

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Marcelo Quesado Filgueiras

**Avaliação do efeito anticonvulsivante de fitocanabinoides de grau farmacêutico nas
crises agudas induzidas pela pilocarpina em ratos Wistar**

Juiz de Fora, 2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Quesado Filgueiras, Marcelo.

Avaliação do efeito anticonvulsivante de fitocanabinoides de grau farmacêutico nas crises agudas induzidas pela pilocarpina em ratos Wistar / Marcelo Quesado Filgueiras. -- 2025.
130 p.

Orientador: Vera Maria Peters

Coorientador: Martha de Oliveira Guerra

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2025.

1. Epilepsia. 2. Estado de Mal Epileptico. 3. Fitocanabinoides. 4. Pilocarpina. 5. Efeito Entourage. I. Peters, Vera Maria, orient. II. de Oliveira Guerra, Martha, coorient. III. Título.

Marcelo Quesado Filgueiras

Avaliação do efeito anticonvulsivante de fitocanabinoides de grau farmacêutico nas crises agudas induzidas pela pilocarpina em ratos Wistar

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Peters

Coorientadora: Profa. Dra. Martha de Oliveira Guerra

Juiz de Fora, 2025

Marcelo Quesado Filgueiras

Avaliação do efeito anticonvulsivante de fitocannabinoides de grau farmacêutico nas crises agudas induzidas pela pilocarpina em ratos Wistar

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Experimentação Animal.

Aprovada em 26 de setembro de

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Vera Maria Peters - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Martha de Oliveira Guerra - Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Jair Adriano Kopke de Aguiar

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Isabella D'Andrea Meira

Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Flávio Henrique de Rezende Costa

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Juiz de Fora, 23/09/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Vera Maria Peters, Usuário Externo**, em 29/09/2025, às 08:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavio Henrique de Rezende Costa, Usuário Externo**, em 29/09/2025, às 11:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Martha de Oliveira Guerra, Usuário Externo**, em 30/09/2025, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jair Adriano Kopke de Aguiar, Professor(a)**, em 01/10/2025, às 12:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Beatriz Julião Vieira Aarestrup, Vice-Chefe de Departamento**, em 10/10/2025, às 11:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabella D'Andrea Meira, Usuário Externo**, em 23/10/2025, às 12:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uff (www2.uff.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2636523** e o código CRC **A7799EFE**.

Aos Ancestrais, materializados na mãe e no pai, filhos e descendentes, que
continuarão a jornada.

À esposa que inspirou e motivou a realização deste trabalho.

Às sempre eternas mestras, Dra. Martha e Dra. Vera, a quem tive a honra de ser o
primeiro orientando e o último.

À Madrinha Dalva, que me iniciou cedo no mundo da neurociência.

Agradecimentos

Aos companheiros de caminhada do CBR/UFJF, que sempre estiveram disponíveis e prontos para auxiliar nos trabalhos e pesquisas desde o início há muito tempo atrás.

Seu profissionalismo, paciência e expertise foram cruciais em todas as etapas da minha pesquisa. Seja na hora de manipular animais ou na preparação de amostras ou ainda na resolução de imprevistos técnicos, além do apoio administrativo, sempre pronto a ajudar. Com a presença de vocês a jornada científica se tornou menos árdua e mais e produtiva. Sou grato por cada orientação, dica e conselho e, acima de tudo, pela dedicação exemplar que proporcionaram o ambiente necessário para o desenvolvimento deste estudo.

Ao suporte financeiro às Redes de Pesquisa da FAPEMIG: Rede 172/08, RED-00009-14, RED-00103-22, RED-00083-23.

"Demoramos 50 anos para retirar uma ideia errada da medicina e 100 anos para uma ideia certa entrar."

— John Hughlings Jackson

RESUMO

O tratamento da epilepsia é desafiador pela existência de formas resistentes aos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos, cuja refratariedade atinge 30% dos pacientes, tendo morbidade e mortalidade consideráveis. Foi avaliado no presente estudo, o efeito protetor (anticonvulsivante) de diferentes formulações de fitocanabinoides de grau farmacêutico em veículo oleoso e uma formulação aquosa em nanopartículas, nas crises epiléticas agudas, especificamente na forma de Status Epilepticus (SE). Foram utilizados 70 ratos Wistar adultos machos, provenientes do Biotério do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF, subdivididos em sete grupos, nos quais as crises foram induzidas pelo modelo da pilocarpina por injeção intraperitoneal. A injeção dos compostos, comparou o efeito protetor exercido pelos fármacos antiepiléticos já utilizados para o tratamento de crises convulsivas agudas com os fitocanabinoides de grau farmacêutico. O efeito anticonvulsivante das diferentes formulações de fitocanabinoides de grau farmacêutico: (Canabidiol isolado, Canabidiol+Canabigerol, Canabidiol+Canabigerol+THC, Canabinol+Canabicromeno+Canabigerol e Canabidiol+Canabigerol+Canabicromeno em nanopartículas aquosas), foi comparado ao Midazolam, considerado o controle positivo, administrados por via intraperitoneal antes da indução das crises. A avaliação incluiu a incidência de SE, a latência para o início das crises e a severidade comportamental pela escala de Racine e efeitos colinérgicos. Entre os fitocanabinoides utilizados no experimento, a combinação de Canabidiol, Canabigerol e THC demonstrou o efeito protetor mais robusto (80%), com uma tendência similar ao Midazolam. Por outro lado, o Canabidiol isolado apresentou no grupo testado 40% de proteção, enquanto a formulação em nanopartículas aquosas foi o grupo que obteve o pior desempenho, com apenas 30% de proteção e a menor latência para o início das crises. As demais associações de fitocanabinoides (Canabidiol+Canabigerol e Canabinol+Canabicromeno Canabigerol) apresentaram proteção intermediária (50%). A combinação de fitocanabinoides, especialmente a que inclui THC em sua formulação de grau farmacêutico, pode oferecer um efeito protetor significativo contra crises epiléticas agudas, reforçando a hipótese do “efeito entourage” e indicando potencial terapêutico para o manejo de epilepsias refratárias e SE. A variação na eficácia entre as diferentes formulações sugere que a composição e a biodisponibilidade são fatores cruciais, e a menor eficácia da formulação em nanopartículas aquosas pode ser explicada por uma possível curva dose-resposta em "U" invertido, onde a biodisponibilidade alterada resultaria em concentrações fora da janela terapêutica.

Palavras-chave: Epilepsia; Status Epilepticus; Fitocanabinoides; Pilocarpina; Efeito Entourage.

ABSTRACT

The treatment of epilepsy is challenging due to the existence of forms resistant to pharmacological and surgical treatments, with refractoriness affecting 30% of patients, resulting in considerable morbidity and mortality. The present study evaluated the protective (inhibitory) effect of different formulations of pharmaceutical-grade phytocannabinoids in an oily vehicle and an aqueous formulation in nanoparticles on acute epileptic seizures, specifically in the form of Status Epilepticus (SE). Seventy adult male Wistar rats, sourced from the Bioterium of the Center for Reproductive Biology at UFJF, were used, subdivided into groups, in which the seizures were induced using the pilocarpine model via intraperitoneal injection. The intraperitoneal injection of the compounds compared the protective effect exerted by established antiepileptic drugs for the treatment of acute convulsive seizures with pharmaceutical-grade phytocannabinoids. The protective effect of different pharmaceutical-grade phytocannabinoid formulations: (isolated Cannabidiol, Cannabidiol+Cannabigerol, Cannabidiol+Cannabigerol+THC, Cannabinol+Cannabichromene+Cannabigerol, and Cannabidiol+Cannabigerol+Cannabichromene in aqueous nanoparticles) was compared to Midazolam, considered a positive control, administered intraperitoneally before the induction of seizures. The evaluation included the incidence of SE, the latency to the onset of seizures, and the behavioral severity according to the Racine scale and colinergic symptoms. Among the phytocannabinoids used in the experiment, the combination of Cannabidiol, Cannabigerol, and THC demonstrated the most robust protective effect (80%), with a trend similar to Midazolam. On the other hand, isolated Cannabidiol showed 40% protection in the tested group, while the formulation in aqueous nanoparticles was the group that performed the worst, with only 30% protection and the shortest latency to the onset of seizures. The other phytocannabinoids combinations (Cannabidiol+Cannabigerol and Cannabinol+Cannabichromene+Cannabigerol) showed intermediate protection (50%). The combination of phytocannabinoids, especially the one that includes THC in its pharmaceutical-grade formulation, can offer a significant protective effect against acute epileptic seizures, reinforcing the "entourage effect" hypothesis and indicating therapeutic potential for the management of refractory epilepsies and SE. The variation in efficacy between different formulations suggests that composition and bioavailability are crucial factors, and the lower efficacy of the formulation in aqueous nanoparticles can be explained by a possible inverted "U" dose-response curve, where altered bioavailability would result in concentrations outside the therapeutic window.

Keywords: Epilepsy; Status Epilepticus; Phytocannabinoids; Pilocarpine; Entourage Effect.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação do Estado de Mal Epiléptico.....	15
Figura 2 - Classificação das Crises Epiléticas ILAE.....	17
Figura 3 - Classificação das Síndromes Epiléticas ILAE 2022 de acordo com a idade de início.....	18
Figura 4 - Resumo dos tipos de epilepsias, sumário do tipo de crise e correlação com as etiologias: ILAE – 2025	19
Figura 5 - Apresentação das epilepsias e suas síndromes pela ILAE.....	20
Figura 6 - Fluxograma do algoritmo de indicações do uso associado dos fitocanabinoides em epilepsia resistente	24
Figura 7 - Planta Cannabis em ilustração do século XIX.....	25
Figura 8 - Fórmulas do THC e canabidiol.....	27
Figura 9 - Comparação das fórmulas do THC e CBD.....	29
Figura 10 - Linha do tempo fitocanabinoides e sistema endocanabinoide.....	29
Figura 11 - Estrutura química dos quatro canabinoides mais abundantes.....	33
Figura 12 - Representação esquemática da ação do sistema endocanabinoide	36
Figura 13 - Esquema completo do sistema endocanabinoide nas sinapses do córtex cerebral	37
Figura 14 - Area da calota craniana antes da craniotomia.....	50
Figura 15 - Cérebro de rato exposto por craniotomia após eutanásia, antes de ser retirado do crânio do rato. Nota-se sangramento por ruptura dos seios venosos de drenagem sem sinais de hemorragia no córtex	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tempo de latência das crises indicando o início das alterações comportamentais e das convulsões	60
Gráfico 2 - Proporção de ocorrência de <i>Status Epilepticus</i> para cada grupo em percentual	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Apresentação das 11 subclasses diferentes com os compostos principais	30
Quadro 2 - Principais fitocanabinoides e seus receptores	38
Quadro 3 - Interação dos fitocanabinoides com a Dopamina.....	39
Quadro 4 - Atuação dos fitocanabinoides no sistema neuroendócrino	39
Quadro 5 - Ação dos fitocanabinoides com o gaba e glutamato	40
Quadro 6 - Escala de Racine.....	46
Quadro 7 - Escala de Racine – avaliação por grupos	54
Quadro 8 - Comparação das vantagens e aspectos do uso dos FAEs e fitocanabinoides.....	74
Quadro 9 - Indicações específicas e evidências clínicas das indicações do FAES e dos fitocanabinoides.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características morfométricas e idade dos grupos amostrais com as estatísticas descritivas.....	52
Tabela 2 - Alterações comportamentais vistas nos grupos amostrais conforme a escala de N-Racine.....	54
Tabela 3 - Comportamento WDS (<i>Wet Dog Shakes</i>) associado a exposição do midazolan e aos fitocanabinoides	55
Tabela 4 - Comparação do tempo de Latência das Crises	59
Tabela 5 - Comparação das latências entre o midazolan e demais fitocanabinoides	59
Tabela 6 - Comparação do Efeito Protetor para o <i>Status Epilepticus</i> entre os grupos.....	61
Tabela 7 - Comparação entre Fármacos Antiepilépticos Convencionais e Fitocanabinoides..	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBD	Canabidiol
ECM	Eletrochoque máximo
EEG	Eletroencefalográfica
ELT	Epilepsia do lobo temporal
EMT	Esclerose mesial temporal de humanos
FAE	Fármacos antiepilépticos
ILAE	International League Against Epilepsy
PILO	Pilocarpina
PTZ	Pentilenotetrazol
ROS	Radicais livres de oxigénio
SE	Status epilepticus
SEC	Sistema endocanabinoide
THC	Tetra-hidrocanabinol
WAR	Wistar Audiogenic Rats
WDS	Wet Dog Shakes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	EPILEPSIA	12
1.2	DEFINIÇÃO	13
1.3	EPIDEMIOLOGIA	14
1.3.1	Epidemiologia – Epilepsia e mortalidade: importância do tratamento do estado de mal epilético (Status Epilepticus, Estado de Mal Epilético).....	14
1.4	CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS.....	16
1.4.1	Classificação das síndromes epiléticas	17
1.5	DIAGNOSTICO.....	20
1.6	TRATAMENTO	21
1.6.1	Tratamento farmacológico da epilepsia	22
1.6.2	Tratamento cirúrgico da epilepsia.....	23
1.7	A PLANTA CANNABIS SATIVA	24
1.7.1	Taxonomia 24	
1.7.2	Aplicações da Cannabis	26
1.7.3	Canabinoides e seus receptores	27
1.7.4	Canabinoides e Epilepsia	33
1.7.5	Sistema endocanabinoide e mecanismos de ação.....	34
1.7.6	Funcionamento do sistema endocanabinoide (SEC)	40
1.7.7	Modelos experimentais em animais	41
2	OBJETIVOS	43
2.1	OBJETIVO GERAL.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	44
3.1	ANIMAIS	44
3.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	45
3.2.1	Indução do Status Epilepticus (SE) pela pilocarpina.....	45
3.2.2	Avaliação do efeito protetor entre o midazolan e os fitocannabinoides	46
<i>3.2.2.1</i>	<i>Fármacos usados.....</i>	<i>46</i>
<i>3.2.2.2</i>	<i>Administração dos fármacos protetores pela via intraperitoneal (IP)</i>	<i>46</i>
3.2.3	Técnica da aplicação dos fármacos	48
3.2.4	Observação Clínica.....	48

4	RESULTADOS.....	52
4.1	ANÁLISE DOS DADOS	52
4.1.1	Estatísticas Descritivas.....	52
4.2	AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL	54
4.2.1	Distribuição dos padrões comportamentais.....	55
4.2.2	Sinais Colinérgicos - Ativação do Sistema Nervoso	56
4.2.3	Grupos que apresentaram crises mais severas (Escala de Racine).....	56
4.2.4	WDS e Excitação do SNC	56
4.2.5	Ativação Colinérgica	57
4.2.6	Distribuição geral de padrão comportamental.....	57
4.3	ASSOCIAÇÃO ESTATÍSTICA BASEADO NA ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIAS (ANACOR).....	58
4.4	TEMPO DE LATÊNCIA PARA INÍCIO DAS CRISES	59
4.5	AVALIAÇÃO DO EFEITO PROTETOR (ANTIEPILEPTICO)	61
5	DISCUSSÃO	63
5.1	MODELO EXPERIMENTAL E VALIDAÇÃO METODOLÓGICA.....	63
5.2	AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA E IDADE DOS ANIMAIS	64
5.3	EFICÁCIA ANTICONVULSIVANTE	65
5.3.1	Desempenho do Canabidiol: Correlação com Evidências Clínicas	65
5.3.2	Sinergismo Terapêutico: Proteção exercida pela Combinação CBD + CBG + THC	66
5.3.3	Desempenho das Nanopartículas Aquosas.....	67
5.4	AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL (ESCALA DE RACINE E WDS).....	69
5.5	ANÁLISE DAS LATÊNCIAS E IMPLICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS	70
5.5.1	Modulação do Sistema Endocanabinoide e Neurotransmissão.....	70
5.5.2	Interação com Sistemas Neuromoduladores Endógenos	71
5.6	PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E TRANSLAÇÃO CLÍNICA	72
5.7	CONSOLIDAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PARA APLICAÇÃO CLÍNICA.....	75
5.7.1	Limitações e Considerações Futuras	76
5.7.2	Implicações para Desenvolvimento de Formulações Futuras	77
6	CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	REFERÊNCIAS	81
	ANEXO Cálculos estatísticos.....	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença conhecida desde o início da civilização e, como condição patológica, precede o ser humano, acometendo outros mamíferos. Os primeiros relatos de epilepsia são encontrados nos textos da medicina *indiana ayurvédica* no período entre 4500 e 1500 a.C. Sendo a citação mais antiga de epilepsia definindo a moléstia e indicando tratamentos dentro da *Charaka Samhita* (400 a.C.), sob o nome de "*apasmara*", que significa perda de consciência, alteração de memória ou distúrbio do intelecto. No Egito antigo, o papiro de Ebers, datado de 1550 a.C., a epilepsia era descrita como "obstáculo no lado direito do organismo", sendo indicado tratá-la com uma mistura de plantas deixadas ao ar livre por uma noite. É descrita em tábuas Sumério-Acadiana, seu primeiro relato com um formato clínico e religioso desta condição neurológica entalhado em pedra, escrito em acadiano na antiga Mesopotâmia, entre 1067 e 1046 a.C. O documento chama-se *Sakikku* (todas as doenças, em sumério), e descreve uma suposta possessão demoníaca relacionada aos deuses da Lua, que, pelas características da descrição, sugere a ocorrência de uma crise epilética com todo seu cortejo (Bruno Neto, 2013).

Na Grécia Antiga, a epilepsia era uma doença com visão ambígua, sendo associada a possessão espiritual, mas também com genialidade e divindade, sendo atribuída a ela o nome "doença sagrada" (*Morbus Sacer*). A escola Hipocrática (500 a.C.), ao invés de se referir à epilepsia como a *doença sagrada*, utilizava o termo "*grande doença*", dando origem ao termo moderno "*Grand mal*", usado para crises convulsivas tônico-clônicas até hoje, tendo ainda o mérito de fazer a primeira descrição da epilepsia como doença no mundo ocidental no tratado médico, "*corpus Hipocraticum*" por volta de 400 a.C. (Passos, 2020).

O termo epilepsia é derivado do grego antigo (*ἐπιλαμβάνειν* – *epilambanein*), dando origem ao termo, *epileptikós* definindo-se literalmente como: atacar, tomar, capturar, possuir, ter. O que significaria por extensão, agarrar-se bruscamente sendo tomado por espasmos, descrevendo o estado em que o paciente se encontra no momento da crise, como se estivesse sendo possuído por demônios ou arrebatado por algo divino e foi utilizado pela primeira vez por Avicena em 1.000 d.C. (Magiorkinis; Sidiropoulou; Diamantis, 2010; Rotta; Winckler, [2010]; Seixas, 1922).

Hipócrates e sua escola, rejeitavam a noção de que a epilepsia fosse causada por espíritos e de natureza divina, determinando que sua origem não era sagrada, e sim cerebral.

A epilepsia ao longo dos séculos teve sua imagem na sociedade mudando de acordo com a visão de mundo de cada época, sendo considerada desde um “mal sagrado” (“*morbus sacer*”) ou um “*mal comicial*”, onde a ocorrência de uma convulsão durante um comício ou discurso no Fórum Romano, era vista como um sinal de intervenção divina ou uma forma de êxtase, criando um elo entre o indivíduo e as divindades, como no caso das sacerdotisas do Oráculo de Delfos na Grécia antiga. A epilepsia poderia ser motivo para se desfazer um negócio como a devolução de um escravo, conforme constam no código de Hamurabi, legislações referentes ao comércio de escravos considerados com “defeito”, incluindo aí a epilepsia (Stol, 1993).

Na Idade Média, a epilepsia passou a ser associada a uma condição de maldição e possessão demoníaca (*morbus demoniacum*), sendo motivo de acusação de bruxaria e condenação (Gomes, 2006), estigmatizando seus portadores, perdurando até os dias de hoje, causando um impacto biopsicossocial no indivíduo e em seu círculo familiar, e deste ponto de vista a epilepsia pode ser resumida como doença que, nos dizeres de Yacubian (2014) carrega “[...] 4 mil anos de ignorância, superstição e estigma, seguidos pelos atuais 100 anos de conhecimento, superstição e estigma [...]” (Fernandes; Li, 2006; TST, 2005; Yacubian, 2014).

John Hughlings Jackson (1835-1911) na segunda metade do século XIX em 1873, definiu a epilepsia como “uma descarga ocasional, súbita, rápida e localizada na substância cinzenta”. Este conceito até hoje permanece atual (Gomes, 2006).

1.2 DEFINIÇÃO

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (Fisher, 2014, p. 477, tradução nossa):

Epilepsia é uma doença do cérebro definida por qualquer uma das seguintes condições:

1. Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com um intervalo superior a 24 h.
2. Uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrência de outras crises similar ao risco geral de recorrência (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Das patologias neurológicas consideradas graves a epilepsia é a mais prevalente, acometendo em torno de 40 a 60 milhões de pessoas, ou quase 1% da população mundial (Min; Sander, 2003; Neligan; Sander, 2019), sendo que dentre os portadores de epilepsia nem todos tem acesso ao tratamento medicamentoso de modo parcial ou integral, sendo este número estimado em torno de 10 a 40% (Kale, 2002). Dentre os grupos em tratamento, 20 a 30% serão considerados de difícil controle com forte impacto em sua qualidade de vida (Frayman *et al.*, 1999). A dificuldade de tratamento e a refratariedade também implicam numa taxa de morbidade e mortalidade ligadas as crises. Sendo registrados no Brasil no período de 1980 a 2003, 32.655 óbitos ligados a epilepsia, com variações de acordo com as regiões (Ferreira; Silva, 2009).

