



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS DE REALEZA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ALANA SOARES DOS SANTOS

**O USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA ANÁLISE
POR REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

REALEZA

2015

ALANA SOARES DOS SANTOS

**O USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA ANÁLISE
POR REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção de
grau em Ciências Biológicas da Universidade
Federal da Fronteira Sul

Orientadora: Prof^a. Dra. Dalila Moter Benvegnú

REALEZA

2015

**O USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA ANÁLISE
POR REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**THE CANNABINOIDS USE IN EPILEPSY TREATMENT: AN LITERATURE
ANALYSIS REVIEW**

Alana Soares dos Santos: Estudante de graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS – Campus Realeza, Paraná/Brasil. alanaah._@hotmail.com

Dalila Moter Benvegnú*: Doutora em Farmacologia, professora adjunta da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS – Campus Realeza, Paraná/Brasil. dalilabenvegnu@yahoo.com.br

***Correspondência autor: Dalila Moter Benvegnú**

Endereço postal: UFFS - Universidade Federal da Fronteira Sul - Rodovia PR 182, Km 466 - Caixa Postal 253 - Bloco dos professores - Sala 104 - Campus Realeza - PR - CEP: 85770-000

Endereço eletrônico: dalilabenvegnu@yahoo.com.br

Telefone: (46) 3543-8356

RESUMO

Aproximadamente 3% da população mundial convive com epilepsia, um distúrbio neurológico curado com cirurgia em poucos casos e os demais sendo controlados os sintomas, através do uso de antiepilépticos. Dentre estes últimos pacientes, 30% permanecem resistentes à farmacoterapia. A *Cannabis sativa* surge como um alvo promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos que controlem as crises decorrentes desta doença, por conter diversos compostos canabinóides que atuam no sistema endocanabinóide. **Objetivo:** Este artigo tem por objetivo buscar referenciais da literatura, que avaliem o efeito anticonvulsivante de compostos canabinóides em ratos. **Método:** Revisão bibliográfica nas seguintes bases de dados: Scopus, Medline, Bireme, Science Direct, Scielo e Web of Science. Foram analisados os seguintes parâmetros: tipo de canabinóide utilizado, dose e tempo de administração, análise das crises convulsivas e os respectivos resultados e se os canabinóides são legalizados no país onde o estudo foi desenvolvido. **Resultados:** Localizou-se 525 resultados e ao analisar títulos, resumos e trabalhos completos, foram aceitos ao final, 7 artigos. O tipo de canabinóide mais utilizado foi o cannabidivarin (CBDV) e o país com maior número de artigos foi o Reino Unido. Os parâmetros avaliados nos artigos foram frequência, latência e gravidade das crises e todos os canabinóides apresentaram efeitos benéficos. **Conclusão:** Os canabinóides surgem como uma alternativa promissora para o tratamento de crises epileptiformes. Entretanto, ressalta-se a necessidade de maiores estudos sobre a atuação dos canabinóides no sistema nervoso central, visto que os trabalhos são bastante limitados devido a não legalização da *Cannabis sativa* na maioria dos países.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, maconha, canabinóide, epilepsia, convulsão.

ABSTRACT

Approximately 3% of the world population live with epilepsy, a neurological disorder that can be cured with surgery only in few cases, in other and, only remains symptom control through the use of antiepileptic drugs. However, 30% of these patients remain resistant to pharmacotherapy. The cannabinoids appears as a promising target for development of a new drugs focus on the seizures control and the results form this disease, since this compounds act directly on the endocannabinoid system. **Objective:** This article aims to search literature references that evaluate the anticonvulsivant effect of cannabinoids compounds in rats. **Methods:** Literature review in the following databases: Scopus, Medline, Bireme, Science Direct, SciELO and Web of Science. The following parameters were analyzed: type of cannabinoid used, dose and time of administration, analysis of seizures and the respective results and if the cannabinoids are legalized in the country where the study was developed. **Results:** It is located 525 results, and to analyze titles, in the end, only 7 articles were accepted for this stuoy. The most common cannabinoid was cannabidivarin (CBDV) and the country with largest number of articles was the United Kingdom. The parameters evaluated in the articles were frequency, latency and severity of seizures and all cannabinoides compounds presented benefic effects. **Conclusion:** Cannabinoids appear as promising alternative for treatment of epileptic seizures. However, it is necessary further studies about the cannabinoid action in the central nervous system, since there are very limited studies due to no legalization of *Cannabis sativa* in most countries.

