do inglês - *fatty acid amide hydrolase*) e pela MAG lipase (do inglês - *monoacyl glicerol*) em compostos inativos (BISOGNO et al., 2003; OKAMOTO et al., 2004).

Estudos existentes na literatura demonstraram várias funções importantes no funcionamento do sistema endocanabinoide, como: diminuição da sensibilidade aos estímulos dolorosos, controle da memória de curto prazo, inibição da secreção de prolactina e do hormônio do crescimento e aumento na secreção de cortisol, efeitos ansiolíticos, modulação da resposta imune e inflamatória, aumento da frequência cardíaca, vasodilatação, broncodilatação, atividade antitumoral,

neuroproteção diante de situações de trauma e hipóxia, modulação da ingestão de alimentos, entre outros (FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

6.2 Efeitos Terapêuticos Sobre a Epilepsia

O CBD age em diversos sistemas neuronais, incluindo o endocanabinoide, como GABA, serotonina e glutamato; exerce uma ampla variedade de ação farmacológica isenta de ação dopaminérgica, e não promove euforia, agitação ou eventos motores (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019).

O tratamento da epilepsia é realizado basicamente com drogas antiepiléticas e anticonvulsivantes, como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e ácido valproico. Normalmente, o tratamento é monoterápico, porém se esta for ineficaz mesmo após a troca do fármaco ou alteração de dose, pode ser adicionada uma segunda droga antiepilética (BERG et al., 2006).

Vários estudos mostraram que o CBD apresenta efeito anticonvulsivante na epilepsia. Brucki e colaboradores (2005) comprovaram o efeito antiepilético do CBD, porém alguns pontos não foram esclarecidos neste estudo, como efeito decorrente de uso prolongado, perfil farmacocinético, mecanismo de ação e interação farmacológica com outros canabinoides (BRUCKI et al., 2015). Entretanto, é importante enfatizar que o CBD deve ser utilizado com cautela em pessoas em desenvolvimento cognitivo, como crianças e adolescentes (DEVINSKY et al., 2014).

Os efeitos benéficos do CBD em episódios convulsivos foram observados inicialmente em ratos e, posteriormente em pacientes. Em um estudo clínico, 8 pacientes foram tratados com CBD em doses diárias de 200-300 mg por um período de 4 meses, desses pacientes 4 apresentaram-se livres de convulsões, 3 manifestaram uma melhora parcial e apenas 1 não apresentou resposta favorável ao tratamento. Neste mesmo estudo, o único efeito adverso relatado foi sonolência, não houve relato de nenhum sinal de toxicidade durante o ensaio (CUNHA et al., 1980).

Um estudo realizado em 2013, nos EUA, analisou o efeito de Cannabis spp. ricas em CBD no tratamento de 19 crianças com epilepsia refratária. Após 3 meses, foi relatado que 84% das crianças tiveram uma redução significativa na frequência das crises convulsivas, dentre essas 11% tiveram a extinção total das crises. Neste estudo também não foram relatados efeitos tóxicos decorrentes do tratamento (PORTER; JACOBSON, 2013).

Estudos demonstraram que a maioria das investigações de efeitos tóxicos e

adversos do CBD foram realizadas em animais e minimamente em seres humanos, porém os resultados sugerem que o CBD é bem tolerado e seguro, inclusive em doses altas e tratamento crônico (BERGAMASCHI et al., 2011).

Os estudos realizados com CBD até o presente momento mostram que essa substância poderia ser o primeiro canabinoide utilizado como potencial princípio ativo para o tratamento de epilepsias. Porém, mais estudos que demonstrem perfil farmacocinético, biodisponibilidade, toxicidade e determinação de doses em humanos ainda são necessários. Ainda há de se ressaltar que os alvos celulares envolvidos no efeito anticonvulsivante do CBD ainda não estão completamente elucidados (STOCKINGS et al., 2018).

Atualmente, os estudos mais aprofundados de CBD e outros compostos ativos derivados da *Cannabis sativa* ainda são limitados por restrições legais, o que dificulta o avanço de pesquisas científicas nesta área.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados existentes na literatura podemos afirmar que o CBD possui diversas atividades no sistema nervoso central, podendo ser um potencial composto no tratamento de diversas patologias e distúrbios neurológicos. Além disso, o efeito anticonvulsivante do CBD auxilia no tratamento de pacientes com crises epilépticas, aliviando ou abolindo as crises, com efeitos adversos aparentemente menores do que os encontrados nos fármacos clássicos para o tratamento destas condições clínicas e não promovendo tolerância ou dependência decorrente do uso. Entretanto, estudos mais aprofundados ainda são necessários para desvendar o mecanismo de ação celular do CBD, bem como ensaios para avaliar qualquer tipo de toxicidade que pode ocorrer com o uso prolongado desta substância.

Vale ressaltar que o uso da *C. sativa* para fins terapêuticos ainda é bem controverso, envolvendo preconceitos, estigmas e uma representação social bastante negativa, mesmo com para fins medicinais.

REFERÊNCIAS

AMERI, A. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology*, v. 58,

n. 4, p. 315–48, jul. 1999.

BERG, A. T. et al. Reduction of AEDs in Postsurgical Patients Who Attain Remission. *Epilepsia*, v. 47, n. 1, p. 64–71, jan. 2006.