A prevalência mundial da epilepsia é estimada em torno de 10/1.000 pessoas, sendo uma das doenças neurológicas crônicas mais graves, atingindo cerca de 40 milhões de pessoas no mundo (Bazil; Pedley, 2011; Kanashiro, 2006). Tem prevalência na população brasileira de 1,4% e estima-se que dentre estes, somente 10 a 40% recebam tratamento (Tavares *et al.*, 2014), dentro do grupo dos pacientes que recebem tratamento, 30% são considerados refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, mesmo com o tratamento adequado com os medicamentos antiepilépticos com ausência de resposta terapêutica ao uso de pelo menos duas drogas antiepilépticas de primeira escolha, com os níveis séricos em concentrações terapêuticas (Kwan; Brodie, 2000; Regesta; Tanganelli, 1999), sendo assim, a busca de novos medicamentos ou novas terapias se mantem relevante para ofertar tratamento a este grupo de pacientes, uma vez que a mortalidade entre os pacientes epiléticos é duas a três vezes maior que a população geral (Tavares *et al.*, 2022).

1.3.1 Epidemiologia – Epilepsia e mortalidade: importância do tratamento do estado de mal epilético (Status Epilepticus, Estado de Mal Epilético)

Dentre as causas de morte associadas à epilepsia, o estado de mal epilético ou *status epilepticus*, corresponde a 58% dos óbitos sendo uma emergência clínica que impõe rápida intervenção, definida como uma crise prolongada com duração de mais de 30 minutos ou crises de menor duração, porém sem recuperação da consciência entre as crises (Garzon, 2008). O *status epilepticus* é definido pela ILAE como consequência de uma falha nos mecanismos neuronais de finalização das crises ou aparecimento de mecanismos que prolongam as crises

(Trinka, 2015). O *status epilepticus* é uma condição clínica que deve ser tratada de modo imediato por levar a consequências tardias tais como: morte neuronal, lesão neuronal e alteração de redes neurais, sendo as lesões instaladas dependentes do tipo de crise e sua duração.

O *status epilepticus* (SE) ou estado de mal, classificado inicialmente em dois tipos, generalizado e focal por Engel (2001), foi atualizado em 2025 pela ILAE:

Figura 1 - Classificação do Estado de Mal Epiléptico
Baseada na semiologia das crises e correlação eletroencefalográfica

COM SINTOMAS MOTORES PROEMINENTES
Convulsivo Generalizado • Tônico-clônico • Tônico • Clônico • Mioclônico Focal Motor • Focal com sinais motores • Epilepsia Parcial Contínua • Focal com evolução bilateral Hipercinético • Comportamentos complexos • Movimentos automatizados
SEM SINTOMAS MOTORES PROEMINENTES
Não-Convulsivo com Coma • Generalizado • Focal • Desconhecido Não-Convulsivo sem Coma • Estado de ausência típica • Estado de ausência atípica • Focal com comprometimento da consciência • Estado afásico Focal sem Comprometimento da Consciência • Sensitivo • Afásico • Visual, auditivo, outros
Critérios Temporais: t1 (tempo para iniciar tratamento): 5 minutos t2 (tempo para definir SE refratário): 30 minutos Duração mínima: ≥ 5 minutos para crises generalizadas; ≥ 10 minutos para crises focais

Fonte: Diretrizes ILAE para classificação do Estado de Mal Epiléptico (2025).

O *status epilepticus* (SE) tem como sua principal causa entre os pacientes epiléticos a falha no uso da medicação e nos seus antecedentes convulsivos, os acidentes vasculares encefálicos e os quadros infecciosos. É uma condição que impõe medidas imediatas quando se constata que a crise dura além do esperado, tendo sido convencionado o chamado instante T1, aos 5 minutos de crise, e T2 aos 20 minutos. O momento que se deve iniciar as medidas terapêuticas de urgência, é em T1. O instante T2 a partir dos 20 minutos é o momento em que se consideram já existir riscos e consequências a longo prazo decorrentes do status epilepticus, com o risco de lesão cerebral aumentando à medida que a crise se prolonga ao longo do tempo, sendo indicador de prognóstico.

Os marcos temporais das crises T1 (5 minutos), e T2 (20 minutos), e avaliação do risco de lesões crônicas, foram estabelecidos em pesquisas experimentais em animais de laboratório. (Trinka, 2015).

1.4 CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS

A classificação da ILAE (Liga Internacional Contra a Epilepsia, 2025), é uma ferramenta essencial para a melhor compreensão, diagnóstico e tratamento das epilepsias, além de impulsionar a pesquisa nessa área. A constante revisão e atualização da classificação pela ILAE reflete o avanço do conhecimento científico sobre as epilepsias. Fornece informações em linguagem clara e consistente que descreve os tipos de crises epiléticas e síndromes epiléticas, com isso facilitando a comunicação entre profissionais de saúde em todo o mundo, evitando ambiguidades e erros de interpretação.

Por ser uma classificação detalhada auxilia o clínico a identificar com mais precisão os tipos de epilepsia sendo isso crucial, uma vez que diversos tipos de epilepsia podem responder de modo distinto a tratamentos específicos. Auxilia ainda na escolha do tratamento mais adequado para cada tipo de epilepsia, pois alguns medicamentos são mais eficazes para crises focais, enquanto outros são melhores para crises generalizadas

Na área de pesquisa a classificação agrega os pacientes com características semelhantes para estudos em grupos homogêneos para a realização de ensaios clínicos, o que é essencial para avaliar a eficácia de novas medicações e terapias, facilitando a investigação das causas da epilepsia, a identificação de fatores genéticos, a compreensão dos mecanismos subjacentes e o desenvolvimento de novas terapias.

Ao utilizar uma terminologia clara, a classificação ajuda os pacientes e suas famílias a entenderem melhor a sua condição, os tipos de crises que ocorrem e as opções de tratamento

disponíveis. A ILAE fez uma atualização em 2025 da classificação operacional das convulsões epiléticas. As modificações foram baseadas na experiência adquirida com a implementação clínica da classificação de 2017. A atual classificação se fundamenta em quatro classes principais são:

- Focal;
- Generalizado;
- Desconhecido (seja focal ou generalizado);
- Não classificado.

Que classificam as epilepsias em 3 níveis:

Figura 2 - Classificação das Crises Epiléticas ILAE
Comparação entre 2017 e Atualização 2025

NÍVEL 1: TIPO DE CRISE

FOCAL
GENERALIZADA
DESCONHECIDA
NÃO CLASSIFICADA



NÍVEL 2: TIPO DE EPILEPSIA

EPILEPSIA FOCAL
EPILEPSIA GENERALIZADA
EPILEPSIA COMBINADA
EPILEPSIA DESCONHECIDA



NÍVEL 3: SÍNDROME EPILEPTICA

SÍNDROME ESPECÍFICA
ASSOCIAÇÕES ESTRUTURAIS/METABÓLICAS

Fonte: Beniczky *et al.* (2025b).

As principais mudanças feitas em 2025 em relação a classificação de 2017 foram: redução de 63 para 21 tipos de crises; distinção clara entre classificadores e descritores; manutenção das quatro classes principais.

1.4.1 Classificação das síndromes epiléticas

A classificação das síndromes epiléticas da ILAE, refinou a categorização das epilepsias, organizando-as em grupos com base em características clínicas, idade de início e etiologia. Sendo definidas como:

- **Epilepsias focais:** crises originadas em uma área específica do cérebro.
- **Epilepsias generalizadas:** envolvem ambos os hemisférios cerebrais desde o início.
- **Epilepsias combinadas (focal e generalizada):** apresentam características de ambos os tipos.
- **Epilepsias de origem desconhecida:** quando não há informações suficientes para determinar a origem.

Além disso, a classificação destaca síndromes epiléticas específicas, como a **Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut e Epilepsia Mioclônica Juvenil**, entre outras. As síndromes foram organizadas de acordo com a faixa etária de início:

Figura 3 - Classificação das Síndromes Epiléticas ILAE 2022 de acordo com a idade de início

NEONATOS E LACTENTES (0-2 anos)

- Síndrome de Ohtahara
- Síndrome de West
- Epilepsia Mioclônica em Lactentes
- Síndrome de Dravet
- Epilepsia Focal Migratória Maligna
- Encefalopatia Epilética Precoce
- Convulsões Neonatais Benignas
- Convulsões Neonatais Familiares

INFÂNCIA (2-12 anos)

- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia com Ausências da Infância
- Epilepsia com Ausências Mioclônicas
- Epilepsia Atônica Mioclônica
- Síndrome de Landau-Kleffner
- CSWS (Estado de Mal em Sono de Ondas Lentas)
- Epilepsia Rolândica Benigna
- Síndrome de Panayiotopoulos

ADOLESCÊNCIA (12-18 anos)

- Epilepsia Ausências Juvenil
- Epilepsia Mioclônica Juvenil
- Epilepsia com Crises TCG ao Despertar
- Epilepsia Mioclônica Progressiva
- Epilepsia de Leitura
- Epilepsia Reflexa

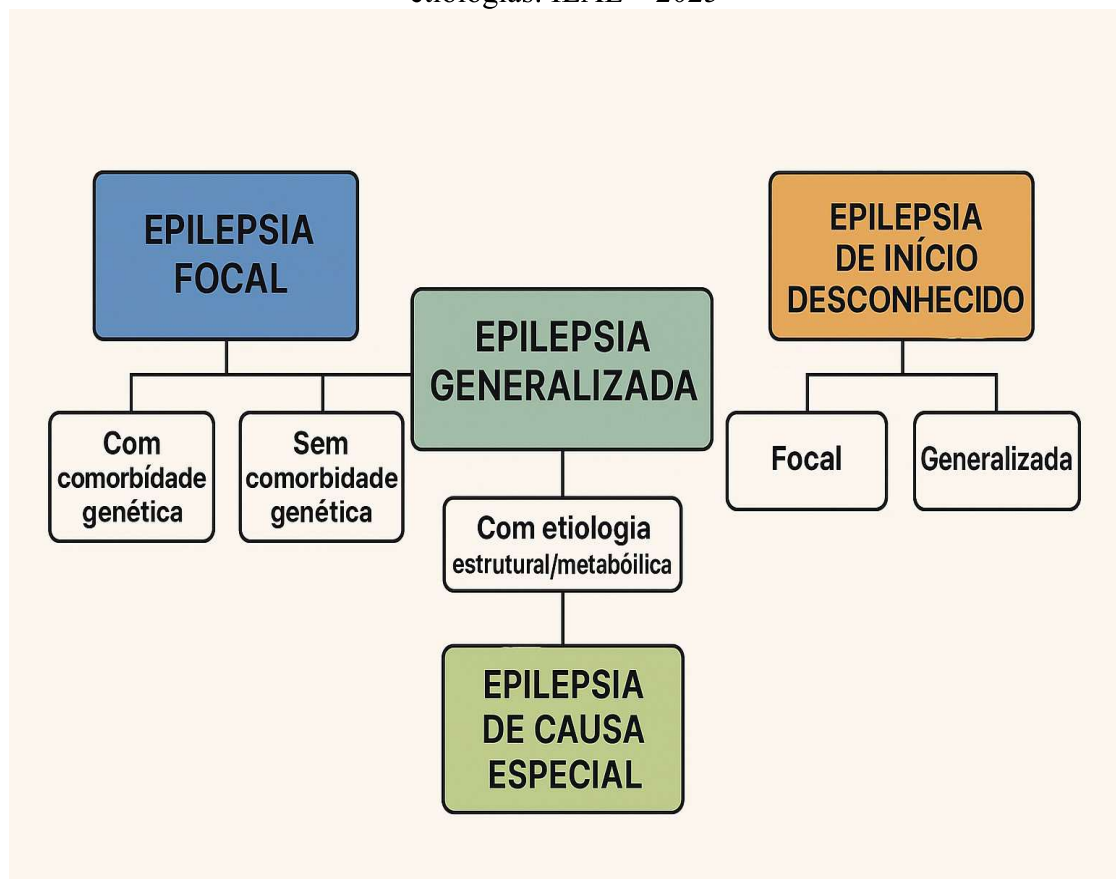
IDADE VARIÁVEL

- Epilepsias Familiares
- Epilepsia do Lobo Temporal Mesial
- Síndrome de Rasmussen
- Crises Febris Plus
- Epilepsia Noturna do Lobo Frontal
- Epilepsia Focal Familiar
- Hemiconvulsão-Hemiplegia

Fonte: Classificação ILAE (2022) - Task Force on Nosology and Definitions.

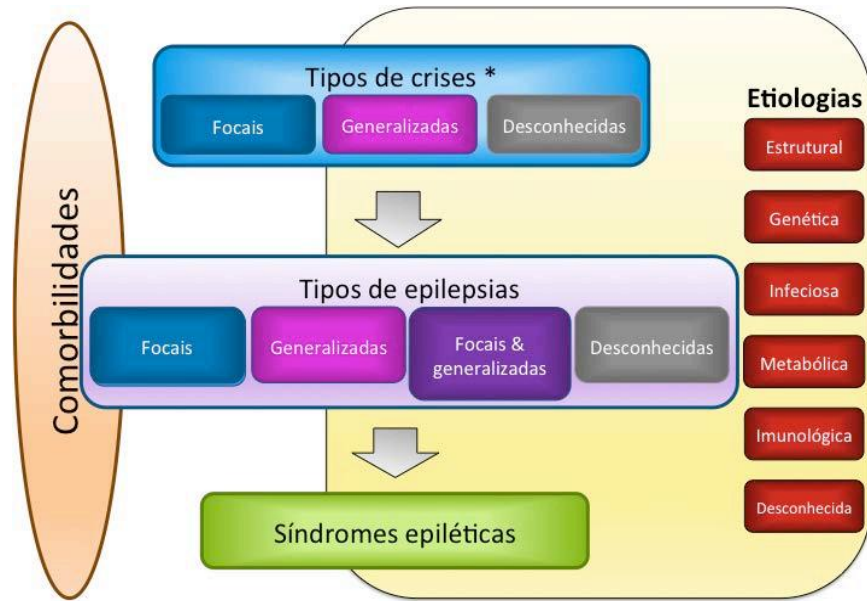
A consciência é um classificador importante e é operacionalmente definida pela consciência e capacidade de resposta. As convulsões são descritas como tendo ou não manifestações observáveis (básicas) ou pela sequência cronológica da semiologia (expandida), (Beniczky *et al.*, 2025a; LBE, 2021; Wirrell *et al.*, 2022). Sendo sintetizadas de forma gráfica:

Figura 4 - Resumo dos tipos de epilepsias, sumário do tipo de crise e correlação com as etiologias: ILAE – 2025



Fonte: Beniczky *et al.* (2025a).

Figura 5 - Apresentação das epilepsias e suas síndromes pela ILAE



Fonte: Beniczky *et al.* (2025a).

As mudanças na classificação das epilepsias pela ILAE impactam diretamente o tratamento clínico, trazendo benefícios como:

- **Diagnósticos mais precisos:** A nova categorização permite uma identificação mais detalhada do tipo de epilepsia, facilitando a escolha do tratamento adequado.
- **Melhor seleção de medicamentos:** Com uma classificação mais refinada, os médicos podem prescrever fármacos mais específicos para cada tipo de crise.
- **Integração com avanços genéticos:** A inclusão de fatores genéticos na classificação ajuda na personalização do tratamento, considerando a origem da epilepsia.
- **Aprimoramento das diretrizes terapêuticas:** As novas diretrizes oferecem protocolos mais claros para o manejo clínico, garantindo melhores resultados para os pacientes.

1.5 DIAGNÓSTICO

Já tendo sido conceituada como uma doença sindrômica com diversos tipos de manifestações clínicas e neurofisiológicas, o diagnóstico de epilepsia deve ser baseado na classificação clínica das crises, associadas ao padrão eletroencefalográfico, procurando

classificar o paciente com uma determinada síndrome com características clínicas e eletroencefalográficas (EEG).

Na prática o diagnóstico da maioria das crises epiléticas é realizado baseado na história pregressa descrevendo a instalação das crises, seguida de um exame neurológico e físico. Relato de familiares ou até mesmo de transeuntes que eventualmente auxiliem o paciente, são importantes dados a serem considerados. Sintomas como a aura e gatilhos desencadeantes devem ser pesquisados, além da idade de início, frequência e data da última crise. A existência de um diário de crises pode também auxiliar no diagnóstico. Eventos pré, peri e pós-natais, devem ser pesquisados assim como o histórico de crises febris ou espontâneas, histórico de epilepsia familiar e fatores epigenéticos (Elger; Schmidt, 2008). No diagnóstico da epilepsia é importante destacar que uma única convulsão não caracteriza o diagnóstico da epilepsia e que além do eletroencefalograma de vigília e suas variantes, outros recursos podem e devem ser usados tais como imagem por ressonância magnética e testes genéticos dentre outros (Brigo, 2011; Cascino, 2008).

1.6 TRATAMENTO

Como a epilepsia é uma condição crônica, afetando aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo em suas múltiplas manifestações clínicas, deve ser diferenciada das convulsões síndrômicas (Lima *et al.*, 2020). Nesta avaliação é necessário inicialmente confirmar a epilepsia, identificar o tipo de crise e achar a causa, sendo importante no caso específico das formas de epilepsia de difícil controle identificar os fatores predisponentes, tais como: início precoce, crises generalizadas frequentes, incapacidade de se obter o controle rapidamente, evidência de lesão orgânica cerebral, causa específica da crise, eletroencefalograma com anormalidade grave, quociente de inteligência baixo, crises de ausências atípicas com atonia.

O tratamento deve objetivar eliminar as convulsões, evitar os efeitos colaterais pelo uso crônico dos fármacos antiepiléticos (FAE), e ainda o ajuste psicossocial. É importante destacar que atualmente não existe tratamento curativo ou que impeça o processo de progressão da epileptogênese, ou seja, não conseguimos interromper a história natural da doença (Morita, 2012).

A decisão do início do tratamento deve envolver todos os aspectos sociais, vocacionais, de segurança e risco de recorrência da convulsão, uma vez que o tratamento farmacológico não é isento de riscos e cerca de 30% dos pacientes apresentarão efeitos

adversos, sendo que nas crianças os riscos adicionais de alterações comportamentais e do desenvolvimento neurológico devem ser considerados (Bazil; Pedley, 2012).

Epilepsia deve ser considerada resolvida para os indivíduos que tenham uma síndrome epilética idade-dependente que já tenham ultrapassado a idade limite para esta síndrome ou para aqueles que tenham permanecido livres de crises nos últimos 10 anos, sem fármacos antiepiléticos nos últimos cinco anos.

1.6.1 Tratamento farmacológico da epilepsia

O tratamento medicamentoso moderno da epilepsia, teve início no final do século XIX, com o uso do Brometo de Potássio a partir de 1857, prescrito por Charles Locock, um obstetra que através de suas observações viu que parte de um composto sedativo com propriedades anti-afrodisíacas, e anti-histéricas, também tinha efeito nas crises epiléticas. A incorporação do fenobarbital como antiepilético veio da observação de Alfred Hauptman em 1912, que quando usado como sedativo em pacientes epiléticos em uso de brometo, estes tinham suas crises reduzidas, se tornando o fármaco de primeira indicação até o final dos anos 30, iniciando a era moderna do tratamento farmacológico da epilepsia (Yacubian, 2014). A observação do uso do fenobarbital como droga antiepilética impulsionou a pesquisa clínica e Merrit e Puttnan, em 1938, trataram 200 pacientes com crises epiléticas com a fenitoína, tendo como resultado em 142 casos o controle das crises de “grande mal” (58%) e com redução da frequência das crises em 27% (Jorge, 2014).

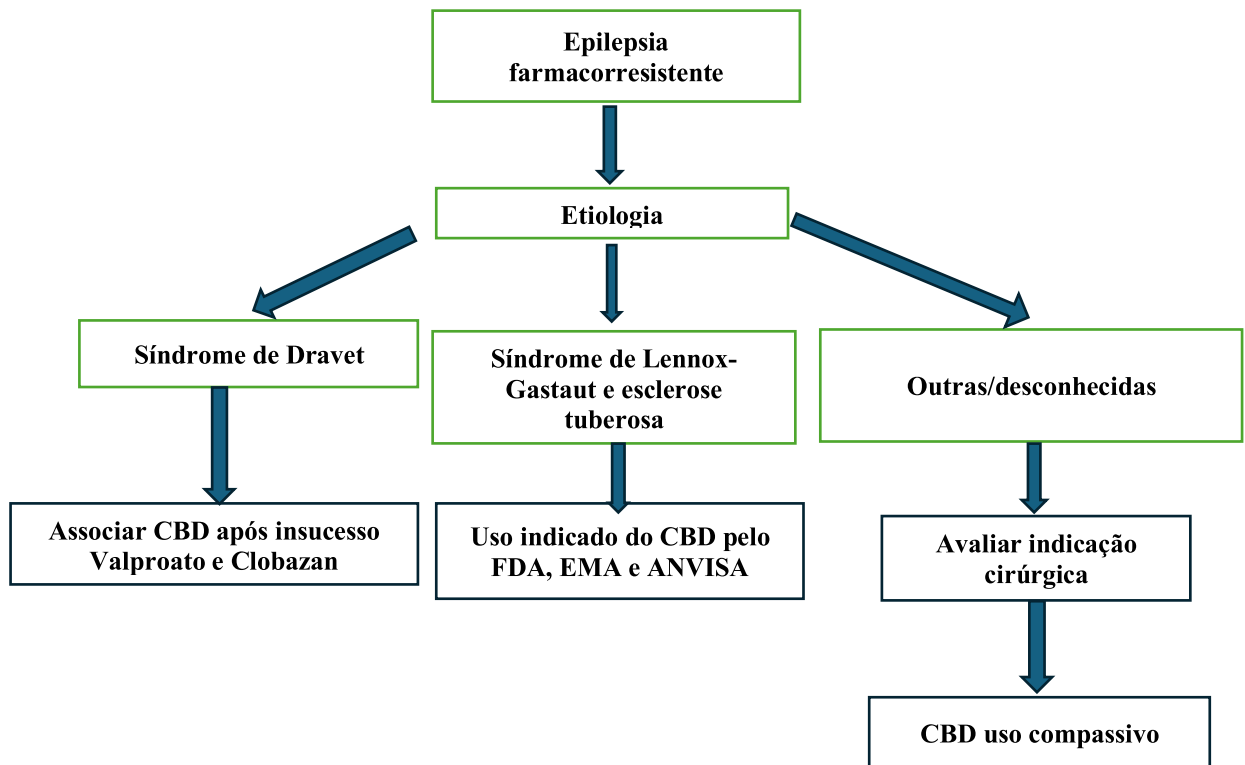
A partir de então diversas drogas foram sintetizadas ou “redescobertas, para seu uso como anticonvulsivantes e foram utilizadas na prática clínica com diferentes protocolos desde a monoterapia até a politerapia, porém mesmo com o uso de novas drogas antiepiléticas, aproximadamente 30% dos pacientes ainda apresentam crises (Guerreiro, 2006).