Keywords: Cannabis sativa, marijuana, cannabinoid, epilepsy, convulsion.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos crônicos e debilitantes mais prevalentes, afetando aproximadamente 3% da população mundial, fato que a torna digna de grande relevância. Essa doença desenvolve-se frequentemente após distúrbios cerebrais, como traumatismo crânio-encefálico, tumores cerebrais, infecções do sistema nervoso central e acidente vascular cerebral.⁽¹⁾

As crises convulsivas, decorrentes da epilepsia, podem ser divididas em crises parciais e generalizadas. As parciais começam em uma área específica do encéfalo e frequentemente indicam uma lesão cerebral localizada, como lesão ao nascimento, traumatismo, acidente vascular cerebral ou tumor. Causam manifestações motoras e sensoriais e até movimentos anormais mais complexos. Nas crises parciais simples, não há comprometimento da consciência; enquanto nas crises parciais complexas, há redução do nível da consciência. Já as crises generalizadas são bilaterais e simétricas e não possuem como ponto de origem discernível o encéfalo. O aumento da contração muscular pode ser do tipo tônico ou clônico.⁽²⁾ A fase tônica envolve contração permanente dos músculos esqueléticos; posturas anormais como opistótono (condição na qual o corpo é mantido em uma posição anormal – formato de arco) e ausência de respiração, durante a qual a pessoa fica cianótica. Na fase clônica a contração muscular é seguida de relaxamento, originando abalos musculares sucessivos.^(2,3)

Até o momento, a epilepsia não pode ser curada, exceto em minoria dos casos que podem ser tratados cirurgicamente; fora isso, seu tratamento é baseado no uso de medicamentos antiepilépticos que controlam as crises convulsivas, característica comum da doença.⁽⁴⁾ Contudo, apesar dos consideráveis avanços na medicina, pelo menos 30% dos pacientes com epilepsia não são responsivos aos efeitos dos antiepilépticos, permanecendo resistentes a farmacoterapia.⁽⁵⁾

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, tem sido historicamente utilizada para aliviar os sintomas da epilepsia. Ela teve seus primeiros registros históricos há 8000 anos a.C., onde era utilizada para fabricação de papel, na China. Depois disso, os chineses descobriram que além deste uso, poderiam usá-la na produção de artigos têxteis e também medicinais. Logo, outras sociedades de outros países, começaram a utilizar esta planta, aproveitando-a como alimento, uso medicinal, combustível, fibras ou fumo. No Brasil, a maconha foi introduzida em meados de 1549, por escravos negros e com o passar dos anos

seu uso se disseminou, atingindo também índios brasileiros, que passaram a cultivá-la para uso próprio. ⁽⁶⁾

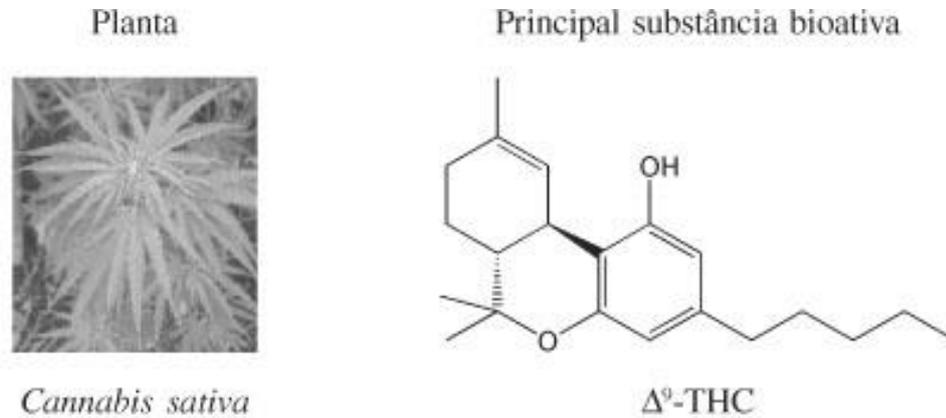


Figura 1. A planta *Cannabis sativa* e a principal substância bioativa extraída (Δ^9 -THC)

Fonte imagem adaptada referência 6.

A *Cannabis sativa* é um arbusto da família Moraceae, conhecido pelo nome de “cânhamo da Índia”, que cresce livremente em várias partes do mundo, principalmente nas regiões tropicais e temperadas. É uma planta dióica, já que tem espécimes masculinas e femininas. A planta masculina geralmente morre após polinizar a planta feminina. Além de *Cannabis sativa*, outros nomes atribuídos aos produtos da *Cannabis* são *marijuana*, *hashish*, *charas*, *bhanga*, *ganja* e *sinsemila*. *Hashish* (haxixe) e *charas* são os nomes dados à resina seca extraída das flores de plantas fêmeas, que apresenta a maior porcentagem de compostos psicoativos (de 10 a 20%). O termo *maconha* é utilizado no Brasil para os preparados da *Cannabis sativa*. ⁽⁷⁾