BERG, A. T. et al. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology*, v. 79, n. 13, p. 1384–1391, 25 set. 2012.

BERGAMASCHI, M. M. et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, v. 6, n. 4, p. 237–49, 1 set. 2011.

BETTING, L. E. et al. Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 61, n. 4, p. 1045–1070, dez. 2003.

BISOGNO, T. et al. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *The Journal of Cell Biology*, v. 163, n. 3, p. 463–468, 10 nov. 2003.

BRAIDA, D. et al. 5-HT_{1A} receptors are involved in the anxiolytic effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and AM 404, the anandamide transport inhibitor, in Sprague–Dawley rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 555, n. 2–3, p. 156–163, jan. 2007.

BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 4, p. 371–374, abr. 2015.

CHOWAŃSKI, S. et al. A Review of Bioinsecticidal Activity of Solanaceae Alkaloids. *Toxins*, v. 8, n. 3, p. 60, 1 mar. 2016.

COUTINHO, M. DA P. DE L.; ARAÚJO, L. F. DE; GONTIÈS, B. Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários. *Psicologia em Estudo*, v. 9, n. 3, dez. 2004.

CUNHA, J. M. et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*, v. 21, n. 3, p. 175–185, 1980.

DEVANE, W. A. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*, v. 34, n. 5, p. 605–13, nov. 1988.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, v. 258, n. 5090, p. 1946–9, 18 dez. 1992.

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

ELGER, C. E.; HELMSTAEDTER, C.; KURTHEN, M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, v. 3, n. 11, p. 663–672, nov. 2004.

ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS one*, v. 6, n. 12, p. e28668, 2011.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, n. 2, p. 323–333, fev. 2013.

FISHER, R. S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, v. 46, n. 4, p. 470–472, abr. 2005.

FONSECA, B. M. et al. Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, v. 102–103, p. 13–30, abr. 2013.

FRANCISCHETTI, E. A.; ABREU, V. G. DE. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 87, n. 4, p. 548–558, out. 2006.

GALLUCCI NETO, J.; MARCHETTI, R. L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 27, n. 4, p. 323–328, dez. 2005.

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

GOMES, M. DA M. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v. 12, n. 3, p. 161–167, set. 2006.

LI, H.-L. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Economic Botany*, v. 28, n. 4, p. 437–448, 1974.

MASSI, P. et al. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, n. 2, p. 303–312, fev. 2013.

MATOS, R. L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, 2017.

MCALLISTER, S. D.; GLASS, M. CB1 and CB2 receptor-mediated signalling: a focus on endocannabinoids. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA), v. 66, n. 2–3, p. 161–171, fev. 2002.

MECHOULAM, R.; HANUS, L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. Chemistry and physics of lipids, v. 121, n. 1–2, p. 35–43, 31 dez. 2002.

MOREIRA, S. R. G. Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento. Mental, v. 2, n. 3, p. 107–122, 2004.

MORIMOTO, K.; FAHNESTOCK, M.; RACINE, R. J. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. Progress in Neurobiology, v. 73, n. 1, p. 1–60, maio 2004.

OKAMOTO, Y. et al. Molecular Characterization of a Phospholipase D Generating Anandamide and Its Congeners. Journal of Biological Chemistry, v. 279, n. 7, p. 5298–5305, 13 fev. 2004.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. MO. W. Usos terapêuticos potenciais do Canabidiol obtido da Cannabis sativa. UNINGÁ Review, v. 20, n. 3, p. 101–106, 2014.

PLASSE, T. F. et al. Recent clinical experience with dronabinol. Pharmacology, biochemistry, and behavior, v. 40, n. 3, p. 695–700, nov. 1991.

PORTER, B. E.; JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilepsy & Behavior, v. 29, n. 3, p. 574–577, dez. 2013.

ROBSON, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. Drug Testing and Analysis, v. 6, n. 1–2, p. 24–30, jan. 2014.

ROTTANBURG, D. et al. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. Lancet (London, England), v. 2, n. 8312, p. 1364–6, 18 dez. 1982.

RUBINO, TI.; ZAMBERLETTI, E.; PAROLARO, D. Endocannabinoids and Mental Disorders. In: [s.l: s.n.]. p. 261–283.

RUSSO, E. B.; MCPARTLAND, J. M. Cannabis is more than simply Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Psychopharmacology, v. 165, n. 4, p. 431–432, 19 fev. 2003.

RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Medical Hypotheses, v. 66, n. 2, p. 234–246, jan. 2006.

SANTOS, A. B.; SCHERF, J. R.; MENDES, R. DE C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. *Acta Brasiliensis*, v. 3, n. 1, p. 30–34, 2019.

SCHMIDT, D.; SILLANPÄÄ, M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Current Opinion in Neurology*, v. 25, n. 2, p. 159–163, abr. 2012.

SCHUBART, C. D. et al. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, v. 24, n. 1, p. 51–64, jan. 2014.

STOCKINGS, E. et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 89, n. 7, p. 741–753, jul. 2018.

TUFARIELLO, J. J. Alkaloids from nitrones. *Accounts of Chemical Research*, v. 12, n. 11, p. 396–403, nov. 1979.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28, n. 2, p. 153–157, jun. 2006.