Os critérios de escolha dos fármacos antiepiléticos utilizados no tratamento devem ser baseados na apresentação clínica da crise, de acordo com as indicações específicas de cada droga, avaliando os benefícios e riscos que implicam em seu uso, começando sempre pela monoterapia e se necessário fazer ajuste de doses, associação e trocas, buscando o controle das crises. O estabelecimento de um estado de refratariedade séria quando não houver controle adequado das crises, utilizando pelo menos dois ou três fármacos antiepiléticos, na dose máxima pelo período de 18 a 24 meses, ou ainda, se as crises forem controladas, mas com efeitos colaterais inaceitáveis e em sua maioria, os estudos de refratariedade ficam em torno dos 30% (French, 2006; Friedman; Devinsky, 2015).

1.6.2 Tratamento cirúrgico da epilepsia

As opções de tratamento cirúrgico das epilepsias refratárias atualmente se concentram nas ressecções da amígdala e hipocampo nos casos de esclerose mesial temporal, com evidências de classe I para a eficácia da lobectomia temporal no tratamento de convulsões intratáveis (Miller; Hakimian, 2013). Os demais procedimentos cirúrgicos como a calosotomia, hemisferectomia, implante de estimulador do nervo vago e implante de eletrodo cerebral profundo, são opções cirúrgicas que implicam em procedimentos que realizam ablações (amigadalo-hipocampectomia, calosotomia, lesionectomia e hemisferectomia), ou implantes de dispositivos que liberam pulsos elétricos por meio de eletrodos implantados no sistema nervoso, sendo modulatórios da atividade neural, como um marca-passo, mas ainda assim, não isentos de complicações. De modo prático, a cirurgia de epilepsia é o modo mais eficaz de controlar convulsões em pacientes com epilepsia focal resistente a medicamentos, em muitos casos implicando em melhora na cognição, comportamento e qualidade de vida. Os riscos de eventos adversos graves e deterioração do estado clínico podem ser minimizados em pacientes cuidadosamente selecionados, sempre levando em conta os riscos inerentes aos procedimentos neurocirúrgicos a céu aberto, tais como, hemorragia, edema pós-operatório, infecções dentre outros, ou os implantes de geradores de pulso para neuromodulação, que além destes riscos próprios, ainda tem seu custo muito elevado mesmo em países ricos (Chambers; Bowen, 2013; Cukiert, 2015; Lins *et al.* 2012; Ryvlin; Cross; Rheims, 2014; Terra *et al.* 2016).

Figura 6 - Fluxograma do algoritmo de indicações do uso associado dos fitocanabinoides em epilepsia resistente



Fonte : Meira e Bezerra (2024).

1.7 A PLANTA CANNABIS SATIVA

1.7.1 Taxonomia

A *Cannabis sativa* é uma das plantas mais antigas cultivadas pelo ser humano, originária da Ásia onde foi domesticada. Sua taxonomia é complexa e alvo de discussão entre os especialistas, uma vez que tem sido utilizada há milênios por diversas comunidades e regiões do planeta como alimento, narcótico e fonte de fibras para tecidos, dificultando o trabalho dos taxonomistas pela sua diversidade genética (Costa, 2023; Schultes *et al.*, 1974). Por esta razão, a taxonomia da Cannabis é complexa e controversa, pertencente a Ordem: *Rosales*, Família: *Cannabaceae*, Gênero: *Cannabis* (Lamarck, 1783 *apud* Pollio, 2016; Lineu, 1753 *apud* Pollio, 2016), com três Espécies de acordo com Pollio (2016):

- *Cannabis sativa*
- *Cannabis indica*
- *Cannabis ruderalis*

De modo prático e funcional, ao invés da cannabis ser classificada fenotipicamente, se utiliza o conceito de quimiotipo, ou quimiovar, que é uma sistematização utilizada para qualificar plantas com base na composição química dos compostos que elas produzem. O quimiotipo se concentra nos princípios ativos que a planta sintetiza. No caso da cannabis, se baseia principalmente na concentração de **THC** (tetrahydrocannabinol) e **CBD** (canabidiol).

A classificação por quimiotipo é atualmente dividida em três (Small; Beckstead, 1973; Weiblen, 2015; Russo, 2019):

- **Quimiotipo I (Dominante em THC):** Proporção 1:5
- **Quimiotipo II (Equilibrado em THC/CBD):** Proporção 1:1
- **Quimiotipo III (Dominante em CBD):** Proporção 5:1

De modo que uma planta fenotipicamente *C. sativa* pode produzir mais CBD que THC e uma *C. indica*, ter os dois em concentrações iguais. Diante dessa diversidade de associações e de diversos compostos da planta de Cannabis (canabinoides, terpenos, flavonoides) que atuam em conjunto, diferentes quimiotipos resultam em diferentes efeitos entourage (Russo, 2019).

Figura 7 - Planta Cannabis em ilustração do século XIX



Fonte: Muller (1887).

1.7.2 Aplicações da Cannabis

O uso da *Cannabis s.* remonta há cerca de 5000 anos a.C. na China, sendo considerada uma das primeiras plantas a ser utilizada na medicina (Pertwee, 2006). Teve uso ainda na produção de fibras têxteis e papel, passando pela culinária na forma de tempero. Seus primeiros registros com indicação medicamentosa foram feitos na farmacopeia chinesa, com evidência documentada no ano de 2700 a.C. e em tabuas Assírias em 3000 a.C., com indicação de tratamento para dores reumáticas, malária, constipação intestinal e cólicas dentre outras, principalmente na forma de sementes e já teria sido também descritas suas propriedades psicoativas e antiepilépticas (Zuardi, 2006, Devinsky, 2024). O extrato de cannabis também era administrado junto com vinho como anestésico em cirurgias (Li, 1974). O uso da planta tanto como medicamento, recreacional e místico, alcançou a Índia levada pelos povos nômades da Ásia Central sendo incorporada a cultura e a medicina Hindu por volta de 1000 a.C., com indicação para tratamento de dores, antiepiléptico, ansiolítico, miorrelaxante, antiespasmódico, anestésico, anti-inflamatório, antiasmático hipnótico, digestivo, diurético, antitussígeno e antibiótico de uso tópico dentre outros (Aldrich, 1997; Mikuriya, 1969; Town, 1981). Logo o uso da planta alcançou o oriente médio sendo incorporada nas práticas médicas e religiosas, e há relatos do uso na Europa pré-cristã sem grandes destaques em relação à medicina oriental (Aldrich, 1997).

Até o século 18 da era atual, o uso da cannabis como medicação era muito intenso na Índia e seu uso amplamente disseminado no oriente médio, sendo a planta citada nos compêndios escritos por médicos árabes (como Avicena em 1000 d.C.), relatando em escritos subsequentes suas propriedades antiepilépticas e seu potencial de adição (Aldrich, 1997; Fankhauser, 2002).

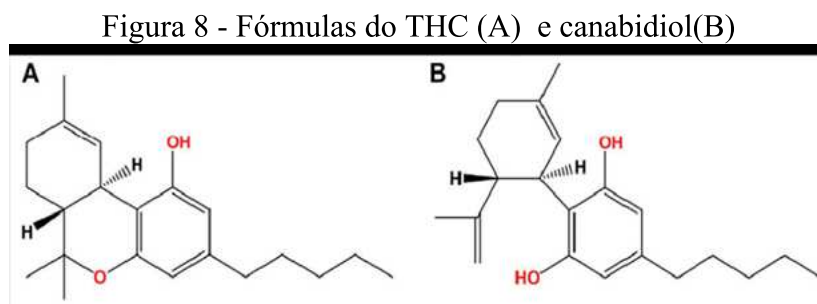
A cannabis chegou às Américas trazida pelos escravos no século 16, através do contato com os árabes que difundiram o seu uso na África. Desde esta época, a planta chamou a atenção dos médicos europeus, e sua aplicação na prática clínica se intensificou no século 19 e início do século 20 a partir da publicação dos trabalhos de Willian B. O'Shaughnessy e Jacques-Joseph Moreau, um clínico irlandês e o outro psiquiatra francês, descrevendo as propriedades usadas na terapêutica dos sintomas orgânicos do reumatismo e a epilepsia e para distúrbios psíquicos, configurando uma grande contribuição feita à medicina numa época de escassez de tratamentos e que contribuiu para sua difusão e amplo uso na Europa e América do Norte, com os extratos de cannabis produzidos e comercializados por grandes laboratórios da época e que estão em atividade até os dias atuais (Fankhauser, 2002). Inúmeros estudos e formulações foram

feitos, inicialmente tentando associar o efeito dos extratos da cannabis com opioides, além de estudos descritivos e experimentos em usuários humanos (Costa, 2011), no século XIX.

Apesar do amplo uso e das diversas formulações, os princípios ativos ainda não tinham sido identificados, até que em 1857, J. Personne, descreveu em um trabalho a análise de cânhamo, aparecendo algumas das primeiras fórmulas moleculares de elementos da resina de Cannabis, embora, posteriormente, se demonstrou que estas fórmulas eram equivocadas, de dois hidrocarbonetos denominados *canabena* (*cannabène*, $C_{36}H_{20}$) e *hidreto de canabena* (*hydrure de cannabène*, $C_{12}H_{24}$), sendo atribuído ao primeiro, ser o princípio ativo do cânhamo da Índia. O conhecimento disperso, a nomenclatura dos compostos pouco sistematizada e inúmeras fórmulas, implicavam em respostas imprecisas ao tratamento com os extratos de cannabis (Costa, 2023), desestimulando gradativamente o seu emprego a partir das primeiras décadas do século 20, simultaneamente foram gradativamente suplantadas as formulações de cannabis pelos novos fármacos descobertos pela indústria farmacêutica, que tinham indicações terapêuticas semelhantes (Fankhauser, 2002). Com a diminuição do uso, também vieram leis que criminalizaram o uso tanto da cannabis como de seus fitocanabinoides, que se mantem restritos e estigmatizados até hoje em grande parte dos Estados Unidos e Europa.

1.7.3 Canabinoides e seus receptores

Apesar da proibição do uso da cannabis em formulações terapêuticas no início do século 20, o estudo de suas propriedades farmacológicas e possíveis ações terapêuticas não foi interrompido e em 1940 o canabidiol foi o primeiro fitocanabinóide a ser sintetizado sendo sua estrutura conhecida em 1963 por Mechoulam, que em 1964 isolou o THC.



Fonte : Martinez Naya *et al.* (2023).

Foi iniciada assim uma nova série de descobertas sobre o uso farmacêutico dos fitocanabinoides (Pertwee, 2006) e, em 1988, o primeiro receptor canabinóide, CB1(CB1 e CB2 (Cannabinoid binding receptor type), De acordo com Costa (2011), os receptores canabinoides pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, com sete domínios trans membranares, ligando-se a proteínas Gi/o, embora ainda possam interagir com proteínas Gs ou Gq pontualmente. Posteriormente em 1992, foi descoberto um neurotransmissor endógeno que se ligava aos receptores canabinoides, a anandamida, seguida da identificação de um segundo maior endocanabinóide, o 2-araquidnilglicerol (2-AG). Descreveu-se assim o sistema endocanabinóide, que seria composto por receptores, os endocanabinoides e enzimas, sendo um sistema de sinalização molecular envolvido na regulação de várias funções biológicas. Esse sistema desempenha um papel importante na manutenção da homeostase dentro do organismo.

A descoberta dos receptores endocanabinoides e o isolamento dos dois principais fitocanabinoides, o THC e CBD em 1964, inauguraram um novo ciclo de estudos para as aplicações dos derivados canabinoides extraídos da planta. As indicações atuais não diferem muito das de quase 3000 anos atrás, porém hoje com o conhecimento dos princípios ativos temos a oportunidade de abordar diversas possibilidades de uso e avaliar as indicações de modo mais preciso, sendo divididos os compostos canabinoides em 3 classes:

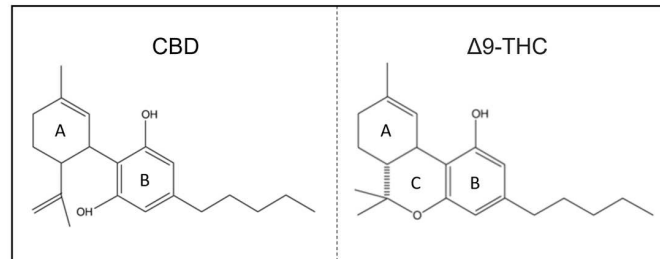
- Endógenos: Anandamida (N-araquidoniletanolamida) e 2 araquidnilglicerol (2AG).
- Fitocanabinoides (THC, canabidiol, canabinol dentre outros canabinoides e demais substâncias extraídas da planta, incluindo terpenos e flavonoides, sendo atribuída a esta interação de substâncias presentes nos extratos, o efeito sinérgico conhecido como “efeito comitiva” ou “efeito *entourage*” (Russo, 2011).
- Sintéticos, estes se dividem em terapêuticos com indicação precisa na prática clínica, com apresentação em uso de spray e líquidos, utilizados no tratamento da esclerose múltipla, epilepsia, câncer e sintomas da SIDA e as chamadas *designers drugs*, de uso recreacional e com grande potencial de abuso e dependência (Alves; Spaniol; Linden, 2012).

A estrutura química geral dos canabinoides mostrada na figura 9, é composta por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, com três anéis, um cicloexano, (anel A), um benzeno, (anel B), e um tetrahidropirano, (anel C).

O CBD tem a mesma fórmula química que o THC, C₂₁H₃₀O₂. A principal diferença é a existência de um anel cíclico presente no THC, o CBD contém um grupo hidroxila, a ligação dupla C–C exocíclica saturada não possibilita a conversão do CBD em Δ⁹-THC, que tem efeito

psicoativo euforizante. Esta diferença na fórmula estrutural desses dois compostos produz respostas farmacológicas diferentes.

Figura 9 - Comparação das fórmulas do THC e CBD



Cicloexano, (anel A), Benzeno, (anel B), Tetrahidropirano, (anel C).
Fonte: Batista (2020) e Martinez Naya *et al.* (2023).

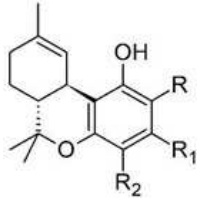
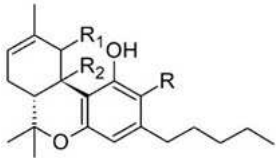
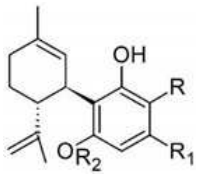
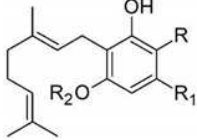
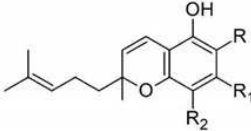
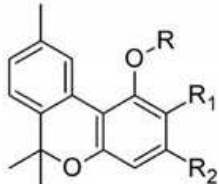
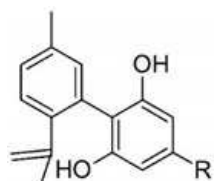
Deste modo temos a linha do tempo com as principais descobertas relacionadas aos fitocanabinoides e ao sistema endocanabinoide:

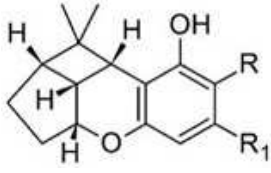
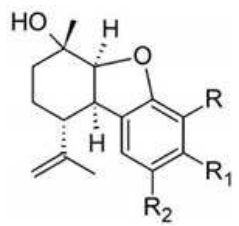
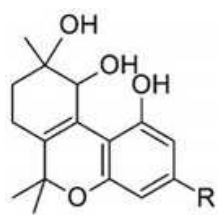
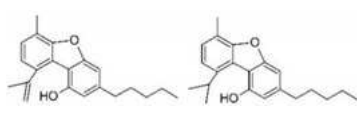
Figura 10 - Linha do tempo de descobertas dos fitocanabinoides e sistema endocanabinoide.

- 1896** | CBN isolado da resina de cannabis.
- 1932** | Estrutura do CBN descoberta
- 1940** | Isolamento do Canabinol (CBN). Roger Adams et al. Primeiro canabinoide isolado da Cannabis sativa. Sem indicações clínicas então.
- 1942** | Elucidação da estrutura do Δ^9 -THC. Roger Adams. Principal composto psicoativo identificado. Sem indicações clínicas.
- 1964** | Síntese e identificação do Δ^9 -THC. Raphael Mechoulam et al. Base para pesquisas farmacológicas. Indicações em estudo.
- 1988** | Descoberta do receptor CB1. Allyn Howlett e William Devane. Descoberta do sistema endógeno de receptores canabinoides. Aplicações clínicas futuras.
- 1992** | Identificação da Anandamida (AEA). Raphael Mechoulam, Lumir Hanus, William Devane. Primeiro endocanabinoide conhecido. Indicações em investigação.
- 1993** | Descoberta do receptor CB2. John W. Huffman et al. Receptor do sistema imunológico identificado. Pesquisas iniciais.
- 1995** | Descoberta do 2-AG e sistema endocanabinoide ampliado. Raphael Mechoulam, Lumir Hanus. Mais um endocanabinoide descoberto. Indicações clínicas investigacionais.
- 1998** | Conceito do efeito entourage. Mechoulam, Ben-Shabat, Ethan Russo. Sinergia entre compostos da Cannabis proposta. Em validação clínica.
- 2000** | Confirmação do 2-AG como ligante endógeno. Vincenzo Di Marzo et al. Base para desenvolvimento medicinal. Aplicações emergentes.
- 1985** | Dronabinol (cannabis sintética) aprovado.
- 2005** | Nabixmols aprovados (primeira aprovação de um produto complexo à base de cannabis botânica).
- 2006** | Nabilone aprovado.
- 2011** | Artigo detalhado do efeito entourage. Ethan Russo. Consolidação do conceito. Indicações em evolução.
- 2017** | Aprovação do Epidiolex (CBD) para epilepsia. Orrin Devinsky et al. Primeira droga aprovada para epilepsias raras.
- 2020** | Conceito do Endocanabidioma e expansão das pesquisas,: Epidiolex aprovado para distúrbios convulsivos adicionais.
 - | Orrin Devinsky, Vincenzo Di Marzo, Jessica Malouff, Ethan Russo et al.
 - | Endocanabidioma: conjunto fisiológico mediado pelo CBD, modulando o sistema endocanabinoide e outras vias, com efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores e ansiolíticos.
 - | Indicações: ansiedade, dor crônica, TEPT, neurodegeneração, entre outras.

Fonte : Filipiuc *et al.* (2021), Radwan *et al.* (2021) e Devinsky, 2024.

Quadro 1 - Apresentação das 11 subclasses diferentes com os compostos principais

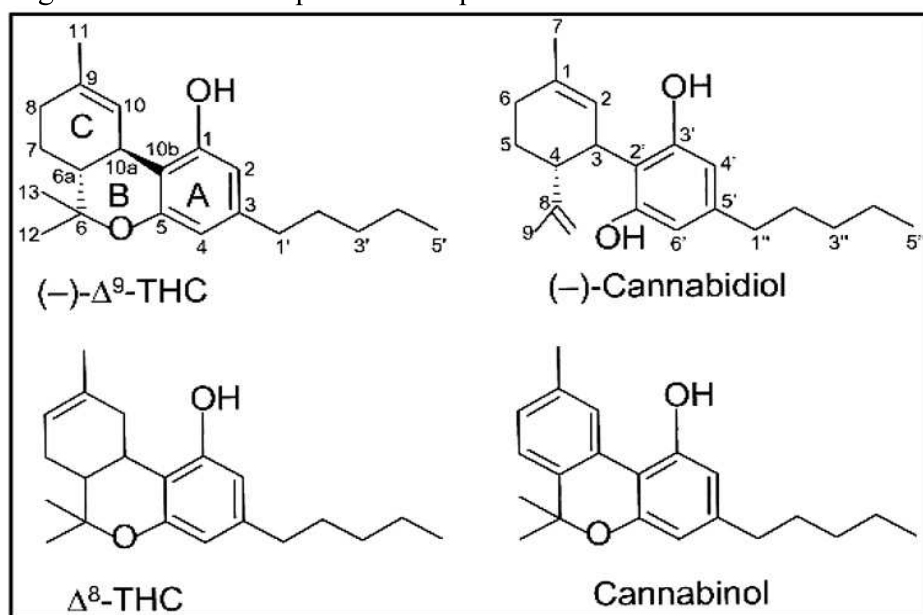
Classe de Compostos	O número de compostos em cada classe	O primeiro composto representativo da classe	Estrutura química do composto representativo
Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol	25	Δ^9 -THC—isolado em 1964 por Gaoni e Mechoulam usando técnicas de cromatografia	
Δ^8 -trans-tetrahydrocannabinol	5	Δ^8 -THC—isolado em Maryland em 1966]	
cannabidiol	10	CBD-C5—isolado em 1940 do cânhamo nativo de Minnesota	
cannabigerol	16	CBG—isolado em 1964 usando cromatografia florisil	
Cannabichromeno	9	CBC—isolado em 1966 por Gaoni Y.	
cannabinol	11	CBN sintetizado por Adams <i>et al.</i> nos EUA e pelo grupo de Todd no Reino Unido em 1940	
cannabinodiol	2	CBND-C3 - isolado em 1973 CBND-C5 - isolado em 1977	

Classe de Compostos	O número de compostos em cada classe	O primeiro composto representativo da classe	Estrutura química do composto representativo
cannabicyclol	3	CBL-composto foi isolado por Korte e Sieper em 1964, e a estrutura foi elucidada por Crombie <i>et al.</i> em 1968	
cannabielsoin	5	CBE-C5 - isolado em 1973 de haxixe libanês	
cannabitriol	9	CBT-C5 - isolado em 1966 do cânhamo japonês, mas a estrutura química completa foi estabelecida 10 anos depois	
Outros tipos não classificados de canabinoides	30	Os primeiros isolados em 1975 (exemplos: desidrocanabifurano DCBF-C5, canabifurano CBF-C5)	

Fonte: Filipiuc *et al.* (2021) e Radwan *et al.* (2021).