Os estudos sobre canabinóides na atividade anticonvulsivante e epilética começaram em 1975, quando o canabidiol (CBD) e quatro derivados (CDB-aldeído-diacetato, 6-oxo-CBD-diacetato, 6-hidroxi-CBD-tri-acetato e 9-hidroxi-CBD-triacetato) foram testados em ratos e os resultados mostraram proteção contra convulsões induzidas por eletrochoque, reduzindo a atividade motora espontânea e potencializando o uso do anticonvulsivante, fenobarbital. A partir dos resultados benéficos destes estudos iniciais, foram realizadas pesquisas clínicas com canabinóides, testadas em pacientes com epilepsia, as quais apresentaram significativos efeitos anticonvulsivantes e ausência de toxicidade, sendo a última verificada por meio de análises de sangue, urina, atividade elétrica cardíaca e cerebral, exames clínicos e neurológicos. ^(8,9)

Vários estudos demonstram que aproximadamente 60 compostos canabinóides diferentes podem gerar efeitos em pacientes com epilepsia.⁽⁶⁾ Assim, a composição de diferentes cepas de *Cannabis sativa* e a etiologia complexa da epilepsia pode explicar os variados efeitos da maconha e canabinóides específicos sobre a indução, manutenção e propagação do estado de hiperexcitabilidade. Contudo, apesar de reconhecidas suas propriedades anticonvulsivantes, os estudos presentes na literatura que relatam tais efeitos, ainda são bastante limitados.⁽⁷⁾

No cérebro está presente o sistema endocanabinóide, o qual apresenta receptores onde se ligam os compostos presentes na *Cannabis sativa*, o que parece ser a chave para o desenvolvimento de novos antiepilépticos no tratamento da epilepsia.⁽¹⁾ O principal local de ação dos compostos canabinóides e também endocanabinóides, ou seja, canabinóides endógenos, como é o caso da anandamida, é o receptor CB1. Este receptor desempenha um papel neuroprotetor em diversos modelos de neurotoxicidade, pois quando ativados, ocorre uma série de reações, incluindo a inibição da atividade cerebral, o que diminui a produção de cAMP (as atividades celulares dependem da enzima adenosina monofosfato cíclica – cAMP); abertura dos canais de potássio (K⁺), diminuindo a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio (Ca²⁺), levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores. Estes canais podem influenciar na comunicação celular.⁽⁷⁾

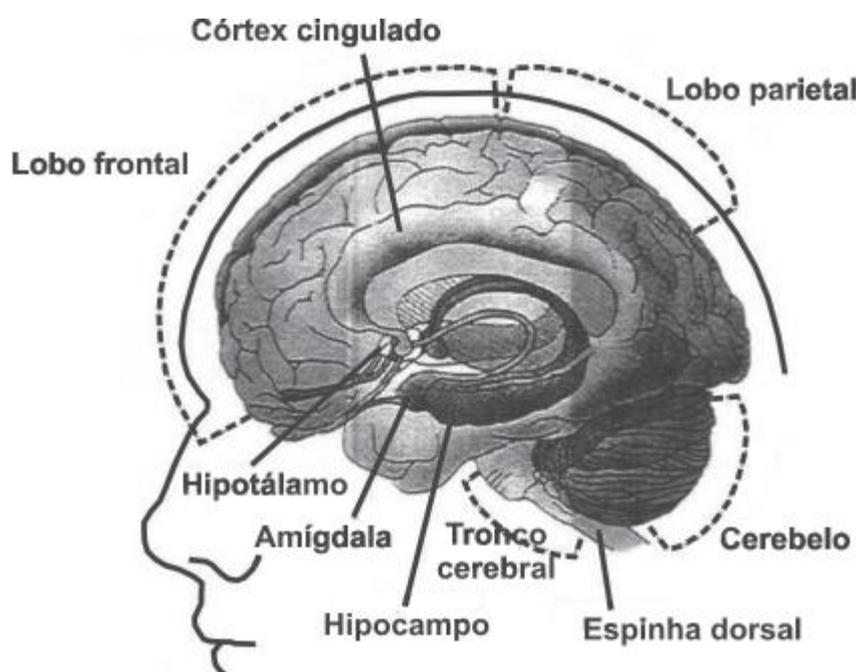


Figura 2. Algumas regiões do cérebro onde os canabinóides atuam. Adaptado referência 7.

Neste sentido, o presente estudo de revisão bibliográfica, objetivou investigar os efeitos de diferentes tipos e doses de compostos canabinóides em modelos de indução de crises convulsivas em ratos. Também foram investigados os países de realização dos estudos, a fim de verificar a se os canabinoides são ou não legalizados.

MATERIAIS E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica, descritiva, retrospectiva, onde foram incluídos artigos a partir do ano 2000, referentes ao tema: estudos pré-clínicos de efeito anticonvulsivante envolvendo componentes bioativos da *Cannabis sativa*.

BASES DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS

Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizado um levantamento que contemplou as seguintes bases de dados bibliográficos:

- BIREME - Biblioteca Virtual de Saúde;
- MEDLINE - Literatura Internacional em Ciência da Saúde;
- SCIELO - Scientific Electronic Library Online;
- SCIENCE DIRECT - Fonte mundial para investigação científica, técnica e médica;
- SCOPUS - Maior banco de dados de resumos e citações da literatura;
- WEB OF SCIENCE - Base de dados que contém trabalhos publicados nos mais importantes periódicos internacionais.

TERMOS UTILIZADOS PARA A PESQUISA

As seguintes palavras-chave foram utilizadas para realizar a pesquisa bibliográfica nas diferentes bases de dados:

- Bases em português: canabinóide e epilepsia, canabinóide e convulsão;
- Bases em espanhol: cannabinoid y epilepsia, cannabinoid y convulsión;

- Bases em inglês: cannabinoid and epilepsy, cannabinoid and convulsion.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Como critérios de inclusão foram selecionados apenas estudos pré-clínicos experimentais em ratos adultos, que utilizassem a maconha, seus compostos canabinóides ou derivados sintéticos com enfoque anticonvulsivante.

Os critérios de exclusão adotados foram os seguintes: qualquer tipo de estudo de revisão da literatura, estudos que utilizassem experimentação em animal diferente de ratos, estudos que abordassem o tema maconha ou derivados com enfoque em adição ou qualquer outro aspecto diferente de terapia anticonvulsivante.

O esquema das etapas de inclusão e exclusão dos estudos foi adaptado pelo autor.

COLETA DE DADOS

A coleta de dados partiu da leitura prévia dos títulos e resumos dos estudos pesquisados, selecionando quais obras consultadas eram de interesse para o trabalho, seguido de leitura mais seletiva e aprofundada dos trabalhos completos para última seleção dos estudos.

Durante a seleção dos estudos, de acordo com os parâmetros previamente mencionados, o número total de artigos encontrados e os inicialmente selecionados, foram dispostos em um quadro. Ao decorrer da seleção, foram identificados o total de resultados de cada base de dados, em sequência, os artigos selecionados primeiramente de acordo com o título, após, os aceitos pelo resumo e por fim pelo trabalho inteiro, totalizando no número final de estudos aceitos. Ainda, na seleção, os estudos idênticos encontrados em diferentes bases de dados foram considerados em apenas uma base, sendo excluídos já na seleção de títulos, quando observado repetição dos mesmos.

Por fim, houve o registro das informações extraídas e critérios selecionados de cada trabalho, como: a) tipo de canabinóide utilizado (maconha bruta, algum de seus compostos isolados ou derivados sintéticos); b) dose e tempo de administração da substância; c) parâmetros avaliados, como por exemplo: latência, tempo e severidade das crises convulsivas; d) conclusão se o estudo foi efetivo, ineficaz ou inconclusivo; e) país onde ocorreu o desenvolvimento do estudo, objetivando verificar se os canabinóides são legalizados ou não.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As buscas realizadas nas bases de dados, dispostos no Quadro 1, resultaram em 525 artigos. No entanto, foram incluídos somente 7 trabalhos, a partir dos resultados encontrados, os quais envolveram estudos pré-clínicos com ratos adultos, utilizando canabinóides a fim de controle de convulsões experimentalmente induzidas.

Quadro 1. Número de artigos encontrados e selecionados pelas bases de dados por título, resumo e leitura completa do artigo.

Base de Dados	Título		Resumos/abstract		Artigos	
	Total	Aceitos	Total	Aceitos	Total	Aceitos
Bireme	26	0	0	0	0	0
Medline	26	1	1	0	0	0
Scielo	0	0	0	0	0	0
Science Direct	55	3	3	1	1	1
Scopus	321	11	11	7	7	6
Web of Science	97	1	1	1	1	0
Total Geral	525	16	16	9	9	7

Na base de dados bibliográficos Scopus, foi identificado o maior número de artigos, 321 (61,14%) e conseqüentemente o maior número de artigos aceitos, com 6 (85,71%). Além disso, a base de dados Science Direct também teve um artigo aceito (14,29%).

Um total de 518 dos resultados totais encontrados foram excluídos da pesquisa. Esta exclusão ocorreu pelo fato destes artigos não se incluírem nos critérios selecionados, como se tratarem de artigos de revisão da literatura, abordarem o sistema endocanabinóide, ou por não tratarem da epilepsia em si, mas de outros distúrbios neurológicos.

As etapas de exclusão e inclusão dos estudos foi a seguinte:

525 resultados encontrados----- (509 artigos excluídos por títulos - por não apresentarem as palavras chaves ou sinônimos usadas como termo de pesquisa nessa revisão)



16 artigos selecionados pelo título----- (7 artigos excluídos pelo resumo, por não apresentarem os critérios de inclusão, motivos: ser revisão bibliográfica, não abordar a epilepsia, ou não se tratar de um estudo experimental com testes pré-clínicos em ratos)



9 artigos selecionados pelo resumo----- (2 artigos excluídos pela leitura completa, motivos: um por falar sobre comportamento social dos ratos após aplicação de canabinóides e outro por ser um estudo com ratos neonatos)



7 artigos incluídos na revisão através da leitura completa do estudo.