Dentre todos, os fitocanabinoides mais abundantes nos extratos da planta são o **Δ -9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9-THC)**, **canabinol (CBN)**, **canabidiol (CBD)** e **Δ -8-tetra-hidrocanabinol (Δ 8-THC)**. O THC é o canabinóide com ação psicoativa euforizante, sendo um composto não cristalino lipofílico, o que lhe facilita a absorção no organismo e maior rapidez de ação, concentrando-se no caudado-putamen, tálamo, amígdala, hipocampo, córtex frontal, parietal e septo. O THC se metaboliza principalmente pelo sistema microsomal hepático, dando origem a diversos metabolitos, alguns com atividade como 11-hidroxi-9-carboxi-THC (Gainza *et al.*, 2003; Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

Figura 11 - Estrutura química dos quatro canabinoides mais abundantes



Fonte: Netzahualcoyotzi-Piedra *et al.* (2019).

Dentre estes, o CBN possui propriedades psicoativas com menos efeitos euforizantes que o Δ⁹-THC, tendo importância em relação na percepção dos estímulos discriminativos, tendo maior afinidade para o receptor CB₂ (periférico), do que o CB₁ (central), explicando sua participação no sistema imune (Carranza, 2012; Gainza, 2003; Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009). O CBD não tem ação psicoativa euforizante, sendo atribuída capacidade neuroprotetora resultante do seu poder antioxidante contra os radicais livres de oxigênio (ROS) produzidos nos neurónios por libertação excessiva de glutamato. Outros estudos referem a sua capacidade anti-inflamatória, sobre o sistema imune e antiepiléptica (Carranza, 2012; Gainza, 2003; Netzahualcoyotzi-Pietra, 2009). E por último o Δ⁸-THC apareceria somente em algumas variedades de plantas da cannabis, com pouca ação psicoativa e um grande poder antiemético (Gainza, 2003).

1.7.4 Canabinoides e Epilepsia

Uma das primeiras indicações do uso dos extratos de cannabis foi para o tratamento da epilepsia, sendo objeto de estudo por pesquisadores brasileiros, utilizando roedores na década de 70 do século 20 (Karniol; Carlini, 1973). O canabidiol tem sido avaliado como antiepiléptico em modelos de convulsão animal há mais de 30 anos, na forma de estudos de efeito terapêutico e sua ação nas formas crônicas da epilepsia. Os canabinoides têm ações complexas sobre a atividade convulsiva podendo exercer efeitos anticonvulsivantes ou pro-convulsivantes.

O uso do canabidiol, nos estratos da cannabis utilizados na terapêutica, apesar de ser milenar, ainda tem lacunas a serem preenchidas e inúmeras respostas a serem dadas, em relação ao seu uso no tratamento das epilepsias farmacorresistentes. As avaliações iniciais feitas pela Academia Americana de Neurologia e pela biblioteca Cochrane em 2014, não mostraram consistência que embasasse o uso racional do ponto de vista clínico. Em revisões feitas no período de 2017 a 2021 foram encontradas evidências clínicas para o uso do CBD como antiepiléptico nas síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Bourneville-Prinz (esclerose tuberosa) (Wajnsztein, 2024).

1.7.5 Sistema endocanabinoide e mecanismos de ação

Inicialmente o sistema endocanabinoide (SEC) foi considerado sendo composto pelos receptores canabinoides, respectivos ligantes endógenos e enzimas de produção, transporte e degradação dos endocanabinoides (Costa, 2011). O sistema endocanabinoide (SEC) é um sistema de sinalização celular presente em todos os vertebrados, atuando na regulação de diversas funções fisiológicas e reconhecido como um relevante sistema neuromodulatório atuando na liberação de neurotransmissores, citocinas nas células da micróglia e plasticidade neuronal, sendo importante para a homeostase do organismo e quando está disfuncional se manifesta com alterações inflamatórias, dores crônicas, doenças neurológicas e psiquiátricas (Costa; Micheli, 2024; Lu; Mackie, 2016). Por ter uma interação complexa na biossíntese, sinalização celular e modulação e ainda atuar com outros mediadores endógenos, este sistema modulatório e de sinalização expandida teve acrescentado o termo "endocanabidioma", que foi cunhado pelo pesquisador canadense Vincenzo Di Marzo, nas duas primeiras décadas do século 21, sendo os seus principais componentes:

- **Endocanabinoides:** São lipídios endógenos que atuam como neurotransmissores, ligando-se aos receptores canabinoides. Os dois endocanabinoides mais bem estudados são a **anandamida** (N-araquidonoiletanolamida - AEA) e o **2-araquidonoilglicerol** (2-AG). Eles são sintetizados "sob demanda" e agem localmente.
- **Receptores Canabinoides:** Os principais receptores canabinoides são o **CB1** e o **CB2**, ambos pertencentes à superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCRs).
 - **CB1:** Predominantemente encontrado no sistema nervoso central (cérebro e medula principalmente nos gânglios da base, hipocampo e

cerebelo e em menor densidade no córtex cerebral), encontrados ainda em terminações nervosas periféricas, estando também presente em tecidos de órgãos como fígado, pulmões, testículos e rins. Está envolvido na regulação do humor, memória, coordenação motora, percepção da dor e apetite.

- **CB2:** Encontrado principalmente nas células do sistema imunológico (células B, células T, macrófagos), no baço e neurônios do sistema nervoso periférico. Desempenha um papel na modulação da resposta imune e inflamatória.

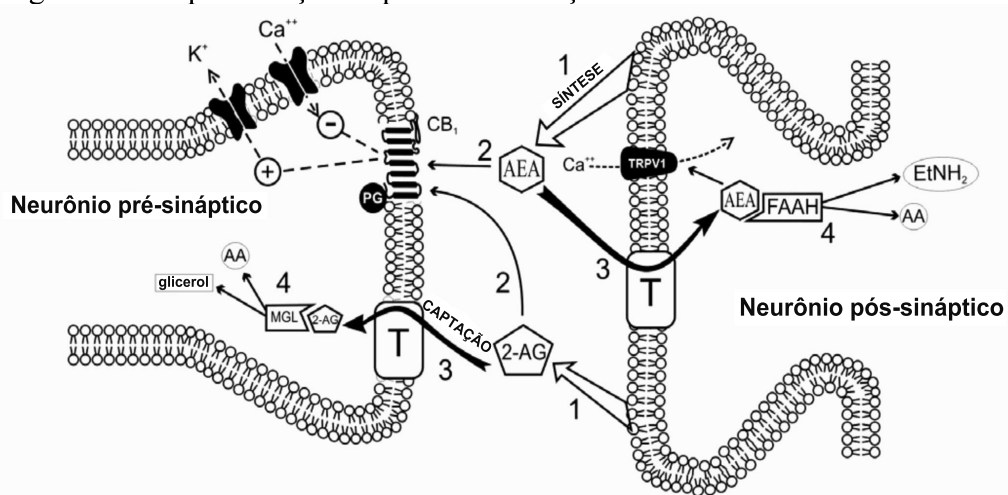
Outros receptores que participam do sistema endocanabinoide são:

- O Receptor **GPR55** acoplado a proteína G, que é codificado pelo gene GPR55 é antagonizado pelo CBD, sendo considerado por alguns pesquisadores como o receptor CB3. Os receptores **GPR18** E **GPR19**, também são acoplados a proteína G, todos conhecidos como “receptores órfãos”. A denominação "órfão" é usada na biologia molecular para descrever receptores cujas funções e ligantes naturais ainda não foram completamente identificados (Costa; Micheli, 2024).
- **TRPV1, receptor de potencial transiente vanilóide tipo I**, localizado nas fibras nervosas sensitivas. Interage com os endocanabinoides na neuromodulação e sinalização da dor. Tem distribuição ampla no SNC, com destaque no córtex cerebral e hipocampo, com expressão aumentada no córtex de modelos animais de crises convulsivas e na epileptogênese de humanos (Martins; Pinto, 2024).
- **Adenosina**, nucleotídeo de distribuição ampla nas células com diversas funções, atuando ligada aos receptores transmembrana específicos produzindo efeitos na modulação da excitabilidade celular, sendo considerada um anticonvulsivante endógeno com efeito agonista nos seus receptores subtipos **A1** e **A2A**. Em situações de estresse fisiológico como as crises convulsivas, tem sua liberação local aumentada, e modula os canais de potássio e cálcio, reduzindo a entrada de cálcio e diminuindo a excitabilidade neuronal e redução de liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato na fenda pré-sináptica. Na membrana celular do neurônio pós-sináptico aumenta a saída de potássio levando a hiperpolarização e diminuindo a excitabilidade neuronal (Martins; Pinto, 2024).

Temos ainda complexos enzimáticos cujas enzimas são responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides, garantindo a regulação precisa da sua atividade:

- **FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase/amida hidrolase de ácidos graxos):** Enzima responsável pela degradação da anandamida.
- **MAGL (Monoacylglycerol Lipase):** hidrolisa o 2-AG.
- **NAPE-PLD (N-acylphosphatidylethanolamine-specific phospholipase D):** Enzima chave na biossíntese da anandamida.
- **DAGL (Diacylglycerol Lipase):** Envolvida na produção de 2-AG. (Costa; Micheli, 2024)

Figura 12 - Representação esquemática da ação do sistema endocanabinoide



Os endocanabinoides são sintetizados e liberados na membrana dos neurônios pós-sinápticos sob demanda e após o influxo de Cálcio (1), ativando os receptores CB_1 (2) inibindo a atividade neural. A anandamida e a 2AG, são removidas da fenda sináptica por recaptação na pré e pós-sinapse (3). Dentro da membrana a Anandamida se acopla a $TRPV1$, tendo ação oposta a ativação do CB_1 , sendo hidrolisada pela FAAH, do mesmo modo a 2AG é hidrolisada pela MAGL (4).

Fonte: Saito, Wotjak e Moreira (2010).

Figura 13 - Esquema completo do sistema endocanabinoide nas sinapses do córtex cerebral

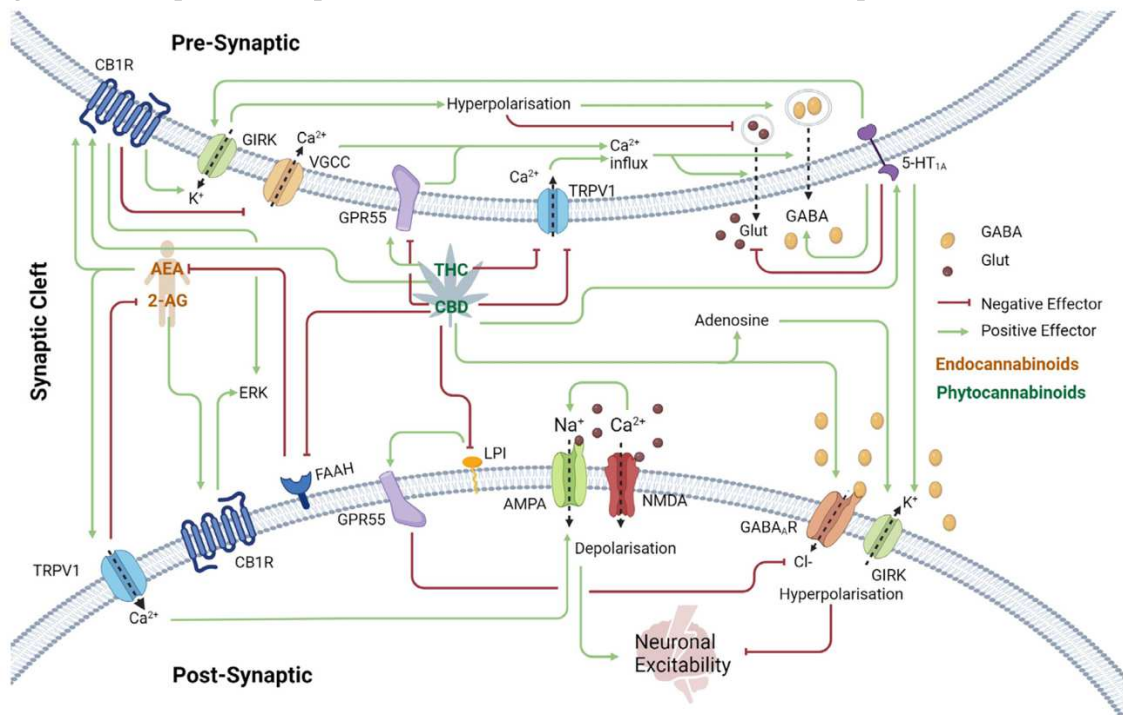


Diagrama esquemático do sistema endocanabinóide nas sinapses do córtex cerebral. Os endocanabinoides endógenos AEA e 2-AG atuam como neurotransmissores retrógrados que ativam o CB1R. A ativação pré-sináptica de CB1R leva à abertura do canal GPCR, promovendo o efluxo de K⁺, hiperpolarizando a membrana pré-sináptica e reduzindo a excitabilidade neuronal, impedindo simultaneamente a liberação do neurotransmissor excitatório glutamato e promovendo a liberação do neurotransmissor inibitório GABA. A ativação do CB1R também inibe alguns VGCCs, reduzindo o influxo de Ca²⁺. Como o Ca²⁺ é necessário para a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, isso resulta em um efeito inibitório geral na transmissão sináptica. Os receptores 5-HT_{1A} também ativam os GPCRs e inibem a resposta do VGCC à estimulação pelo CBD, reduzindo também a excitabilidade neuronal. Além disso, o 5-HT_{1A} modula a liberação de vesículas pré-sinápticas inibindo a via da adenilil ciclase, amortecendo ainda mais a transmissão neuronal. O TRPV1, um canal catiônico não seletivo, é ativado pelos endocanabinoides AEA, CBD e THC. No entanto, a exposição prolongada a fitocanabinoides derivados de plantas dessensibiliza o TRPV1, impedindo a ativação por ligantes endógenos. Nas regiões pré e pós-sinápticas, o TRPV1 aumenta a excitabilidade neuronal por meio do influxo de Ca²⁺ e da despolarização da membrana neuronal. Portanto, o CBD tem um efeito inibitório geral na transmissão sináptica. AMPA-R são canais iônicos responsáveis pela maioria da neurotransmissão excitatória rápida no cérebro. A ligação do glutamato ao AMPA-R na membrana pós-sináptica leva ao influxo e despolarização de Na⁺. O CBD inibe a FAAH, a enzima responsável pela quebra do AEA, levando ao acúmulo de AEA na fenda sináptica e aumentando seus efeitos inibitórios. Além disso, o CBD interage com o sistema de adenosina impedindo a recaptação de adenosina, o que aumenta a inibição neuronal por meio da ativação de GPCR e inibição das vias VGCC e adenilil ciclase. GABAAR é o principal alvo do GABA. Como um canal de Cl⁻, sua ativação pelo GABA resulta em hiperpolarização da membrana pós-sináptica, inibindo a excitabilidade neuronal. Por outro lado, o neurotransmissor excitatório glutamato se liga ao NMDA-R, despolarizando a membrana pós-sináptica e aumentando a excitabilidade neuronal. Abreviaturas: Receptores; CB1R (Receptor Canabinóide 1), GPCR (potássio retificador interno acoplado à proteína G), VGCC (Canal de Cálcio Dependente de Voltagem), TRPV1 (potencial receptor transitório do canal catiônico subfamília V membro 1), GPR55 (receptor acoplado à proteína G 55), AMPA-R (receptor do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), NMDA-R (receptor N-metil-D-aspartato), GABAAR (receptor A do ácido γ-aminobutírico), FAAH (hidrolase amida de ácido graxo), 5-HT_{1A} (receptor 5-hidroxitriptamina 1A), endocanabinoides; AEA (Anandamida), 2-AG (2-Araquidonoilglicerol), Fitocanabinoides; THC (Δ⁹-tetrahydrocannabinol), CBD (Canabidiol), Neurotransmissores; GABA (ácido γ-aminobutírico), Glu (glutamato). Fonte: Massey *et al.* (2024).

Quadro 2 - Principais fitocanabinoides e seus receptores

Fitocanabinoide	Local de ação	Receptores envolvidos	Mecanismo de ação	Aplicação terapêutica
THC (tetrahydrocannabinol)	(SNC)	CB1, CB2	Agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, modulando neurotransmissores como dopamina e glutamato	Analgésico, antiemético, estimulante de apetite, antiespasmódico
CBD (canabidiol)	SNC,SNP, Sistema Imune, visceras	TRPV1, 5-HT1A (não atua diretamente nos CB1 e CB2)	Modula receptores TRPV1 e 5-HT1A, reduzindo inflamação e excitabilidade neuronal	Anticonvulsivante, ansiolítico, anti-inflamatório, neuroprotetor
CBG (cannabigerol)	SNC, Sistema Digestivo	CB1, CB2, TRPV1	Atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, além de interagir com TRPV1 para efeitos anti-inflamatórios	Antibacteriano, anti-inflamatório, possível neuroprotetor
CBC (cannabicromeno)	SNC	CB2, TRPV1	Estimula a neurogênese ao ativar receptores CB2 e TRPV1	Antidepressivo, anti-inflamatório, neurogênico
THCV (tetrahydrocannabivarina)	SNC	CB1, CB2 (atua como antagonista do CB1 em doses baixas)	Antagonista do CB1 em doses baixas, modulando metabolismo energético e apetite	Supressor de apetite, possível antidiabético, neuroprotetor
CBN (cannabinol)	SNC, Sistema Imune	CB2 (principalmente)	Atua como agonista fraco do CB2, promovendo efeitos sedativos e anti-inflamatórios	Sedativo, neuroprotetor, anti-inflamatório, possível regulador do sono

Fonte: Araújo, Almeida e Araújo (2023), Radwan (2021) e Saito, Wotjak e Moreira (2010).

A localização de receptores CB1 no SNC ainda explicariam seus efeitos sobre a atividade motora e memória, sendo a anandamida seu principal ligante endógeno. O receptor CB2 parece estar ligado a funções do sistema imune com efeito supressor e seu principal ligante endógeno é o 2AG.

Entre os neurotransmissores que interagem com os canabinoides se destaca a dopamina com ação dos canabinoides sobre os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos que participam no sistema de recompensa cerebral e no desenvolvimento de comportamentos de adição química. Atuam ainda no sistema dos neurônios dopaminérgicos nigroestriais e tuberoinfundibulares modulando a inibição motora e ainda alterações na secreção de hormônios adenohipofisários.

Quadro 3 - Interação dos fitocanabinoides com a Dopamina

Canabinoide	Efeito	Sítios de Ação	Efeito
THC (tetrahydrocannabinol)	Modula a liberação de dopamina	ATV (Área Tegmental Ventral), NAc (Núcleo Accumbens), Córtex Pré-Frontal	Euforia, reforço da recompensa, possível dependência
CBD (canabidiol)	Regula indiretamente a dopamina via 5-HT1A e TRPV1	ATV, Hipocampo, Córtex Pré-Frontal	Efeito ansiolítico, neuroprotetor, estabilizador do humor
CBG (cannabigerol)	Possível modulação dopaminérgica via CB1 e CB2	ATV, Estriado, Hipotálamo	Potencial neuroprotetor, possível efeito antidepressivo
CBC (cannabicromeno)	Estimula a neurogênese e pode influenciar a dopamina	Hipocampo, Córtex Pré-Frontal	Antidepressivo, neurogênico
THCV (tetrahydrocannabivarina)	Atua como antagonista do CB1, reduzindo a liberação de dopamina	ATV, NAc, Hipotálamo	Supressor de apetite, possível antipsicótico
CBN (cannabinol)	Modula CB2, podendo influenciar vias dopaminérgicas	ATV, Hipocampo	Sedativo, neuroprotetor

ATV (Área Tegmental Ventral), NAc (Núcleo Accumbens), Córtex Pré-Frontal.

Fonte: Costa *et al.* (2011).

Quadro 4 - Atuação dos fitocanabinoides no sistema neuroendócrino

Fitocanabinoide	Interação com o Sistema Neuroendócrino	Hormônios Afetados	Efeito
THC (tetrahydrocannabinol)	Modula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)	Cortisol, Prolactina	Pode aumentar o estresse fisiológico e alterar a resposta ao estresse
CBD (canabidiol)	Regula a liberação de cortisol e influencia a melatonina	Cortisol, Melatonina	Efeito ansiolítico, melhora do sono e neuroproteção
CBG (cannabigerol)	Possível influência sobre receptores hormonais	Testosterona, Cortisol	Potencial efeito anti-inflamatório e neuroprotetor
CBC (cannabicromeno)	Estimula a neurogênese e pode modular hormônios do humor	Serotonina, Dopamina	Antidepressivo, neurogênico
THCV (tetrahydrocannabivarina)	Atua como modulador do metabolismo energético	Leptina, Grelina	Supressor de apetite, possível regulador do metabolismo
CBN (cannabinol)	Modula o ciclo do sono e a resposta inflamatória	Melatonina, Cortisol	Sedativo, neuroprotetor

Fonte: Hillard (2015).

Quadro 5 - Ação dos fitocanabinoides com o gaba e glutamato

Fitocanabinoide	Interação com GABA	Interação com Glutamato	Efeito
THC (tetrahidrocanabinol)	Modula a liberação de GABA via CB1, reduzindo a inibição neuronal	Inibe a liberação de glutamato via CB1	Efeito psicoativo, alteração da percepção sensorial
CBD (canabidiol)	Potencializa a ação do GABA via GABA-A	Modula a liberação de glutamato, reduzindo excitotoxicidade	Efeito ansiolítico, neuroprotetor
CBG (cannabigerol)	Possível modulação do GABA via CB1 e CB2	Inibe a liberação excessiva de glutamato	Potencial neuroprotetor, efeito relaxante
CBC (cannabicromeno)	Estimula a neurogênese e pode influenciar a ação do GABA	Modula a excitabilidade neuronal via CB2	Antidepressivo, neurogênico
THCV (tetrahidrocanabivarina)	Atua como antagonista do CB1, reduzindo a liberação de GABA	Modula a liberação de glutamato, podendo ter efeito estimulante	Supressor de apetite, possível antipsicótico
CBN (canabinol)	Modula CB2, podendo influenciar a ação do GABA	Reduz a excitabilidade neuronal via CB2	Sedativo, neuroprotetor

Fonte: Araújo, Almeida e Araújo (2023).

Em síntese os canabinoides inibem no nível pré-sináptico a liberação de glutamato e parecem estar relacionados com a participação glutamérgica na regulação dos processos de memória no hipocampo. Também se descrevem interações GABA-canabinoides com aumento da ação GABAérgica em relação ao controle motor, memória e regulação neuroendócrina, sendo ainda relatado que a ativação dos receptores pré-sinápticos CB1 nos neurônios glutamatergicos parece exercer efeito neuroprotetor (Costa; Micheli, 2024).

1.7.6 Funcionamento do sistema endocanabinoide (SEC)

O SEC funciona como um sistema de neuromodulação retrógrada. Quando um neurônio pós-sináptico é excessivamente estimulado, ele libera endocanabinoides que viajam para a célula pré-sináptica, ligando-se aos receptores canabinoides. Essa ligação inibe a liberação de neurotransmissores, regulando a atividade sináptica e ajudando a manter a homeostase. Foi demonstrado que os receptores canabinoides acoplados à proteína G (receptores CB1 e CB2) regulam a excitabilidade neuronal e são moderadores dos efeitos anticonvulsivantes agudos dos canabinoides em modelos animais clássicos para o estudo da epilepsia (Di Maio; Cannon; Greenamyre, 2015), porém os mecanismos responsáveis por esta estabilidade neuronal proporcionada pelo CBD não estão totalmente compreendidos, sendo o CBD considerado uma droga “multialvo”, que interage com diversos outros receptores e sistemas biológicos, com implicações na regulação da excitabilidade neuronal. O CBD afeta os

receptores acoplados à Proteína G, especificamente os receptores canabinoides CB1 e CB2, os Receptores Acoplados à Proteína G 5 e 18 e os receptores opióides μ , δ e κ , de modo sinérgico modulando a liberação de neurotransmissores (Cichewicz, 2004). Além disso, descobriu-se que o CBD interage com os receptores vanilóide e GABAA, sendo do tipo canais de sódio dependentes de tensão. Existe ainda a peculiaridade de que mecanismo primário de ação pode variar entre os modelos experimentais utilizados, com efeitos antagônicos em diversos alvos e efeitos imprevisíveis (Senn; Cannazza; Biagini, 2020).

1.7.7 Modelos experimentais em animais

No estudo da epilepsia o modelo experimental de crises induzidas se mostra uma ferramenta importante na compreensão da fisiopatologia da doença. Em 1983, Turski e colaboradores desenvolveram um modelo para estudar a epilepsia do lobo temporal (ELT) em roedores (Turski *et al.*, 1983). Nesse modelo a pilocarpina administrada sistemicamente pela via intraperitoneal, em doses acima de 300 mg/Kg (única ou fragmentada), são capazes de induzir *status epilepticus* (SE) com evolução para cronificação da epilepsia induzida, proporcionando um modelo experimental para o estudo da epilepsia em ratos semelhante a esclerose mesial temporal de humanos (EMT) (Guarnieri, 2013).

A indução da epilepsia no modelo da pilocarpina pela via sistêmica (intraperitoneal e oral) ou local na forma de injeção intracerebral por estereotaxia (Ferry; Gervasoni; Vogt, 2014) em ratos e camundongos, provoca crises convulsivas de padrão límbico se apresentando clinicamente na forma de um “status epilepticus”, sendo um dos mais utilizados dentre os vários modelos de indução experimental da epilepsia, aproveitando principalmente na via intraperitoneal (Di Maio; Cannon; Greenamyre, 2015; Yacubian, 2014). Após a indução aguda ocorre uma fase de acalmia ou latência, ou seja, uma fase livre de crises que dura em torno de 3 a 14 dias, após este período os animais evoluem para uma forma crônica de crises recorrentes e espontâneas, sendo um equivalente epileptogênico à convulsão febril humana, com reorganização neuronal muito semelhante a epilepsia do lobo temporal (Lian; Stringer, 2004; Mello *et al.*, 1986; Queiroz *et al.*, 2002; Turski *et al.*, 1983).

Os testes já consagrados pela literatura ou clássicos, como os testes de convulsões induzidas por meio farmacológico ou eletrochoque máximo, que se baseiam no efeito anticonvulsivante do tipo tudo ou nada, estabelecem a correlação da atividade clínica de um FAE e sua eficácia no controle das crises. Na pesquisa clínica os fundamentos éticos impedem claramente a testagem inicial de cirurgias para epilepsia e novos FAE nos pacientes epiléticos,

por motivos óbvios que os perigos inerentes representariam, daí a necessidade de uma seleção criteriosa e ensaios biológicos pré-clínicos. O fato de podermos estudar previamente em modelos animais consagrados pela literatura, as síndromes epiléticas e seu tratamento, nos fornecem uma ferramenta importante de pesquisa e desenvolvimento de novas opções terapêuticas, com segurança e mimetizando o fenômeno natural (Quintans-Junior *et al.*, 2007, Yacubian, 2014).

A triagem com testes pré-clínicos sempre será fundamental para o aparecimento de novos meios de tratamento e avaliação dos fármacos, sendo o potencial anticonvulsivante testado em desenhos experimentais nos laboratórios por meio de inúmeras técnicas desenvolvidas tais como o teste de indução do pentilenotetrazol (PTZ), eletrochoque máximo (ECM), abrasamento químico cortical, e uso de compostos como o ácido caínico e a pilocarpina, em diversas vias de administração, sendo as mais utilizadas as vias oral, intraperitoneal e por estereotaxia (Ferry; Gervasoni; Vogt, 2014).

Sendo assim, diante destas situações de refratariedade, no estudo da epilepsia os modelos em animais continuam ativos, sendo desenvolvidos para a observação tanto de drogas antigas utilizadas por novas vias de administração, como para o desenvolvimento de novas drogas, se tornam relevantes como forma de estratégia à refratariedade terapêutica apresentada por certos grupos de pacientes, uma vez que apesar de novas drogas disponíveis para uso clínico o grupo que apresenta farmacoresistência (30% dos pacientes), continua inalterado (Johannsen *et al.* 1995; Loscher, 2002; Loscher; Schmidt, 2002).

No presente estudo foi feita a indução química de crises agudas pelo modelo da pilocarpina que simula características fenomenológicas da epilepsia humana do lobo temporal (González-Darder *et al.*, 1991; Gonzalez-Darder; Garcia-Teno, 1995; Turski *et al.*, 1983), comparando os efeitos protetores nas crises agudas induzidas pela pilocarpina pelos fármacos consagrados e já em uso como o **fenobarbital** e o **midazolan** com fitocanabinoides de grau farmacêutico: **Canabidiol 6.000 mg, 0% THC**, concentração:100mg/ml, **Canabidiol 4.000mg/canabigerol 2.000mg, 0%THC** concentração:100mg/ml, **Canabidiol 4.000mg/canabigerol 2.000mg/tetrahidrocanabinol 0,3%**, concentração: 100 mg/ml, **Canabinol 20mg/ml/Canabicromeno 10mg/ml/Canabigerol 3mg/ml, 0%THC: 33 mg/ml**, **Canabidiol (1000mg) / canabigerol (500mg) /Canabicromeno (500mg),0%THC: 66,6 mg/ml**, aplicados pela via intraperitoneal.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar os efeitos inibidores (anticonvulsivantes) de fitocanabinoides de grau farmacêutico nas crises agudas induzidas pelo modelo da pilocarpina, comparados com fármacos antiepiléticos indicados para o tratamento de crises convulsivas.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar os efeitos anticonvulsivantes dos fitocanabinoides estudados, nas crises agudas induzidas pela pilocarpina.
- Avaliar o efeito comportamental produzido pela administração dos fitocanabinoides e da pilocarpina, utilizando a escala de Racine.
- Avaliar as alterações colinérgicas induzidas pela administração de fitocanabinoides e pela pilocarpina intraperitoneal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo experimental seguiu as normas do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica (CONCEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Universidade Federal de Juiz de Fora em 15 de dezembro de 2021 na CEUA/UFJF – n°. 023/2021, de acordo com as Resoluções Normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA, RN nº 51/2021, 52/2023).

O estudo experimental foi realizado no Biotério de Experimentação de roedores do Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora, cadastrado no novo CIUCA, e credenciado com o número CIAEP (Credenciamento Institucional para Atividades com Animais para Ensino ou Pesquisa) 02.0048.2019.

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados 70 ratos (*Rattus norvegicus*, Berkenhout, 1769) da linhagem Wistar, machos, adultos, com idade entre 5,3 meses e 15,5 meses, com peso entre 322,3 e 502g, procedentes do Biotério de Produção de Roedores (CBR/UFJF). O N amostral foi calculado conforme protocolo utilizado por Quintans Junior e Mello (2007) para estudo de crises epilépticas experimentais, induzidas em ratos e nas referências dos cálculos da equação de recursos (Arifin; Zahiruddin, 2017; Charan; Kantharia, 2013).

Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno (49'34'16 cm), forrada com maravalha não esterilizada, dotadas de cocho aramado para disposição de ração do tipo peletizada e bebedouro com água filtrada do tipo mamadeira de garrafa de polipropileno. As gaiolas foram mantidas em estantes climatizadas ALESCO® (Brasil), em alojamentos climatizados com temperatura controlada de $22\pm 2^{\circ}$ C. umidade de 40 a 80%, e dispositivos para manter a iluminação com ciclo de claro/escuro de 12 horas. Foram escolhidos da colônia de modo aleatório, em 7 grupos de 10 animais. A proporção mínima de animais por gaiola foi de um indivíduo e a máxima de cinco. Durante a fase de observação dos procedimentos experimentais, os animais foram mantidos em gaiolas individuais, munidas com recursos de enriquecimento ambiental.

Durante a experimentação, os animais tiveram livre acesso à água e à ração peletizada, seguindo o manejo padronizado no Biotério do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF.

3.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram subdivididos em sete grupos experimentais de 10 animais, que foram submetidos à indução de crises convulsivas com modelo farmacológico da pilocarpina (PILO), um agonista colinérgico muscarínico que tem a propriedade de induzir convulsões agudas, levando a estado de mal epiléptico.

3.2.1 Indução do Status Epilepticus (SE) pela pilocarpina

Foi feita com a injeção previa intraperitoneal de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg intraperitoneal 30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%, formulação magistral), via intraperitoneal, sendo esta sequência necessária para se evitar os efeitos periféricos da última. No modelo de indução utilizado, o *Status Epilepticus* se desenvolve, aproximadamente, 30 minutos depois da injeção, apresentando-se como crises tônico-clônico generalizadas, com duração de horas com grande perda de animais devido ao óbito (Turski *et al.*, 1983). Após um período de latência de 7 a 15 dias, os animais que sobrevivem, passam a apresentar crises convulsivas crônicas, devido às alterações anatômicas e neuroquímicas induzidas, com cronificação do quadro semelhante à epilepsia do lobo temporal (ELT) em humanos (Freitas *et al.*, 2003).

Durante todo o período de indução e observação das crises, os animais foram acompanhados por 90 minutos, verificando se apresentavam crises convulsivas e evoluíam para estado de mal epiléptico (SE), que corresponde a graduação 5 na escala de Racine (1972).

A escala de Racine é uma das ferramentas mais utilizadas para aferir a intensidade das crises nos modelos experimentais em roedores, com cinco estágios de apresentação clínica e é baseada no repertório comportamental que os animais apresentam durante as crises sendo que, quando presentes e continuadas por mais de 15 minutos, indicavam o momento de interrupção do experimento e realização da eutanásia para finalização humanitária (Lüttjohann; Fabene; Van Luijtelaaar, 2009). Nesta etapa foi utilizada a cetamina na dose 500mg/kg associada à xilazina 50mg/kg intraperitoneal, evitando sofrimento desnecessário ao animal (AVMA, 2020; Cleiton, 2020), de acordo com score de Racine (1972).

Quadro 6 - Escala de Racine

Grau	Alteração comportamental
1	Movimentos orofaciais
2	Abalos de cabeça.
3	Clônus de membros anteriores
4	Elevação /extensão do dorso
5	Elevação com extensão do dorso seguida de queda. Uma convulsão motora completa, com perda do controle postural, e abalos clônicos será referida como uma convulsão motora de Classe 5.

Fonte: Racine (1972).

3.2.2 Avaliação do efeito anticonvulsivante do midazolan e os fitocanabinoides

3.2.2.1 Fármacos usados

Procuramos observar se houve o efeito inibidor sobre as crises convulsivas agudas, induzidas em ratos pela pilocarpina, realizando a comparação entre fármacos de comprovado efeito anticonvulsivante como o midazolan e o fenobarbital, com os extratos de fitocanabinóides de grau farmacêutico. Que são medicamentos fitoterápicos que cumprem integralmente os requisitos sanitários e técnicos que garantem sua qualidade, segurança e eficácia para o uso humano, de acordo com as RDCs da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº16/2014 e 301/2019.

3.2.2.2 Administração dos fármacos de controle pela via intraperitoneal (IP)

Foram usadas as seguintes drogas como controles das crises agudas e do *status epilepticus*:

I. Midazolan:

Solução injetável 5 mg/ml (ampola de 10ml) (União Química, Brasil) na dose de 10mg/kg, diluído em ABD, seguida da administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg, 30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%, manipulação magistral).

II. Fenobarbital:

Fenobarbital sódico, solução injetável 100 mg/ml Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. - 5 mg/ml (ampola de 10ml) 25mg/kg, diluído em ABD, seguida da

administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg, 30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%).

Fitocanabinoides testados, observando efeito protetor, administrados por via intraperitoneal:

III. Canabidiol 6.000 mg, 0% THC, (HealthMeds, USA), **concentração: 100 mg/ml na dose 200mg/kg** (Levada *et al.*, 2024) seguida da administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg, 1:30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%). Solução oleosa TCM

IV. Canabidiol 4.000mg/canabigerol 2.000 mg, 0%THC (HealthMeds, USA) **concentração: 100 mg/ml**), **dose 200mg/kg**, (Levada *et al.*, 2024), seguida da administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg, 1:30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%). Solução oleosa TCM

V. Canabidiol 4.000mg/canabigerol 2.000mg/tetrahidrocanabinol 0,3% (HealthMeds, USA), **concentração: 100 mg/ml, dose 200mg/kg** (Levada *et al.*, 2024), seguida da administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg intraperitoneal, 1:30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%). Solução oleosa TCM

VI. Canabinol 20mg/ml/Canabicromeno 10mg/mL/Canabigerol 3mg/mL, 0%THC (HealthMeds, USA), **concentração: 33 mg/ml, dose 200mg/kg**, (Levada *et al.*, 2024) seguida da administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg, 1:30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%). Solução oleosa TCM

VII. Canabidiol (1000mg) / canabigerol (500mg) /Canabicromeno (500mg) **concentração: 66,6 mg/ml, 0%THC** (Golden CBD Nanotech, USA), apresentação em nanopartículas, **dose 200mg/kg** (Levada *et al.*, 2024), seguida da administração de metil brometo de escopolamina (União Química, ampolas 20mg/ 1ml) – 1mg/kg, 1:30 minutos antes da injeção de 330mg/kg de pilocarpina (solução a 8%). Solução oleosa TCM

Técnica da aplicação dos fármacos

Os procedimentos de administração dos fármacos foram conduzidos em condições de assepsia, em salas do laboratório de procedimentos do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de fora - Minas Gerais.

Foram feitas injeções pela via intraperitoneal com auxílio do pessoal técnico do CBR-UFJF, sendo verificada a competência para o experimento por meio de treinamento e certificação dos recursos humanos com treinamento prévio da técnica e avaliação do veterinário responsável.

As injeções visando o mínimo de trauma tecidual e desconforto, utilizaram agulhas do tipo Huber-Smith, com calibres 22G, devido a densidade do veículo oleoso dos fitocanabinoides oferecerem resistência a injeção em calibres menores, e com ponta sem bisele cortante e com uma cânula limitando a entrada excessiva da agulha na cavidade peritoneal, evitando o trauma visceral. Foram utilizadas seringas de vidro que se mostraram mais adequadas aos veículos aplicados, que reagem com o plástico e a tinta da marcação levando a perda da precisão do volume injetado. Procurou-se usar o menor volume da solução, respeitando os preceitos éticos de experimentação animal, com uso ainda de medicação pré-anestésica e anestesia para eutanásia se necessário em caso de SE por mais de 15 minutos e utilizada analgesia pós-procedimento, se necessária (Neves; Mancini Filho; Menezes, 2013; Rivera, 2002; UFRGS, 2016), postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (1991).

3.2.3 Observação Clínica

A partir da indução da epilepsia experimental provocando o *Status Epilepticus*, foram observados e registrados, fotograficamente e em vídeo, os seguintes parâmetros:

- Presença de crises convulsivas, quando presente, foram anotadas sua quantidade e classificando o tipo (convulsão tônico-clônico, clônico, atonia e outras conforme sua graduação).

Após a administração dos fármacos os animais foram observados por 90 minutos com os parâmetros:

Observação comportamental: foi utilizada a escala de Racine (Racine, 1972), para graduar o tipo de crise apresentada. A escala é graduada nos seguintes estágios ou classes: (1) Movimentos orofaciais. (2) Movimentos de aceno com a cabeça. (3) Clônus de membros anteriores. (4) Extensão com elevação do dorso. (5) Extensão com elevação do dorso e queda

com abalos tônico-clônico. Uma convulsão motora completa, com perda de controle postural, é considerada como uma convulsão motora de Classe 5.

Também foram observados:

- *Wet Dog Shakes* – WDS, (Rondouin et al, 1987), "sacudida de cachorro molhado", é uma resposta comportamental observada em roedores após a administração de pilocarpina. Esse comportamento é um dos sinais de epilepsia induzida. A superestimulação causa uma excitação neuronal excessiva, levando a uma série de comportamentos convulsivos que se assemelham a crises epiléticas em humanos. O comportamento WDS se manifesta como uma sacudida rápida e vigorosa do corpo inteiro do animal, como se ele estivesse tentando se secar depois de ter sido molhado. Essa sacudida é repetitiva e pode ocorrer várias vezes em curtos intervalos de tempo. Ele geralmente aparece na fase inicial das crises, antes que as convulsões mais intensas, como as crises clônicas e tônico-clônicas, se manifestem.
- Período de latência do aparecimento das primeiras crises.
- Tempo de evolução do status epilepticus (SE), do início da crise até o Status Epilepticus e sua interrupção com finalização humanitária.
- Número de crises estadiadas e quais evoluíram para estado de mal epilético e que foram submetidos a interrupção humanitária, com eutanásia do animal sob anestesia por injeção intraperitoneal de Xilazina e Cetamina.

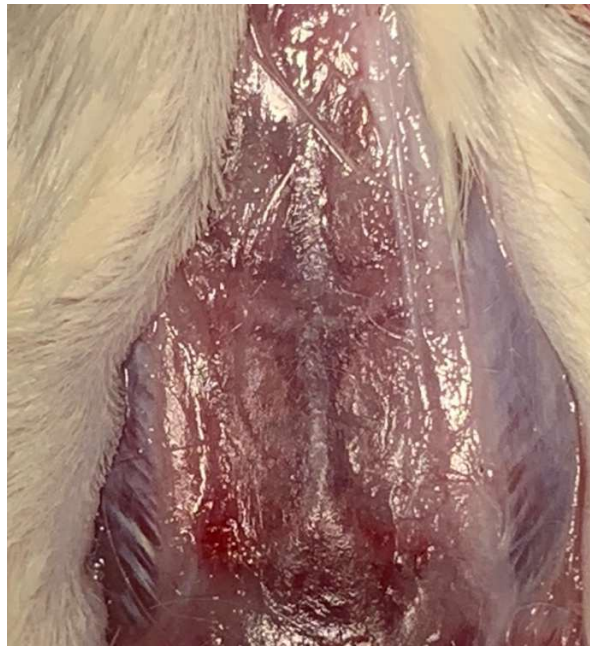
Nos casos em que se observou o efeito inibidor dos fitocanabinoides, ou seja, quando não ocorreu a presença das crises ou seu início graduado em Racine classes 1 a 3, com alterações comportamentais, não evoluindo para SE (Racine classe 5), considerou-se que não ocorreu a ação anticonvulsivante, sendo aceito como tendo efeito os fármacos testados. Os animais foram eutanasiados ao final do experimento, com coleta dos cérebros para realização de avaliação de possíveis alterações patológicas ou anatômicas macroscópicas, com inspeção sob microscopia com lupa 3,5 X (Designs for Vision®, 4000 Veterans Memorial Hwy, Bohemia, NY 11716, Estados Unidos).