A análise final, resultou em 7 artigos que estão dispostos abaixo, conforme o Quadro 2. Todos os artigos analisados referem-se a estudos experimentais com ratos adultos que investigaram os efeitos dos compostos canabinóides no tratamento da epilepsia induzida experimentalmente. Assim, os artigos envolveram diferentes tipos de compostos canabinóides, doses e tempo de administração, além de se tratarem de estudos de vários países, no qual alguns desses compostos podem ou não ser legalizados.

Quadro 2 - Artigos selecionados para pesquisa, conforme autor, ano e título, organizados do mais antigo para o mais recente.

Autor e Ano	Título do Artigo
Hill et al., 2010	Δ^9 -Tetrahydrocannabiravin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adults rats
Bhaskaran et al., 2010	Cannabinoid- mediated inhibition of recurrent excitatory circuitry in the dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy

Jones, et al., 2012	Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures
Hill et al., 2012	Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat
Vilela, et al., 2013	Effects of cannabinoids and endocannabinoid hydrolysis inhibition on pentylentetrazole-induced seizure and electroencephalographic activity in rats
Hill et al., 2013	Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via CB1 receptor-independent mechanism
Lannotti et al., 2014	Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability

Fonte: Elaborado pelo autor, 2015.

Para facilitar a análise, os artigos foram abreviados por números pré-estabelecidos conforme a tabela anterior, como: Artigo 1, artigo 2, artigo 3, artigo 4, artigo 5, artigo 6 e artigo 7, conforme colocado no Quadro 3:

Quadro 3 - Organização para análise dos artigos

Artigo 1	Δ^9 -Tetrahydrocannabiravin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adults rats
Artigo 2	Cannabinoid- mediated inhibition of recurrent excitatory circuitry in the dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy
Artigo 3	Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures
Artigo 4	Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat
Artigo 5	Effects of cannabinoids and endocannabinoid hydrolysis inhibition on

	pentylentetrazole-induced seizure and electroencephalographic activity in rats
Artigo 6	Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse ant rat via CB1 receptor-independent mechanism
Artigo 7	Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanillond 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability

Fonte: Elaborado pelo autor, 2015.

Quatro artigos relacionam-se com estudos conduzidos no Reino Unido, e o restante, cada qual realizado nos seguintes países: Brasil, Itália e Estados Unidos. A tabela a seguir mostra quais estudos foram realizados em tais países e se os compostos canabinóides são legalizados ou não legalizados.

Quadro 4 – Legalização dos canabinoides nos países onde os estudos foram desenvolvidos

País da realização do estudo	Artigos	Legalização
Reino Unido	Artigos 2, 3, 4, 6	Não
Brasil	Artigo 1	Não
Itália	Artigo 7	Sim
Estados Unidos	Artigo 5	Sim em alguns estados

Fonte: Elaborado pelo autor, 2015.

O tipo de canabinoide utilizado se mostrou variado, sendo o mais citado o canabinoide natural, Canabidivarin (CBDV), que foi utilizado em 3 dos 7 estudos (artigos 4, 6 e 7). Ademais, foram utilizados o canabinoide sintético WIN 55,212-2 nos artigos 2 e 5, o cannabidiol (CBD) no artigo 3, e o Δ^9 -Tetrahydrocannabidivarin (Δ^9 -THCV) no artigo 1.

A preparação prévia nos animais para aplicação dos canabinóides e indução da epilepsia, foi da mesma forma, ou similar em todos os artigos, sendo esses animais, mantidos

em locais isolados durante quatro dias, recebendo água e comida a vontade. No dia de realização dos testes, em todos os estudos os compostos canabinóides foram aplicados intraperitonealmente de 20 minutos (artigo 2) á 1 hora (artigo 4, 3 e 6) antes da indução da convulsão. Além disso, em todos os estudos foram utilizadas de duas a três doses diferentes, variando de 0,025 á 422 mg/kg, dependendo do composto utilizado. O quadro abaixo (Quadro 5) demonstra os canabinóides utilizados em cada artigo, bem como a dose e o tempo de administração.

Quadro 5 – Relação dos artigos revisados por princípio ativo, dose, tempo de administração, e tipo de indutor de epilepsia para cada estudo.

Artigo	Canabinóide utilizado	Sintético/ Natural	Dose	Tempo da administração	Tipo de Indutor
1	Δ^9 -THCV	Natural	0,025-2,5 mg/kg	30 em 30 min antes e durante a indução	Pentilenotetrazol (PTZ)
2	WIN 55,212-2	Sintético	1-10 mM	20 min antes da indução	Pilocarpina
3	CBD	Natural	1; 10 ou 100 mg/kg	1 hora antes da indução	Penicilina e Pilocarpina
4	CBDV	Natural	50; 100; 200 mg/kg	1 h, 30min antes da indução	Pilocarpina e PTZ
5	WIN 55,212-2	Sintético	0.1; 1.0; 3.0 mg/kg	30 em 30 min antes da indução	PTZ
6	CBDV	Natural	50-422 mg/kg	1 hora antes da indução	PTZ e pilocarpina
7	CBDV	Natural	3; 10; 30 mM	30 em 30 min antes da indução	PTZ

Fonte: Elaborado pelo autor, 2015.