Todos os animais ao término do experimento foram eutanasiados e os cérebros avaliados macroscopicamente após craniotomia com a técnica por nós modificada, sem necessidade de decapitação. O procedimento se iniciou por meio de uma incisão linear que começava na região interorbitária se estendendo até o forame magno, em seguida com uma espátula o couro cabeludo era descolado e afastado, com colocação de afastadores autoestáticos

e o pericrânio rebatido lateralmente expondo a calota craniana, permitindo a identificação das suturas de referência para acessos ao cérebro dos ratos. A craniectomia para retirada do cérebro foi modificada, sendo realizada sem a necessidade de decapitação, realizando a abertura da calvaria com uma tesoura de Spencer de 15cm, que era introduzida na borda do forame magno e em seguida cortava os ossos do crânio nas bordas laterais sem danificar o tecido cerebral, apesar de invariavelmente romper os seios venosos. Em seguida com uma espátula, o cérebro era descolado de sua base suavemente e retirado, deixando a mostra os nervos cranianos visíveis na base do crânio. A retirada dos encéfalos procurou identificar alterações morfológicas macroscópica agudas e inspecionadas com lupa cirúrgica de aumento de 3,5 X, buscando identificar áreas hemorrágicas visíveis no córtex cerebral que poderiam ter sido causadas pelas crises, porém não se encontraram alterações patológicas entre os animais de todos os grupos.

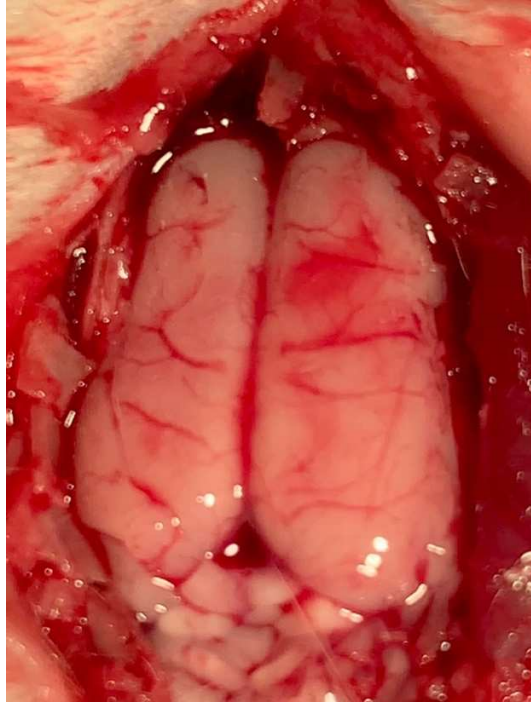
Após a avaliação os cérebros foram pesados e fixados em formol a 4%.

Figura 14 - Area da calota craniana antes da craniotomia



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 15 - Cérebro de rato exposto por craniotomia após eutanásia, antes de ser retirado do crânio do rato. Nota-se sangramento por ruptura dos seios venosos de drenagem sem sinais de hemorragia no córtex



Fonte: Acervo pessoal.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DOS DADOS

4.1.1 Estatísticas Descritivas

As estatísticas descritivas foram calculadas aferindo a distribuição das frequências e distribuição de frequências cruzadas para as variáveis qualitativas (categóricas) e média, desvio, mínimo, máximo, mediana e moda para as variáveis quantitativas (métricas), dos seguintes parâmetros dos grupos amostrais: idade (dias de vida), peso corporal (gramas), peso do cérebro (gramas). Além disso, os parâmetros comportamentais como sedação, escala de Racine e sinais colinérgicos também foram analisados, juntamente como o tempo da latência de início das crises e o efeito protetor das drogas testadas, presente ou não, foram comparados com o midazolam.

Tabela 1 - Características morfométricas e idade dos grupos amostrais com as estatísticas descritivas

Grupos de fármacos estudados	Idade (dias)			Peso corporal (G)			Peso do cérebro (G)		
	Média	Desvio	N	Média	Desvio	N	Média	Desvio	N
I.Midazolam	163,4	9,6	10	345,0	15,4	10	1,8	,2	10
II. Fenobarbital	253,5	4,7	10	347,4	24,2	10	1,7	,2	10
III.Canabidiol	304,5	10,0	10	372,0	21,2	10	1,8	,1	10
IV.Canabidiol +Canabigerol	301,0	1,1	10	389,6	15,7	10	1,8	,1	10
V.Canabidiol+ Canabigerol+THC	300,7	15,5	10	401,8	53,0	10	1,9	,1	10
VI.Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	272,5	29,0	10	368,2	32,6	10	1,8	,1	10
VII.Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno nanopartículas em solução aquosa	196,5	6,9	10	359,7	20,6	10	1,8	,1	10
Total	256,0	53,8	70	369,1	33,8	70	1,8	,1	70

Fonte: dados da pesquisa.

- **Análise das variáveis morfométricas:**

Idade (dias):

- Os animais dos grupos III (Cannabidiol) e IV (Cannabidiol + Cannabigerol) apresentaram as maiores médias de idade (304,5 e 301,0 dias, respectivamente), indicando que os indivíduos desses grupos foram os machos adultos mais velhos.

- Os animais do grupo VII (Nanopartículas em solução aquosa) tiveram a menor média de idade (196,5 dias), sendo o grupo de machos mais jovens.
- A maior variação na idade é no que se refere ao desvio padrão foi observada no grupo VI (SD = 29,0 dias), indicando maior dispersão em relação à média.

Peso Corporal (gramas):

- Os animais do grupo V (Cannabidiol + Cannabigerol + THC) possuíam a maior média de peso corporal (401,9 g), enquanto o grupo VII apresentou uma média menor (359,7 g).
- O desvio padrão (SD) em relação ao peso corporal foi maior no grupo VI (32,6 g), sugerindo variações de peso dentro do grupo.

Peso do Cérebro (gramas):

- Independentemente da idade em dias e do peso corporal, o peso dos cérebros dos ratos não teve uma variação considerável entre os grupos.
- A média do peso cerebral foi praticamente uniforme entre os grupos, variando entre 1,8 g e 1,9g (média 1,8g, desvio padrão $\pm 0,1$), indicando pouca diferença nos pesos cerebrais dos ratos Wistar adultos. Em comparação com o peso dos cérebros coletado em machos adultos da colônia do CBR/UFJF por Peters e Guerra (1996), que foi 1,4g (desvio padrão $\pm 0,08$ g), houve um aumento percentual no peso do cérebro dos ratos Wistar de aproximadamente 28,75% de 1996 a 2024.
- A maior variação do desvio padrão (SD = 0,2 g) foi observada no grupo II (Fenobarbital), embora seja ainda muito pequena em comparação com as outras variáveis, sendo este grupo ao final, descartado da análise comparativa, com os demais fitocanabinoides, deixando como droga padrão de controle o midazolan.

4.2 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

Tabela 2 - Alterações comportamentais vistas nos grupos amostrais conforme a escala de N-Racine

	Escala de Racine	
	Casos	%
Não classificados	13	18,6%
Movimentos orofaciais	18	25,7%
Abalos de cabeça	8	11,4%
Clônus de membros anteriores	5	7,1%
Elevação/extensão do dorso	1	1,4%
Elevação com extensão do dorso seguida de queda	25	35,7%
Total	70	100,0%

Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 7 - Escala de Racine – avaliação por grupos

Grupo	Associação com Tipo de Crise (Escala de Racine)
Midazolan	Movimentos orofaciais (menos severo)
Canabidiol	Sem padrão forte, mas 60% dos casos atingiram estágio severo
Canabidiol + Canabigerol	Associado a abalos de cabeça (indicando ativação do SNC)
Canabidiol + Canabigerol + THC	Associado a clônus de membros anteriores (nível intermediário)
Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol	Associado a elevação/extensão do dorso (estágio avançado)
Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquoso	Associado a elevação com queda (estágio mais severo)

Fonte: dados da pesquisa.

A Escala de Racine classifica as crises em diferentes graus de severidade. A análise de correspondência mostrou associações entre grupos e manifestações específicas:

- O **Midazolan (Grupo I)** foi o único que mostrou crises leves (movimentos orofaciais).
- O **Canabidiol isolado (Grupo III)**, não teve um padrão específico, mas muitos animais atingiram crises severas.
- **Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquosas (Grupo VII)** teve os piores resultados, com crises de **estágio máximo da Escala de**

Racine (Elevação com extensão do dorso seguida de queda e abalos – estágio 5 = convulsão).

4.2.1 Distribuição dos padrões comportamentais

1. **Casos não classificados:** Representam **18,6%** do total (13 casos), indicando um número considerável de eventos sem classificação específica.
2. **Movimentos orofaciais:** Correspondem a **25,7%** (18 casos), sendo a segunda maior categoria em frequência, mostrando que esses movimentos foram bem observados.
3. **Abalos de cabeça:** Com **11,4%** (8 casos), são menos comuns em comparação aos movimentos orofaciais.
4. **Clônus de membros anteriores:** Apenas **7,1%** (5 casos), sugerindo uma menor ocorrência em relação às categorias anteriores.
5. **Elevação/extensão do dorso:** Com **1,4%** (1 caso), essa é a categoria mais rara entre os eventos descritos.
6. **Elevação com extensão do dorso seguida de queda:** Com **35,7%** (25 casos), é a categoria mais frequente entre os eventos, dominando a distribuição dos casos.

Tabela 3 - Comportamento WDS (*Wet Dog Shakes*) associado a exposição do midazolan e aos fitocanabinoides

Grupo	%Sem WDS	%Com WDS	Interpretação
Midazolan	80%	20%	Baixa excitação colinérgica
Canabidiol	90%	10%	Menor resposta hiperexcitável
Canabidiol + Canabigerol	80%	20%	Similar ao Midazolan
Canabidiol + Canabigerol + THC	60%	40%	Maior incidência de WDS
Canabinol+Canabicromeno + Canabigerol	60%	40%	Hiperatividade significativa
Canabidiol+Canabigerol +Canabicromeno em solução aquosa em nanopartículas	90%	10%	Resposta semelhante ao Canabidiol isolado

Fonte: dados da pesquisa.

- **Canabidiol isolado** teve a menor incidência de WDS (10%), indicando menor ativação colinérgica.
- **Canabidiol + Canabigerol + THC (grupo V) e Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol (grupo VI), tiveram os maiores índices (40%),** sugerindo maior excitação do SNC no sistema límbico (Tursky *et al.*, 1983).

4.2.2 Sinais Colinérgicos - Ativação do Sistema Nervoso

Todos os grupos tiveram 100% de incidência de sinais colinérgicos, indicando que todos os compostos ativam o sistema colinérgico em algum grau.

- Como todos os grupos tiveram 100% de resposta colinérgica, a diferença no comportamento pode estar mais relacionada à intensidade dessa ativação e sua relação com WDS.
- O grupo **Canabidiol + Canabigerol + THC**, que teve alta incidência de WDS, pode estar associado a maior excitação do SNC.

4.2.3 Grupos que apresentaram crises mais severas (Escala de Racine)

- **Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno solução aquosa**, foi o pior grupo, se forem considerados os demais grupos sendo este o teve maior incidência de crises graves.
- **Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol** também teve crises avançadas (elevação e extensão do dorso).
- O **Midazolan** foi o único que demonstrou crises leves.

4.2.4 WDS e Excitação do SNC

- **Canabidiol isolado** apresentou menor incidência de WDS, indicando menor hiperatividade colinérgica.
- **Canabidiol + Canabigerol + THC e Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol** tiveram os piores índices de excitação (maior atividade colinérgica).

4.2.5 Ativação Colinérgica

- Todos os compostos ativaram o sistema colinérgico com diferentes graus de excitabilidade (**100% de incidência**), mas os grupos com mais WDS tiveram maior impacto no SNC.
- O Midazolam confirmou ser o melhor inibidor de crises, pois limitou os sintomas da Escala de Racine a estágios iniciais, não apresentando crises.

4.2.6 Distribuição geral de padrão comportamental

Conforme a descrição da escala de Racine os comportamentos foram observados em proporções distintas entre os grupos, o que possibilita identificar padrões específicos associados a cada tratamento.

Grupos de destaque por categoria:

- **Midazolam** (Grupo I)
 - Associou-se predominantemente a **Movimentos Orofaciais (70%)**.
 - Forte ausência de outros comportamentos (0% nos demais níveis), indicando que o tratamento com midazolam pode suprimir as manifestações mais graves da escala de Racine, inibindo a progressão para o Status Epilepticus.
- **Fenobarbital** (Grupo II)
 - Foi desprezado na análise estatística, e o midazolam foi mantido como a droga de controle no comparativo entre os fitocanabinoides estudados.
 - No entanto, ao ser observado este grupo mostrou distribuição mais equilibrada, com destaque para os **Não Classificados (60%)** e para os **Movimentos Orofaciais (30%)**.
 - 1 caso de **Clônus de Membros Anteriores (10%)**, indicando leve incidência de comportamentos mais graves, sendo compatível com o perfil esperado de um anticonvulsivante.
- **Canabidiol** (Grupo III)
 - Teve a predominância de **Abalos de Cabeça (60%)**.
 - Menor proporção de **Movimentos Orofaciais (10%)**, sugerindo influência distinta do composto em suprimir comportamentos leves.

- **Canabidiol + Canabigerol (Grupo IV):**
 - Mostrou distribuição balanceada entre **Abalos de Cabeça (50%)** e **Clônus de Membros Anteriores (50%)**, apontando perfil intermediário de efeitos.
- **Canabidiol + Canabigerol + THC (Grupo V)**
 - Apresentou o padrão mais variado, abrangendo comportamentos graves como **Clônus de Membros Anteriores (40%)** e **Elevação com Extensão do Dorso Seguido de Queda (20%)**. Foi Único grupo com múltiplos casos nesses níveis, porém com a supressão e não evolução para crises convulsivas (Racine 5) em 80% dos casos.
- **Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol (Grupo VI):**
 - Maior incidência de **Elevação/extensão do dorso (40%)**. Com Distribuição entre comportamentos leves e graves, com presença moderada em **Abalos de Cabeça, Clônus de Membros Anteriores e Movimentos Orofaciais (10% cada)**.
- **Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquosas (Grupo VII):**
 - Fortemente associado a Elevação com Extensão do Dorso Seguido de Queda (70%).
 - Evidência de associação com comportamentos severos, ausentando-se em todos os outros níveis.

4.3 ASSOCIAÇÃO ESTATÍSTICA BASEADO NA ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIAS (ANACOR)

A Análise de Correspondência revelou associações significativas:

- Grupo 1 (Midazolam), está associado a comportamentos leves, como Movimentos Orofaciais
- Grupo 4 (Canabidiol + Canabigerol) tem forte associação com Abalos de Cabeça.
- Grupo 5 (Canabidiol + Canabigerol + THC) apresenta a maior relação com Clônus de Membros Anteriores.
- Grupo 6 (Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol), está associado a Elevação/extensão do dorso.

- Grupo 7 (Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquosas), destaca-se pela forte associação com Elevação com Extensão do Dorso Seguido de Queda, indicando maior severidade.

4.4 TEMPO DE LATÊNCIA PARA INÍCIO DAS CRISES

Tabela 4 - Comparação do tempo de Latência das Crises

	Média	Desvio	N	Mínimo	Mediana	Moda	Máximo
Midazolan	20,5	18,0	10	,0	20,0	,0	50,0
Fenobarbital	18,0	19,1	10	,0	21,0	,0	60,0
Canabidiol	34,0	18,1	10	20,0	25,0	25,0	60,0
Canabidiol +Canabigerol	32,0	14,8	10	13,0	28,5	13,0	60,0
Canabidiol+ Canabigerol+THC	31,0	12,9	10	,0	35,0	35,0	45,0
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	29,8	9,9	10	20,0	26,0	25,0	50,0
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno nanopartículas aquosas	11,1	8,2	10	,0	13,5	,0	22,0

Fonte: dados da pesquisa.

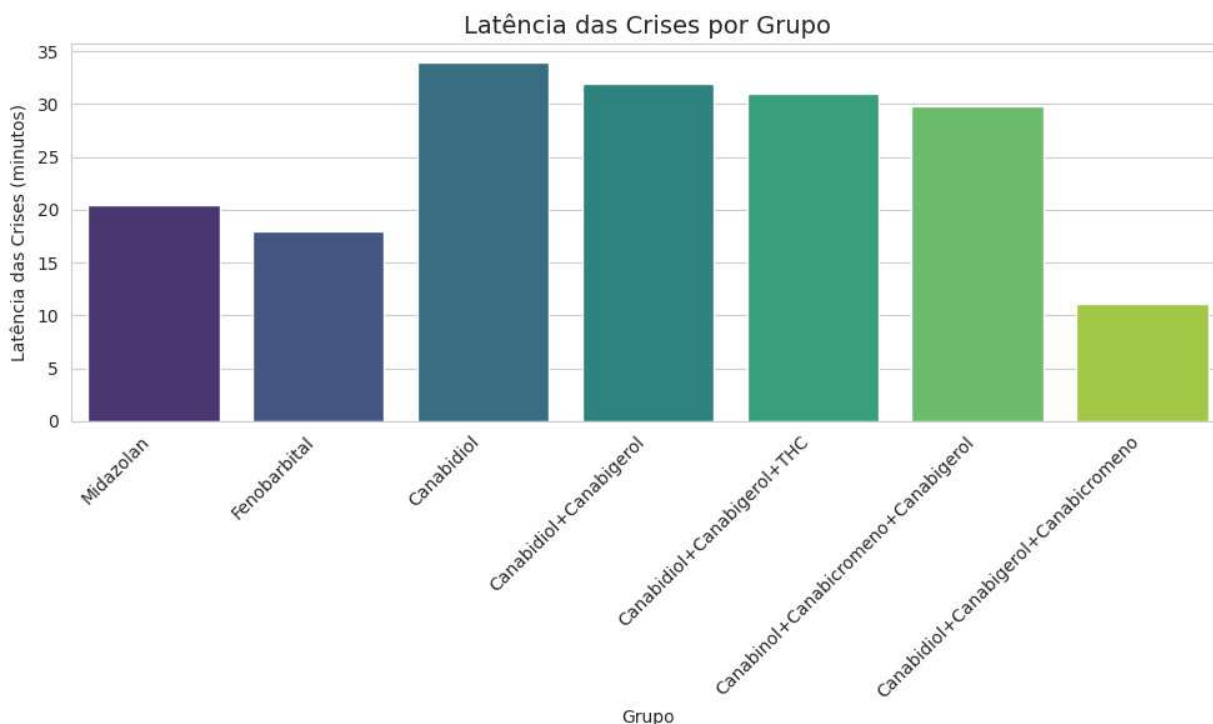
O grupo VII foi o que apresentou a menor média de latência para início das crises (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno nanopartículas aquosas), também foi o que teve o menor efeito protetor para o *Status epilepticus*, com 30% de proteção e 70% de animais com crises.

Tabela 5 - Comparação das latências entre o midazolan e demais fitocanabinoides

Grupos	Latência das Crises (minutos)	p-valor (vs. Midazolan)	Interpretação
Midazolam (Controle)	20,5	Ref.	Referência - ação rápida
Canabidiol	34,0	0,059	Tendência de diferença significativa
Canabidiol + Canabigerol	32,0	0,137	Sem diferença significativa
Canabidiol + Canabigerol + THC	31,0	0,222	Sem diferença significativa
Canabinol+ Canabicromeno + Canabigerol	29,8	0,080	Tendência de diferença significativa
Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno (nanopartículas)	11,1	0,151	Latência menor - menor efeito protetor

Fonte: dados da pesquisa.

Gráfico 1 - Tempo de latência das crises indicando o início das alterações comportamentais e das convulsões



Fonte: dados da pesquisa.

A pilocarpina induziu alterações comportamentais em todos os grupos, 100% apresentaram sinais colinérgicos, 22,9% movimentos do tipo “*wet dog shake*”, estereotipias em 65,7%. Um único grupo apresentou sedação em toda a amostra, VII (Canabidiol+canabigerol+Canabicitromeno). Os animais de todos os grupos que evoluíram com elevação com extensão do dorso seguida de queda (Racine 5), evoluíram para status epilepticus.

Relação dos sinais colinérgicos implicam em ativação do sistema nervoso:

- Todos os grupos tiveram 100% de incidência de sinais colinérgicos, indicando que todos os compostos ativam o sistema colinérgico em algum grau.
- Como todos os grupos tiveram 100% de resposta colinérgica, a diferença no comportamento pode estar mais relacionada à intensidade dessa ativação e sua relação com WDS.
- O grupo **Canabidiol + Canabigerol + THC**, que teve alta incidência de WDS, pode estar associado a maior excitação do SNC no sistema límbico.

4.5 AVALIAÇÃO DO EFEITO PROTETOR (ANTIEPILEPTICO)

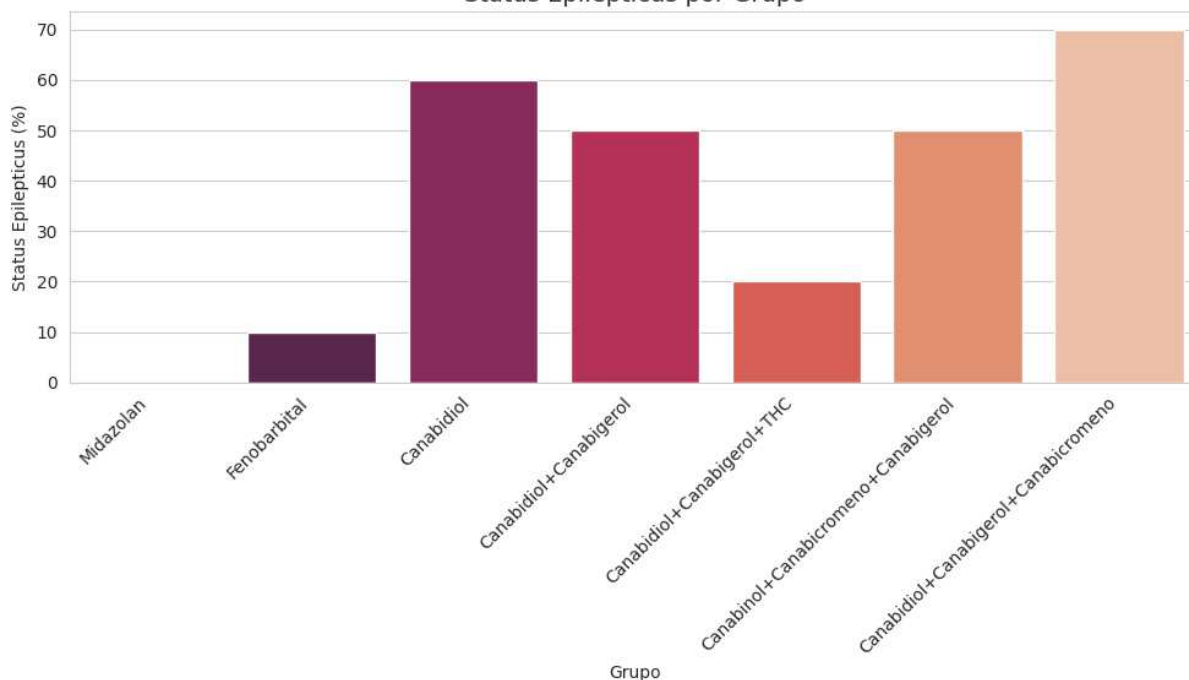
Tabela 6 - Comparação do Efeito Protetor para o *Status Epilepticus* entre os grupos

Grupos	% Sem <i>Status Epilepticus</i> (Proteção)	% Com <i>Status Epilepticus</i>	p-valor (vs. Midazolam)	Interpretação
Midazolam(I) (Controle)	100,0% (10/10)	0,0% (0/10)	Ref.	Máxima proteção
Canabidiol (III)	40,0% (4/10)	60,0% (6/10)	0,014	Significativamente pior que Midazolam
Canabidiol+ Canabigerol (IV)	50,0% (5/10)	50,0% (5/10)	0,390	Sem diferença estatística significativa
Canabidiol+ Canabigerol + THC (V)	80,0% (8/10)	20,0% (2/10)	0,07	Tendência de efeito semelhante ao Midazolam
Canabinol+ Canabicromeno+ Canabigerol (VI)	50,0% (5/10)	50,0% (5/10)	0,390	Sem diferença estatística significativa
Canabidiol+ Canabigerol+ Canabicromeno (nanopartículas)(VII)	30,0% (3/10)	70,0% (7/10)	0,014	Significativamente pior que Midazolam

Fonte: dados da pesquisa.