Os principais parâmetros avaliados para os resultados nesse estudo foram à gravidade das crises convulsivas, o período de latência e a amplitude e a frequência com que essas crises eram desencadeadas. Para a maioria dos artigos, foi atribuído pontos de 0,5 á 5,0 para a crise convulsiva mais grave, conforme o que foi utilizado para a indução (Quadro 6).

Com relação a análises estatísticas, a gravidade das crises foram analisadas no artigo 6 e artigo 2, pelos testes de Kruskal-Wallis com post hoc Mann-Whitney. Também no artigo 6, foram analisados temperatura corporal dos animais utilizando o teste Student. No artigo 5, 3 e artigo 1, os dados foram expressos como média mais o erro padrão e submetidos a análise de variância One-way (ANOVA) seguida por análise de comparação múltipla de Newman-Keuls no artigo 5 e testes post hoc de Tukey no artigo 1. Já no artigo 4, o comportamento dos ratos foi codificado off-line utilizando software Observer Pro e a gravidade das crises medida com escala adequada conforme observado a seguir no Quadro 6.

Para visualização dos resultados em todos os artigos, foram utilizadas imagens de câmeras de vídeo e observação. Em todos os estudos foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

Quadro 6 – Pontos atribuídos a gravidade das crises convulsivas para indução por PTZ e pilocarpina ⁽¹⁰⁾

Pontos	Convulsões induzidas por PTZ	Convulsões induzidas por pilocarpina
0	Comportamento normal	Comportamento normal
1	Mioclonias ¹ isoladas dos membros anteriores	Clônus ² na boca
2	Clônus anormais	Clônus nos membros anteriores
3	Desenvolvimento total de clônus nos membros anteriores	Clônus bilateral nos membros anteriores
3.5	Clônus nos membros anteriores com componente tônico e torção do corpo	NA

4	Crise tônico-clônicas com fase tônica suprimida	Clônus nos membros anteriores bilaterais com elevação e queda
4.5	NA	Crise tônico-clônicas com controle de postura retido
5	Desenvolvimento total de crises tônico-clônicas	Crises tônico-clônicas *

Gravidade das crises pontuando escalas para cada modelo.

¹Contrações repentinas, incontrolláveis e involuntárias de um músculo ou grupo de músculos.

²Uma série de contrações musculares involuntárias devido a um estiramento súbito o músculo.

* Indica uma perda do reflexo de endireitamento.

NA = não aplicável.

Quanto aos resultados obtidos nos estudos a partir dos experimentos com componentes canabinóides, pode-se observar através do Quadro 7, destacado abaixo, a síntese das informações referentes aos artigos incluídos nesta pesquisa.

Quadro 7 – Resultados e conclusão obtida nos artigos

Artigo	Canabinóide utilizado	Dose	Resultado da análise
Artigo 1	Δ^9 -THCV	0,025-2,5 mg/kg	Redução na incidência convulsiva; utilização como anticonvulsivante e adjuvante de anticonvulsivantes tradicionais
Artigo 2	WIN 55,212-2	1-10 mM	Redução da frequência dos efeitos glutamatérgicos; bloqueio da atividade epileptiforme
Artigo 3	CBD	1; 10 ou 100 mg/kg	Ação anticonvulsivante no lobo temporal e em crises parciais agudas
Artigo 4	CBDV	50; 100; 200 mg/kg	Fortes propriedades anticonvulsivantes
Artigo 5	WIN 55,212-2	0.1; 1.0; 3.0 mg/kg	Redução do limiar das crises convulsivas

Artigo 6	CBDV	50-422 mg/kg	Redução das convulsões do lobo temporal ou generalizadas
Artigo 7	CBDV	3; 10; 30 mM	Diminuição da hiperexcitabilidade neuronal

Fonte: Elaborado pelo autor, 2015.

Com relação aos resultados obtidos nos estudos, todos os componentes avaliados (Δ^9 -THCV, CBD, CBDV, WIN 55,212-2) apresentaram efeitos anticonvulsivantes potencialmente úteis, utilizando uma dosagem que varia de 0,025 á 422 mg/kg (no caso do CBDV), justificando o uso desses compostos como potencial farmacoterápico anticonvulsivante juntamente com outros medicamentos já existentes como o fenobarbital, ou isoladamente, amenizando a frequência e a gravidade das crises convulsivas, ou até mesmo, eliminando-as.