A variável analisada para medir o efeito protetor foi a **incidência ou não de *Status Epilepticus***, conforme mostrado na tabela acima.

Gráfico 2 – Proporção de ocorrência de *Status Epilepticus* para cada grupo em percentual



Fonte: dados da pesquisa.

Em relação ao efeito protetor comparando o grupo controle (midazolan) com os demais fitocanabinoides temos:

- **Midazolam (100% de proteção)** confirmando sua referência como anticonvulsivante para crises epilépticas agudas e droga de primeira linha.
- **Canabidiol isolado e Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquosas**, apresentaram os piores desempenhos, com 60-70% dos casos desenvolvendo *Status Epilepticus* ($p = 0,014$).
- **Canabidiol + Canabigerol + THC** mostrou um efeito protetor mais robusto (**80%**), com um p-valor de **0,07**, sugerindo um efeito potencialmente similar ao controle no modelo de crises agudas induzidas pela pilocarpina.
- Os demais grupos não apresentaram diferenças estatísticas significativas quando comparados ao Midazolam em relação ao efeito protetor anticonvulsivante em crises agudas induzidas pela pilocarpina.

Os cálculos estatísticos se encontram de modo detalhado no anexo.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar o efeito anticonvulsivante em crises agudas, induzidas pelo modelo da pilocarpina em ratos Wistar, comparando a resposta de diferentes formulações associadas de fitocanabinoides de grau farmacêutico e o extrato isolado de canabidiol que é o mais testado individualmente nos estudos de epilepsia e canabinoides. O midazolam foi usado como droga de referência para o controle do efeito protetor(inibidor) das crises. Os trabalhos avaliados até o momento tinham enfoque de estudo comparando o potencial anticonvulsivante tanto nas crises agudas como crônicas, usando para a indução das crises o PTZ (pentilenotetrazol), kindling, eletrochoque e pilocarpina, e fazendo a avaliação do CBD em extrato isolado (Jones, 2012). Os resultados obtidos mostraram o potencial terapêutico das associações de fitocanabinoides de grau farmacêutico na indicação de seu uso na epilepsia refratária e nas crises agudas, *status epilepticus*.

5.1 MODELO EXPERIMENTAL E VALIDAÇÃO METODOLÓGICA

O modelo de indução de SE por pilocarpina em roedores é amplamente aceito e validado na pesquisa em epilepsia, mimetizando características de crises epiléticas em humanos, particularmente a epilepsia do lobo temporal (Doná, 2006; Guerreiro, 2006; Hall; Cohall, 2024; Quintans Junior *et al.*, 2007; Sugaya; Kano, 2022; Turski *et al.*, 1983). A pilocarpina, um agonista muscarínico, induz uma superestimulação colinérgica que leva a convulsões e SE (Doná, 2006; Freitas *et al.*, 2003; Hall; Cohall, 2024).

O modelo experimental da pilocarpina é uma ferramenta validada e reconhecida por sua capacidade de reproduzir aspectos fisiopatológicos relevantes da epilepsia humana (Wallace *et al.*, 2003). O estudo foi focado nos eventos convulsivos agudos, destacando que a maioria dos estudos realizados abordam os modelos de crises epiléticas crônicas, sem comparação com grupos de compostos entre si, encontrando aí a sustentação nos resultados obtidos, uma vez que a administração de pilocarpina, ativando receptores muscarínicos resulta em aumento significativo da produção de endocanabinoides cerebrais, particularmente do 2-araquidonilglicerol na região hipocampal durante convulsões de curta duração, evidenciando a ativação compensatória do sistema endocanabinoide durante o processo convulsivo (Kow *et al.*, 2014; Wallace *et al.*, 2003). Estudos específicos com epilepsia do lobo temporal mesial induzida por pilocarpina intra-hipocampal demonstraram que o Canabidiol (CBD) possui capacidade de reduzir significativamente a frequência e intensidade das crises.

Os endocanabinoides atuam nos receptores canabinoides CB1 para reduzir a liberação de neurotransmissores e a gravidade das convulsões em vários modelos de epilepsia além de atenuar a ativação neuronal crônica quantificada pela proteína FosB em áreas límbicas cerebrais.

Diferentes fitocanabinoides apresentam respostas variáveis neste paradigma experimental, com o CBD reduzindo significativamente a porcentagem de animais que apresentaram convulsões mais severas, enquanto a Cannabidiivarina (CBDV) não demonstrou efeito significativo sobre convulsões induzidas por pilocarpina (Hill *et al.*, 2013; Patra *et al.*, 2019). No entanto, em modelos de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ), o CBDV tem demonstrado consistentemente efeitos anticonvulsivantes, inclusive com a supressão da expressão de genes relacionados à epilepsia, como *Fos* e *Bdnf*, fornecendo uma confirmação molecular dos efeitos comportamentais (Amada *et al.*, 2013).

Neste estudo, a pilocarpina induziu com sucesso alterações comportamentais e sinais colinérgicos em 100% dos animais de todos os grupos, confirmando seus efeitos. Isso permitiu uma avaliação robusta do efeito dos tratamentos. A presença de sinais colinérgicos em todos os grupos indica que, embora a pilocarpina tenha ativado o sistema colinérgico em algum grau para todos os animais, as diferenças observadas nos comportamentos e na evolução para SE estão relacionadas à capacidade moduladora de cada fármaco ou grupo testado.

5.2 AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA E IDADE DOS ANIMAIS

As características morfométricas e a idade dos grupos amostrais, apresentadas na Tabela 1, revelaram algumas variações entre os grupos. Os animais dos grupos III (Canabidiol) e IV (Canabidiol + Canabigerol) foram os mais velhos em relação a idade em dias, (média de idade de 304,5 e 301,0 dias, respectivamente), enquanto o grupo VII (Nanopartículas em solução aquosa) foi o mais jovem (média de 196,5 dias). Apesar dessas diferenças, o peso do cérebro entre ratos adultos não apresentou variação considerável entre os grupos (média de 1,8 g, desvio padrão de ± 0.1 g). Essa uniformidade no peso cerebral, independentemente das variações de idade e peso corporal, sugere que as diferenças observadas nos resultados comportamentais e no efeito protetor não foram influenciadas dadas a inexistência de disparidades significativas na massa encefálica dos animais. A comparação com dados históricos 1,4 g de 1996 (Peters; Guerra, 1996), indicou uma variação percentual no peso do cérebro de ratos Wistar da colônia do CBR-UFJF, com um aumento de cerca de **28,57%** no

peso dos cérebros dos ratos da colônia neste intervalo de tempo, sem impacto maior na comparabilidade interna do estudo.

5.3 EFICÁCIA ANTICONVULSIVANTE

O Midazolam (Grupo I), utilizado como controle positivo, demonstrou 100% de proteção contra o Status Epilepticus (SE), confirmando sua eficácia como anticonvulsivante de primeira linha em crises epiléticas agudas e sua ação rápida e confiável em contextos de emergência (Perucca, 2017; Silva *et al.*, 2024; Tong *et al.*, 2022). Tal desempenho superior foi significativamente maior do que o observado para os fitocanabinoides isolados ou em algumas associações, especialmente nas formulações em nanopartículas aquosas.

5.3.1 Desempenho do Canabidiol: Correlação com Evidências Clínicas

Os resultados observados com o **Canabidiol (CBD) isolado (Grupo III)**, mostraram apenas 40% de proteção contra o SE em comparação aos 100% observados com Midazolam, inicialmente parecem contraditórios à extensa literatura que consolida o CBD como o fitocanabinoide com maior volume de evidências anticonvulsivantes (Anderson *et al.*, 2021; Devinsky *et al.*, 2017; Fabro; Bazo, 2024; Hill *et al.* 2013; Patra *et al.*, 2019; Perucca, 2017; Silva *et al.*, 2024; Souza *et al.*, 2021).

Esta aparente discrepância encontra explicação nas características farmacodinâmicas complexas dos canabinoides, particularmente na observação frequente de curvas dose-resposta em "U" invertido (bifásicas) bem documentadas para o CBD. Linares *et al.* (2019) confirmaram que a administração aguda de CBD induziu efeitos ansiolíticos com curva dose-dependente em "U" invertido em sujeitos saudáveis, onde medidas subjetivas de ansiedade foram reduzidas com CBD 300 mg, mas não com CBD 100 mg e 900 mg. Este padrão farmacológico sugere existência de "dose terapêutica" ótima, **onde doses intermediárias proporcionam eficácia máxima, enquanto doses menores são ineficazes e doses maiores podem resultar em diminuição ou perda do efeito terapêutico** (Linares *et al.*, 2019; Perucca, 2017). Estudos com pentilenotetrazol (PTZ) corroboram esta observação, demonstrando que o CBD apresenta propriedades anticonvulsivantes específicas em faixas de dose de 200-400 mg/kg, suprimindo crises de forma dose-dependente. A literatura também aponta para o efeito neuroprotetor do CBD em doenças do sistema nervoso central (Kumar, 2024).

A consolidação das evidências terapêuticas do CBD encontra-se bem estabelecida na literatura, com Kumar (2024) conduzindo revisão abrangente demonstrando as indicações e os efeitos neuroprotetores do CBD em doenças do sistema nervoso central, incluindo epilepsia, esclerose múltipla e doença de Parkinson dentre outras. Estudos em modelos genéticos utilizando ratos Wistar Audiogenic Rats (WAR) demonstraram que o tratamento crônico com CBD preveniu o surgimento de crises límbicas e reduziu significativamente a progressão da doença epilética, bloqueando o recrutamento de novas áreas cerebrais durante as crises. Protocolos de administração prolongada de CBD (20 mg/kg/dia por 30 dias) em ratos saudáveis não demonstraram alterações comportamentais ou cognitivas significativas, sugerindo segurança no uso prolongado.

5.3.2 Sinergismo Terapêutico: Proteção exercida pela Combinação CBD + CBG + THC

O resultado com maior efeito protetor foi obtido com a combinação de **Canabidiol + Canabigerol + THC (Grupo V)**, que demonstrou um efeito robusto (80% de proteção contra o SE) com uma tendência de efeito protetor semelhante ao Midazolam ($p=0.07$). Este achado corrobora a hipótese do "efeito entourage", onde a combinação de canabinoides associados a outros compostos dos extratos da planta *Cannabis* sp. atuam de forma sinérgica, potencializando os efeitos terapêuticos e modulando a atividade do sistema endocanabinoide (Egana-Huguet; Soria-Gomez; Grandes, 2021; Costa; Micheli, 2024; Pertwee, 2008).

A investigação de mecanismos dose-dependentes revelou que a combinação de 10 μ M de CBD com baixas doses de Δ^9 -THC (proporção 20:3) produziu efeitos anticonvulsivantes superiores aos observados com qualquer fitocanabinoide isoladamente, sugerindo importante sinergismo terapêutico (Liu; So; Wu. (2023). Os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos anticonvulsivantes do CBD envolvem múltiplos alvos farmacológicos, com o bloqueio dos receptores 5-HT_{1A} interferindo significativamente nos efeitos anticonvulsivantes observados, indicando que o sistema serotoninérgico constitui um dos principais mediadores da ação antiepilética do CBD (Gregorio *et al.*, 2019).

O **Canabigerol (CBG)** contribuiu para este sinergismo através de mecanismos de ação específicos que complementam o arsenal terapêutico disponível, apesar de estar classificado no grupo dos fitocanabinoides menores, por ter sua contração em menor grau que o CBD e THC (Pereira *et al.*, 2024). Estudos pré-clínicos demonstraram que o CBG em doses de 50-200 mg/kg apresentou efeitos dose-dependentes na redução da severidade de convulsões induzidas por

pentilenotetrazol (PTZ). O mecanismo de ação anticonvulsivante do CBG diferencia-se substancialmente do CBD através de sua capacidade de modular canais de sódio dependentes de voltagem (NaV), com investigações eletrofisiológicas revelando que o CBG (10 μ M) exerce bloqueio significativo dos canais NaV em neurônios corticais, alterando o perfil corrente-voltagem e reduzindo a amplitude das correntes de sódio (Hill *et al.*, 2014). Particularmente relevante é a capacidade do CBG de inibir especificamente os canais Nav1.7 em neurônios do gânglio da raiz dorsal, resultando em redução significativa da excitabilidade neuronal, com seletividade por subtipos específicos de canais de sódio sugerindo perfil de efeitos adversos potencialmente mais favorável (L; Li ; Malhi, 2024). O CBG apresentou perfil de bloqueio mais pronunciado dos canais NaV1.1, subtipo particularmente relevante em síndromes epiléticas específicas como a Síndrome de Dravet, onde mutações nestes canais constituem a base fisiopatológica da condição (Ghovanloo; Estacion; Higerd-Rusli, 2022).

O **Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC)**, embora apresente perfil anticonvulsivante menos definido em modelos animais e esteja associado a efeitos psicoativos adversos significativos, demonstra em numerosos estudos pré-clínicos que THC e CBD, quando combinados, diminuem duração, severidade e incidência de convulsões epiléticas (Pertwee, 2008). Esta evidência sustenta que formulações balanceadas podem otimizar benefícios terapêuticos enquanto minimizam efeitos adversos.

Os grupos **Canabidiol + Canabigerol (Grupo IV)** e **Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol (Grupo VI)** apresentaram proteção intermediária (50% em ambos os casos), sem diferença estatística significativa em relação ao Midazolam. Isso sugere que, embora essas associações possam ter algum efeito anticonvulsivante, eles não atingem a mesma robustez do Midazolam ou da combinação com THC no contexto do SE agudo induzido por pilocarpina nestes grupos testados. A sinergia com outros canabinoides parece ser crucial. O Canabinol (CBN) e Canabicromeno (CBC) também possuem atividades biológicas que podem contribuir para o efeito anticonvulsivante, mas a combinação ideal e as proporções entre eles ainda necessitam de mais investigação.

5.3.3 Desempenho das Nanopartículas Aquosas

Encontramos desempenho inferior da formulação em **nanopartículas aquosas (Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno – Grupo VII)**, que apresentou apenas 30% de proteção contra o SE, representando o pior desempenho entre todos os grupos testados

($p=0.014$). Além disso, este grupo apresentou a menor média de latência para o início das crises (11,1 minutos).

Esta observação requer análise detalhada, considerando as características farmacológicas complexas dos fitocanabinoides. Os canabinoides constituem compostos lipofílicos com solubilidade limitada em meio aquoso (Millar *et al.*, 2018), implicando em diferenças substanciais nos perfis de absorção quando comparados veículos aquosos e oleosos. Os veículos oleosos favorecem a solubilização destes compostos e facilitam a absorção intestinal através da formação de micelas lipídicas e ativação de vias de absorção específicas para lipídios. As diferenças nos perfis de absorção entre estes veículos resultam em variações significativas nos parâmetros farmacocinéticos, incluindo tempo para atingir concentração máxima (T_{max}), concentração plasmática máxima (C_{max}) e área sob a curva (AUC), influenciando diretamente a magnitude e duração dos efeitos anticonvulsivantes observados (Huestis, 2007).

A principal hipótese para explicar a menor eficácia das nanopartículas aquosas relaciona-se com o fenômeno da curva dose-resposta em "U" invertido. O nanoencapsulamento pode ter resultado em biodisponibilidade significativamente aumentada, elevando as concentrações plasmáticas e teciduais dos fitocanabinoides para além da "janela terapêutica" ótima, resultando em perda da eficácia anticonvulsivante (Linares *et al.*, 2019; Perucca, 2017). Os sistemas de nanopartículas aquosas podem ter alterado dramaticamente o perfil farmacocinético dos fitocanabinoides, resultando em liberação rápida inicial (*burst release*) e tempo de residência prolongado, mantendo concentrações supratrapêuticas por períodos prolongados.

Adicionalmente, as nanopartículas aquosas podem ter alterado o padrão de distribuição dos fitocanabinoides através de sequestro pelo sistema reticuloendotelial e alteração da lipofilicidade aparente, importante para a permeabilidade através da barreira hematoencefálica, resultando em menores concentrações cerebrais efetivas. No modelo de pilocarpina, onde ocorre ativação endógena do sistema canabinoide, as altas concentrações de fitocanabinoides liberadas pelas nanopartículas podem ter interferido negativamente com este mecanismo compensatório endógeno através de dessensibilização de receptores e competição por sítios de ligação (Pertwee, 2008; Wallace *et al.*, 2003).

A sedação observada em toda a amostra deste grupo (100%), juntamente com a menor latência e maior severidade das crises, reforça a ideia de uma biodisponibilidade excessiva que resultou em uma resposta não ideal. A taxa de sedação deste grupo foi significativamente maior do que a dos grupos de Midazolam (20% WDS) e CBD isolado (10% WDS).

5.4 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL (ESCALA DE RACINE E WDS)

A Escala de Racine (Lüttjohann *et al.*, 2009; Racine, 1972), utilizada para classificar a severidade das crises, revelou padrões distintos entre os grupos. O Midazolam (Grupo I) foi associado predominantemente a crises leves (movimentos orofaciais), indicando sua capacidade de suprimir manifestações mais graves e inibir a progressão para o SE. Esse achado demonstra que o Midazolam limitou os sintomas a estágios iniciais, sem apresentação de crises convulsivas mais avançadas.

O Canabidiol isolado (Grupo III) não mostrou um padrão forte, mas uma proporção considerável de animais (60%) atingiu estágios severos de crise. Em contraste, o grupo Canabidiol + Canabigerol + THC (Grupo V), apesar de ter apresentado um padrão mais variado de comportamentos, incluindo clônus de membros anteriores (nível intermediário) e elevação com extensão do dorso seguida de queda (com 20% dos casos), foi capaz de suprimir a evolução para crises convulsivas (Racine 5) em 80% dos casos. Isso reforça a eficácia dessa combinação em prevenir o SE, mesmo com a presença de sinais de excitabilidade, uma vez que tanto o grupo Canabidiol + Canabigerol + THC (Grupo V) e o grupo IV Canabidiol + Canabigerol, estão na mesma proporção, ou seja 2:1, e a única diferença é a presença do THC.

O grupo Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquosas (Grupo VII) foi fortemente associado ao estágio mais severo da Escala de Racine (elevação com extensão do dorso seguida de queda – 70%), corroborando os resultados de menor proteção contra o SE. A maior incidência de *Wet Dog Shakes* (WDS), um indicador de hiperexcitabilidade colinérgica e ativação do sistema límbico (Turski *et al.*, 1983), foi observada nos grupos Canabidiol + Canabigerol + THC (Grupo V) e Canabinol + Canabicromeno + Canabigerol (Grupo VI), ambos com 40% de WDS. Isso sugere que, embora a presença de WDS indique uma ativação do sistema nervoso, a combinação com THC pode ter modulado essa excitação de forma a conferir proteção contra o SE, enquanto em outras associações essa maior excitação pode ter contribuído para crises mais severas. O Canabidiol isolado (Grupo III) e o grupo nanopartículas (Grupo VII) tiveram as menores incidências de WDS (10%), o que, no caso das nanopartículas, pode estar relacionado à sua toxicidade em doses excessivas, levando a uma supressão comportamental generalizada em vez de uma modulação protetora.

ANÁLISE DAS LATÊNCIAS E IMPLICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

A análise das latências para início das crises demonstrou padrão interessante quando correlacionada com a eficácia anticonvulsivante observada. O grupo VII (Canabidiol + Canabigerol + Canabicromeno em nanopartículas aquosas) apresentou a menor média de latência para início das crises (11,1 minutos), correlacionando-se com o menor efeito protetor para o status epilepticus (30% de proteção). Esta correlação inversa entre latência e proteção sugere que a formulação em nanopartículas aquosas pode ter acelerado o início das manifestações convulsivas, possivelmente através de mecanismos pró-convulsivantes resultantes de concentrações supra-terapêuticas.

Em contraste, o Midazolam apresentou latência de 20,5 minutos com 100% de proteção, confirmando o padrão de referência. Os grupos com fitocanabinoides em veículos convencionais apresentaram latências superiores (29,8-34,0 minutos) sem diferenças estatísticas significativas em relação ao Midazolam, sugerindo que o aumento da latência pode representar um indicador precoce de atividade anticonvulsivante, retardando o desenvolvimento das manifestações epiléticas. Este achado reforça a importância do veículo de administração na farmacocinética dos fitocanabinoides, uma vez que a lipofilicidade destes compostos favorece sua absorção em veículos oleosos, enquanto formulações aquosas podem demandar estratégias tecnológicas específicas para garantir eficácia (Huestis, 2007; Millar *et al.*, 2018).