Alguns estudos evidenciam que uma explicação provável para os efeitos anticonvulsivantes é que a resposta final seja decorrente da ativação do receptor CB1, protegendo o cérebro contra a atividade elétrica excessiva.⁽¹⁾ Dessa forma, o receptor CB1 e o sistema endocanabinoide como um todo desempenham um papel crucial no desenvolvimento cerebral de mamíferos e na regulação de sua excitabilidade.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo sugere que o alto número de compostos canabinóides encontrados na *Cannabis sativa*, assim como seus análogos sintéticos podem ser a chave para o desenvolvimento de vários medicamentos que sejam capazes de bloquear ou atenuar as crises convulsivas, sintoma mais comum da epilepsia.

Todos os artigos acrescentam que apesar dos componentes canabinóides apresentarem efeito anticonvulsivante, de forma isolada ou potencializadora, são necessários maiores estudos para que se possa compreender as interações com receptores canabinóides e outros receptores, os efeitos decorrentes da ação em diferentes áreas cerebrais e o exato mecanismo do efeito anticonvulsivante, visto que alguns componentes bloqueariam o receptor CB1, fato que aumentaria a hiperexcitabilidade neuronal, causando perturbações no SNC além de ataques epiléticos e consequências do mesmo. Uma dificuldade para realização de novos estudos envolvendo canabinóides provavelmente é ocasionada pelos excessivos processos

burocráticos gerados nos países que em sua maioria, tem a *Cannabis sativa* como uma droga ilícita.

REFERÊNCIAS

1. Vilela, LR, Medeiros, DC, Rezende, GHS, Oliveira, ACP, Moraes, MFD, Moreira, FA. Effects of cannabinoids and endocannabinoid hydrolysis inhibition on pentylenetetrazole-induced seizure and electroencephalographic activity in rats. *Epilepsy Res.* 2013; 104: 195-202.
2. Sakamoto, AC. Classificação das crises epiléticas. USP. 2006.
3. Abrams, AC. Farmacoterapia Clínica: Princípios para a prática de enfermagem. Guanabara. 2006.
4. Iannotti, FA, Hill, CL, Leo, A, Alhusaini, A, Soubrane, C, Mazzarella, E, et al. Nonpsychotropic Plant Cannabinoids, Cannabidivarin (CBDV) and Cannabidiol (CBD), Activate and Desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels in Vitro: Potential for the Treatment of Neuronal Hyperexcitability. *Neuroscience.* 2014; 5: 1131-1141.
5. Lozsadi, DA; Von, OJ, Cock, HR. Epilepsy: recent advances. *J Neurol Orth Med S.* 2010, (257): 1946-1951.
6. Carlini, EA. A história da maconha no brasil. *J Brasileiro de Psiquiatria.* 2006, 315-317.

7. Honório, KM, Arroio, A, Silva, BF. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quim Nova*, 2006, (29): 318-325.
8. Hill, AJ, Weston, SE, Jones, NA, Smith, I, Bevan, SA, Wolliamson, EM, et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia*. 2010, 51(8):1522–1532, 2010.
9. Kogan, NM, Mechoulam, R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007, (9) 4: 413-430.
10. Chaves, GPO. Sistema canabinoide e seu possível papel em processos de Neuroproteção e plasticidade: Estudos in vivo e in vitro. Dissertação – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2008.
11. Bhaskaran, MD, Smith, BN. Cannabinoid-mediated inhibition of recurrent excitatory circuitry in the dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2010, (5): 1-10.
12. Hill, A, Mercier, MS, Hill, TDM, Glyn, SE, Jones, NA, Yamasaki, Y, et al. Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat. *Br. J. Pharmacol*, 2012, 167: 1629-1642.
13. Hill, TDM, Cascio, MG, Romano, B, Duncan, M, Pertwee, RG, Williams, CM. et al. Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br. J. Pharmacol*. 2013: 679-692.

14. Jones, NA, Glyn, SE, Akiyama, S, Hill, TDM, Hill, AJ, Weston, SE. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Epilepsy Res*, 2012, (21): 344-352

Esse referido Trabalho de Conclusão de Curso – TCC segue parcialmente as normas (anexo I) da Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria na versão *On-line* ISSN: 1414-0365

ANEXO 1.

REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA E PSIQUIATRIA

DIRETRIZES PARA AUTORES

Sugerimos a leitura das recomendações internacionais para qualidade das publicações científicas em <http://www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting>, pode ser encontrada a lista completa dos *guidelines* disponíveis para cada tipo de estudo, por exemplo, o STROBE para estudos observacionais, o COREQ para estudos qualitativos, o PRISMA para revisões sistemáticas e metanálises e o GRRAS para estudos de confiabilidade. Sugerimos que os autores verifiquem esses *guidelines* e atendam ao *checklist* correspondente antes de submeterem seus manuscritos.

Estudos que relatam resultados eletromiográficos devem seguir o *Standards for Reporting EMG Data*, recomendados pela ISEK (http://www.isek-online.org/standards_emg.html)

O conselho editorial poderá publicar trabalhos de modalidade não descrita acima, quando julgar pertinente.

Para iniciar o processo de submissão o primeiro passo é consultar e atender às normas de publicação da revista. Somente após o cumprimento dessas normas é que o artigo poderá ser avaliado.

A responsabilidade da correção normativa e gramatical do texto é de inteira responsabilidade do autor. Caso necessário, a revista pode apontar falhas ou fazer alterações nos originais.

Os originais serão publicados em língua portuguesa ou estrangeira (inglês, espanhol, francês). A estrutura do manuscrito deve variar conforme a seção a que se pretende encaminhar. [Verificar a Política de Seção](#)

CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Todas as submissões devem ser enviadas por meio do Sistema Eletrônico de Editoração de Revista – SEER. O texto deve estar gravado em extensão RTF (Rich Text Format) ou em formato do Microsoft Word, desde que não ultrapasse 4MB.
2. O preenchimento dos metadados é obrigatório, sem o qual o artigo não poderá seguir para a etapa de avaliação:
Título: No idioma original, com versão em português e inglês;
Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone;
Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada;
Resumo: Estruturado no idioma original, com versão em português e inglês;
Palavras-chave: No idioma original, com versão em português e inglês.
3. O número de palavras do manuscrito deve variar conforme a seção a que se pretende encaminhar.

Verificar a Política de Seção

- As páginas do texto devem ser formatadas em fonte Times New Roman, tamanho 12, página padrão A4, numeradas no canto superior direito, com margens superior e esquerda de 3 cm e margens inferior e direita de 2 cm. Deve-se usar espaço entrelinhas 1,5, em uma coluna, sem espaços entre os parágrafos, que devem ter entrada de 1,25 cm. As citações diretas com mais de 3 linhas e as notas de rodapé devem estar em corpo tamanho 10.
4. O título e o subtítulo (quando houver) do texto devem aparecer em negrito (sem itálico), em Caixa Alta e Baixa. Eles devem ser claros, objetivos, precisos e concisos, não devem conter qualquer numeração. Algo entre 5 e 13 palavras é de muito bom tamanho.
 5. O resumo deve conter o máximo de 250 palavras e sua estrutura deve variar conforme a seção a que se encaminhará o manuscrito: artigo original (Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão ou Purpose, Methods, Results, Conclusions para o abstract;

Relato de caso (Objetivo, Descrição do caso, Conclusão ou Purpose, Case description, Conclusions para o abstract); Revisão de literatura: a forma estruturada para o artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória. Todos os artigos submetidos em português deverão ter resumo em português e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do abstract.

6. As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5, no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), disponível: <http://decs.bvs.br> ou do Index Medicus.
7. Obrigatoriamente, os arquivos anexos ou apêndices (questionário, entrevista entre outros) devem encaminhados em arquivos independentes como arquivos suplementares durante o processo de submissão no SEER.
8. As tabelas, figuras, gráficos ou quadros devem ser inseridos no corpo do manuscrito precedidos do texto que os citam. Devem ser numerados sequencialmente e formatados dentro das margens. Os autores devem ter conhecimento das limitações impostas pelo tamanho e layout da revista. Portanto, as tabelas grandes devem ser evitadas.
9. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio de agências de fomento e outras organizações devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.
10. As referências deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group).
 - a) Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura;
 - b) A lista de referências deve ser escrita em espaço duplo, em sequência numérica, conforme são mencionadas pela primeira vez no texto. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de “et al.” quando for o caso.
 - c) Os autores devem checar se os autores citados estão referenciados antes de submeter o artigo;

d) As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

As referências devem ser identificadas no texto, nos quadros, e nas legendas com algarismos árabes entre parênteses. As referências citadas apenas em quadros ou em legendas de figuras devem ser numeradas de acordo com a sequência estabelecida pela primeira identificação no texto desse quadro ou figura.

Evitar citar uma comunicação pessoal a menos que esta forneça informação essencial não disponível numa fonte de informação publicada. Neste caso o nome da pessoa e a data da comunicação devem ser citados entre parênteses no texto.

11. Outros aspectos a serem observados:

Na reprodução de documentação clínica, deve-se evitar o uso de iniciais, nomes e números de registro de pacientes. A identificação de pacientes não é permitida. Um termo de consentimento esclarecido, assinado pelo paciente, quanto ao uso de sua imagem e documentação médica deverá ser fornecido pelo(s) autor(es) quando solicitado pela Revista.

Ao reproduzir no manuscrito algum material previamente publicado (incluindo textos, gráficos, tabelas, figuras ou quaisquer outros materiais), a legislação cabível de direitos autorais deverá ser respeitada. O(s) autor(es) devem fornecer um documento emitido pela entidade publicadora (ou autor da foto) pertinente, autorizando o uso de tais materiais.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.

Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL

A partir da submissão do artigo, entende-se como automática a cessão dos direitos autorais para a Revista, uma vez tendo sido aprovado e aceito para publicação.

POLÍTICA DE PRIVACIDADE

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.