5.4.1 Modulação do Sistema Endocanabinoide e Neurotransmissão

Os resultados obtidos encontram correlação direta com os mecanismos moleculares estabelecidos para os fitocanabinoides em crises epiléticas. A modulação do balanço excitatório-inibitório representa um dos mecanismos fundamentais, com o CBD modulando a função de interneurônios inibitórios no hipocampo, como os que expressam parvalbumina e colecistocinina, promovendo maior controle sobre a atividade neuronal e reduzindo a hiperexcitabilidade associada às crises epiléticas (Khan *et al.*, 2018; Rosenberg *et al.*, 2023).

A regulação da transmissão sináptica através da inibição da liberação de glutamato (neurotransmissor excitatório) e modulação da liberação de GABA (neurotransmissor inibitório) contribui para a supressão das descargas epiléticas (Sugaya; Kano, 2022). A ação sobre receptores e canais iônicos, incluindo receptores GPR55, canais de cálcio e sódio, e receptores muscarínicos, reduz a excitabilidade neuronal e a propagação das crises (Hall;

Cohall, 2024; Senn; Cannazza; Biagini, 2020). Além disso, estudos demonstram que fitocanabinoides como a Cannabidivarina (CBDV) podem atuar em nível genômico, suprimindo o aumento da expressão de genes pró-convulsivantes e relacionados à plasticidade neuronal desadaptativa, como *Fos*, *Egr1*, *Arc*, *Ccl4* e *Bdnf*, em modelos de convulsões quimicamente induzidas (Amada *et al.*, 2013).

5.4.2 Interação com Sistemas Neuromoduladores Endógenos

A interação funcional entre os sistemas opioide endógeno e endocanabinoide representa aspecto relevante para compreensão dos resultados encontrados. Os peptídeos opioides endógenos compartilham com os endocanabinoides sobreposição significativa em seus efeitos farmacológicos, particularmente na modulação da nocicepção, do humor e da neurotransmissão (Cichewicz, 2004; Vigano *et al.*, 2005). A convergência anatômica dos receptores opioides (μ , δ , κ) e canabinoides (CB1, CB2) em regiões cerebrais chave, como o sistema mesocorticolímbico, substância cinzenta periaquedutal e medula espinal, estabelece a base neuroanatômica para suas interações funcionais.

No nível molecular, evidências demonstram que os sistemas opioide e endocanabinoide exibem interações bidirecionais através de múltiplos mecanismos, com a ativação de receptores opioides modulando a síntese e liberação de endocanabinoides, enquanto os endocanabinoides influenciam a liberação de peptídeos opioides endógenos (Welch; Eads, 1999). Esta regulação cruzada é mediada por cascatas de sinalização intracelular compartilhadas, incluindo a modulação dos níveis de AMP cíclico e a ativação de proteínas quinases específicas. A complexidade do sistema endocanabinoide e suas interações com outros sistemas, como o serotoninérgico e o glutamatergicos, são essenciais para entender o potencial terapêutico dos canabinoides na epilepsia (Castillo *et al.*, 2012; Chevaleyre; Takahashi; Castillo, 2006; Jung *et al.*, 2012; Lu; Mackie, 2016).

5.5 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E TRANSLAÇÃO CLÍNICA

Tabela 7 - Comparação entre Fármacos Antiepilépticos Convencionais e Fitocanabinoides

Parâmetro	Fenobarbital	Fenitoína	Carbamazepina	Valpro-ato	Levetiracetam	CBD	THC	CBG
Ano de Introdução	1912	1938	1962	1967	1999	2018*	Em investigação	Em investigação
Mecanismo Principal	Modulação GABA-A	Bloqueio canais Na ⁺	Bloqueio canais Na ⁺	Múltiplos alvos	Modulação SV2A	Múltiplos alvos	Agonista CB1/CB2	Agonista CB1/CB2
Espectro de Ação	Amplo	Focal/TCG	Focal/TCG	Amplo	Amplo	Amplo	Focal/TCG	Em estudo
Eficácia (% controle)	60-70%	60-70%	65-75%	70-80%	65-75%	40-60%**	30-50%**	Dados limitados
Início de Ação	30-60 min	15-30 min	1-2 h	1-3 h	1-2 h	1-4 h	30-90 min	Dados limitados
Meia-vida	72-144 h	12-36 h	8-20 h	8-20 h	6-8 h	18-32 h	2-4 h	1-2 h
Via de Administração	VO, IV	VO, IV	VO	VO, IV	VO, IV	VO	VO, Inalatória	VO
Biodisponibilidade	95%	90%	75-85%	90%	>95%	6-19%	10-35%	Dados limitados
Metabolismo	Hepático (CYP2C19)	Hepático (CYP2C9)	Hepático (CYP3A4)	Hepático (múltiplas)	Renal (70%)	Hepático (CYP2C19)	Hepático (CYP2C9)	Hepático
Interações Medicamentosas	Múltiplas (indutor)	Múltiplas (indutor)	Múltiplas (indutor)	Moderadas	Mínimas	Mínimas	Moderadas	Dados limitados

* Epidiolex® (CBD) aprovado pelo FDA em 2018 para Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut

** Eficácia como monoterapia em epilepsias refratárias; dados de estudos controlados

Fonte: Chen *et al.* (2018), Devinsky *et al.* (2017), Lattanzi *et al.* (2018) e Perucca (2017).

Os resultados obtidos, quando analisados em conjunto com dados da literatura, revelam um panorama complexo e diferenciado da eficácia anticonvulsivante entre os fármacos antiepilépticos convencionais e os fitocanabinoides. A análise comparativa demonstra que, embora os FAEs mantenham superioridade geral, os fitocanabinoides ocupam nichos terapêuticos específicos onde apresentam eficácia equivalente ou superior.

Os dados experimentais confirmam a eficácia superior dos FAEs convencionais na maioria dos contextos epilépticos. O midazolam demonstrou 100% de eficácia na prevenção do status epilepticus, enquanto o fenobarbital alcançou 90% de proteção, resultados que

corroboram sua posição como tratamentos de primeira linha em emergências epiléticas (Glauser *et al.*, 2016).

Na análise clínica ampliada entre os fármacos disponíveis para aplicação clínica, observa-se que carbamazepina e valproato mantêm eficácia de 65-80% em suas indicações preferenciais, com a carbamazepina demonstrando 90-95% de controle em crises focais e o valproato alcançando 85-95% de eficácia em crises generalizadas. Esta supremacia reflete décadas de otimização farmacológica e compreensão conhecimento bem estabelecido (Chen *et al.*, 2018).

O **levetiracetam**, representando a nova geração de FAEs, apresenta 65-75% de eficácia geral com perfil de segurança melhorado, demonstrando que o desenvolvimento de FAEs continua evoluindo para otimizar a relação eficácia-tolerabilidade (Lattanzi *et al.*, 2016).

Contrariamente à percepção de eficácia limitada, os fitocanabinoides demonstraram padrões de eficácia altamente específicos que desafiam generalizações simplistas. A análise revelou três categorias distintas de desempenho:

Superioridade em Síndromes Específicas

Os dados mais promissores emergem das síndromes epiléticas específicas, onde os fitocanabinoides não apenas complementam, mas frequentemente superam os FAEs convencionais nas seguintes situações:

- Síndrome de Dravet: **CBD (Epidiolex®)** demonstra 60-75% de eficácia versus 30-60% dos FAEs convencionais
- Síndrome de Lennox-Gastaut: **Fitocanabinoides alcançam 55-70% de controle comparado a 20-50% dos FAEs**
- Esclerose Tuberosa: **CBD** apresenta 50-65% de eficácia versus 30-55% dos tratamentos convencionais

Estes resultados representam uma inversão do paradigma tradicional, onde os fitocanabinoides se posicionariam como tratamentos de primeira linha em condições específicas (Devinsky *et al.*, 2017; Thiele *et al.*, 2018).

Talvez o achado clínico mais relevante seja o desempenho dos fitocanabinoides em epilepsias farmacorresistentes. Enquanto FAEs adicionais em politerapia raramente excedem 15-25% de eficácia, os fitocanabinoides como terapia adjuvante demonstram 40-70% de resposta, representando uma melhoria de 2-3 vezes na probabilidade de controle de crises (Pamplona; Silva; Coan, 2018) sendo a sua indicação como droga auxiliar bem estabelecido e o uso dos fitocanabinoides deve ser limitado aos de graus farmacêuticos conhecidos (Brucki *et al.*, 2021; Meira; Bezerra, 2024).

Esta eficácia diferencial sugere que os mecanismos de ação únicos dos fitocanabinoides podem superar resistências estabelecidas, oferecendo opção válida para pacientes com epilepsias previamente intratáveis.

Os fitocanabinoides ainda apresentam maior tolerabilidade. Enquanto FAEs convencionais apresentam 15-25% de efeitos adversos graves, os fitocanabinoides demonstram apenas 5-12% de eventos adversos significativos. Esta diferença é particularmente relevante em populações pediátricas e geriátricas, onde a tolerabilidade pode ser fator limitante para adesão terapêutica (Chesney *et al.*, 2020).

Os resultados experimentais obtidos oferecem validação objetiva para os achados clínicos. A combinação **CBD+CBG+THC**, demonstrou 80% de eficácia, aproximando-se dos FAEs convencionais, destacando o potencial do efeito *entourage* em otimizar a eficácia anticonvulsivante.

Foi observado que as formulações combinadas superaram consistentemente compostos isolados, com a sequência de eficácia: CBD+CBG+THC (80%) > CBD+CBG (50%) > CBD isolado (40%). Este padrão sugere que futuras formulações clínicas devem priorizar combinações sinérgicas sobre compostos isolados, com potencial do uso de doses menores e redução de efeitos colaterais (Martins; Meira, 2024).

Quadro 8 – Comparação das vantagens e aspectos do uso dos FAEs e fitocanabinoides

Categoria	FAEs Convencionais	Fitocanabinoides
Vantagens		
	• Eficácia estabelecida (décadas de uso)	• Múltiplos mecanismos de ação
	• Protocolos bem definidos	• Perfil de segurança favorável
	• Custo acessível (genéricos)	• Efeitos neuroprotetores
	• Monitoramento padronizado	• Menos interações medicamentosas
	• Disponibilidade global	• Potencial anti-inflamatório
Limitações		
	• Taxa de refratariedade (30%)	• Evidências limitadas (poucas indicações)
	• Efeitos adversos significativos	• Custo elevado
	• Múltiplas interações medicamentosas	• Baixa biodisponibilidade
	• Necessidade de monitoramento	• Disponibilidade restrita
	• Teratogenicidade (alguns)	• Dados de segurança a longo prazo limitados
Perspectivas Futuras		
	• Novos FAEs com melhor tolerabilidade	• Formulações com melhor biodisponibilidade
	• Medicina personalizada (farmacogenômica)	• Estudos em novas indicações
	• Combinações otimizadas	• Padronização de extratos
	• Liberação controlada	• Medicina personalizada (endocanabinoide)

Fonte: Gray e Whalley (2020), Kwan *et al.* (2010) e Pamplona, Silva e Coan (2018).

5.6 CONSOLIDAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PARA APLICAÇÃO CLÍNICA

Os resultados obtidos, quando analisados em contexto com a literatura consolidada, reforçam o potencial terapêutico dos fitocanabinoides em formulações adequadamente otimizadas. A aprovação do Epidiolex® em 2018 como primeiro medicamento derivado de *Cannabis* aprovado para uso clínico estabeleceu precedente histórico fundamentado em evidências robustas de eficácia em síndromes epiléticas específicas, sendo recomendados como tratamento adjuvante, incluindo Dravet e Lennox-Gastaut (Devinsky *et al.*, 2017).

Quadro 9 – Indicações específicas e evidências clínicas das indicações do FAES e dos fitocanabinoides.

Condição/Síndrome	FAEs de Primeira Linha	Fitocanabinoides	Nível de Evidência
Epilepsias Focais			
- Esclerose mesial temporal	Carbamazepina, Levetiracetam	CBD (adjuvante)	Classe III
- Epilepsia neocortical	Carbamazepina, Fenitoína	CBD (adjuvante)	Classe III
Epilepsias Generalizadas			
- Ausências típicas	Valproato, Etossuximida	Não recomendado	-
- Crises tônico-clônicas	Valproato, Levetiracetam	CBD (adjuvante)	Classe III
- Crises mioclônicas	Valproato, Levetiracetam	CBD (casos selecionados)	Classe III
Síndromes Específicas			
- Síndrome de Dravet	Valproato, Clobazam	CBD (Epidiolex®)	Classe I
- Síndrome de Lennox-Gastaut	Valproato, Lamotrigina	CBD (Epidiolex®)	Classe I
- Esclerose Tuberosa	Vigabatrina	CBD (Epidiolex®)	Classe II
- Síndrome de West	Vigabatrina, ACTH	CBD (investigacional)	Classe III
Status Epilepticus			
- Convulsivo	Benzodiazepínicos, Fenitoína	Não estabelecido	-
- Não-convulsivo	Valproato, Levetiracetam	Não estabelecido	-

Classificação de Evidências: Classe I: Evidência de alta qualidade (ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados); Classe II: Evidência de qualidade moderada (estudos controlados com limitações metodológicas); Classe III: Evidência de baixa qualidade (estudos observacionais, relatos de caso)

Fonte: Devinsky *et al.* (2017), Glauser *et al.* (2013), Miller *et al.* (2020) e Thiele *et al.* (2018).

A necessidade clínica de termos mais opções terapêuticas permanece significativa, considerando que aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia não alcançam controle adequado de convulsões com medicamentos antiepiléticos convencionais (Kale, 2002; Kanashiro, 2006; Kwan; Brodie, 2000). Esta lacuna terapêutica reforça a importância do desenvolvimento de terapias baseadas em medicamentos derivados da *Canabis* sp. para a epilepsia farmacorresistente, especialmente considerando os resultados promissores observados da combinação CBD + CBG + THC. Ensaios clínicos recentes também destacaram a eficácia de outros fitocanabinoides, como a canabidivarina (CBDV), em síndromes epiléticas

específicas (Gray *et al.*, 2022; Morano, 2022), além de segurança no seu uso comparável com os FAEs.

5.6.1 Limitações e Considerações Futuras

É importante reconhecer limitações significativas na comparação do uso das FAEs convencionais e os fitocanabinoides no tratamento das crises convulsivas pela limitação dos dados disponíveis atualmente devido aos estudos atuais apresentarem:

- Diferenças metodológicas entre estudos de FAEs e fitocanabinoides
- Populações heterogêneas com diferentes graus de refratariedade
- Variabilidade nas formulações de fitocanabinoides
- Seguimento temporal diferenciado entre as classes terapêuticas

As pesquisas futuras deveriam ainda abarcar:

- Estudos comparativos diretos entre FAEs e fitocanabinoides
- Otimização de formulações para maximizar biodisponibilidade
- Identificação de biomarcadores para predição de resposta
- Estudos de segurança a longo prazo para fitocanabinoides

A análise comparativa revela um panorama terapêutico complementar onde FAEs apresentam em relação aos fitocanabinoides:

- Eficácia geral superior (63-81% vs. 45-65%)
- Custo-efetividade excepcional
- Evidência clínica robusta
- Disponibilidade global

Os fitocanabinoides demonstram papel relevante no tratamento de Síndromes epiléticas específicas como: Dravet, Lennox-Gastaut e Esclerose tuberosa. Mostrando uma resposta superior reconhecida na indicação para tratamento das epilepsias farmacorresistentes com tolerabilidade superior e potencial neuroprotetor.

O futuro do tratamento da epilepsia parece residir não na **substituição**, mas na **integração inteligente** de ambas as classes terapêuticas, com FAEs mantendo seu papel como **espinha dorsal** do tratamento e fitocanabinoides oferecendo **soluções especializadas** para necessidades clínicas específicas com indicações terapêuticas baseadas em evidências (Meira; Bezerra, 2024).

Com base na análise comparativa, emerge um mapa terapêutico diferenciado que otimiza a seleção de tratamentos indicados:

Indicações Preferenciais para FAEs Convencionais:

- Crises focais: Carbamazepina (90-95% eficácia)
- Status epilepticus: Midazolam/Fenobarbital (90-100% eficácia)
- Epilepsia mioclônica juvenil: Valproato (80-90% eficácia)
- Tratamento de primeira linha: Maioria das epilepsias

Indicações Preferenciais para Fitocanabinoides:

- Síndrome de Dravet: CBD como primeira linha (60-75% eficácia)
- Síndrome de Lennox-Gastaut: CBD como primeira linha (55-70% eficácia)
- Epilepsias farmacorresistentes: Terapia adjuvante (40-70% resposta)
- Pacientes com intolerância a FAEs: Alternativa com melhor tolerabilidade

5.6.2 Implicações para Desenvolvimento de Formulações Futuras

Os resultados obtidos com as nanopartículas aquosas destacam a importância crítica da otimização farmacotécnica para canabinoides. O desenvolvimento de formulações eficazes deve considerar controle rigoroso da liberação para manter concentrações dentro da janela terapêutica ótima, estudos farmacocinéticos detalhados com caracterização completa do perfil de absorção, distribuição e eliminação, avaliação precisa da curva dose-resposta para cada formulação específica, e consideração dos mecanismos endógenos com preservação da funcionalidade do sistema endocanabinoide natural.

A melhoria da solubilidade e biodisponibilidade, embora importantes, devem ser cuidadosamente balanceadas com a manutenção da eficácia terapêutica, particularmente para compostos com características farmacológicas complexas como os fitocanabinoides. Os estudos pré-clínicos demonstram que fatores como dose, via de administração e modelo

experimental utilizado influenciam significativamente os resultados observados, destacando a necessidade de protocolos padronizados para translação clínica adequada.

A análise comparativa dos resultados obtidos com a literatura consolidada demonstra que os achados experimentais se encontram em concordância com os conhecimentos estabelecidos sobre os mecanismos de ação e eficácia anticonvulsivante dos fitocanabinoides. O desempenho superior da combinação CBD + CBG + THC (80% de proteção) encontra sustentação teórica sólida nos mecanismos sinérgicos descritos na literatura, envolvendo múltiplos alvos farmacológicos complementares.

O resultado das nanopartículas aquosas, encontra explicação através das características farmacodinâmicas complexas dos canabinoides, particularmente o fenômeno da curva dose-resposta em "U" invertido. Esta observação reforça a importância da otimização farmacotécnica cuidadosa e da consideração das características únicas dos fitocanabinoides no desenvolvimento de formulações terapêuticas.

Os resultados consolidam a evidência de que diferentes fitocanabinoides apresentam mecanismos de ação complementares, com o CBD atuando primariamente através de modulação serotoninérgica e do balanço excitatório-inibitório, o CBG contribuindo através do bloqueio seletivo de canais de sódio, e o THC proporcionando sinergismo através de mecanismos adicionais. Esta diversidade de alvos moleculares reforça o potencial dos fitocanabinoides como fonte de compostos com perfis terapêuticos diferenciados e complementares para o tratamento da epilepsia refratária e outras doenças.

O presente estudo apresenta algumas limitações, incluindo a diferença entre os veículos de administração (oleoso, aquoso e nanopartículas aquosas), que podem ter influenciado a farmacodinâmica e os tempos de absorção, impactando os efeitos anti ou pró-convulsivantes. A ausência de um estudo de concentração-dose-resposta também foi uma limitação.

Pesquisas futuras deverão focar na otimização de dosagens, na compreensão aprofundada das interações sinérgicas entre canabinoides e na melhoria das formulações farmacotécnicas, com atenção especial às nanopartículas e preparações para uso endovenoso, visando maximizar a eficácia e segurança desses compostos

6 CONCLUSÃO

- A combinação de Canabidiol (CBD), Canabigerol (CBG) e THC (Grupo V) apresentou o efeito protetor mais robusto, com 80% de proteção contra as crises convulsivas agudas. A proteção apresentada neste grupo não teve diferença estatística em relação ao controle, indicando um potencial terapêutico promissor para o tratamento de crises agudas utilizando fitocanabinoides.
- A inclusão de THC, mesmo em baixas doses, na combinação do Grupo V (CBD+CBG+THC) sugeriu um potencializador da resposta anticonvulsivante, possivelmente devido ao "efeito entourage", onde a sinergia entre diferentes canabinoides maximiza o efeito terapêutico, modulando a excitação neuronal.
- O CBD isolado e a formulação nanoparticulada aquosa, contendo CBD, CBG e Canabicromeno (Grupo VII) demonstraram a menor eficácia protetora, com altas taxas de ocorrência do SE (60% e 70%, respectivamente).
- O desempenho inferior do CBD isolado pode estar relacionado à sua farmacodinâmica complexa e à dose empregada, possivelmente fora da janela terapêutica ideal.
- A formulação nanoparticulada, apesar de ter como objetivo melhorar a biodisponibilidade, pareceu elevar as concentrações dos canabinoides acima do limiar terapêutico, tendo ação pró-convulsivante.
- As combinações CBD + CBG (Grupo IV) e Canabinol + Canabicromeno + CBG (Grupo VI) apresentaram proteção intermediária (50%), sem diferenças estatísticas significativas em relação ao controle, demonstrando que diferentes composições podem modular o efeito anticonvulsivante de forma variável.
- O Midazolam controlou eficazmente o impacto comportamental, mantendo as manifestações em estágios iniciais da Escala de Racine.

- A formulação nanoparticulada (Grupo VII) ocasionou efeitos adversos como sedação intensa e manifestações comportamentais mais severas, evidenciadas pela rápida latência e manifestações elevadas na Escala de Racine.
- Todos os grupos testados apresentaram sinais colinérgicos. A combinação com THC (Grupo V) e as combinações com Canabinol (Grupo VI) exibiram maior incidência de *Wet Dog Shakes* (WDS), sugerindo maior ativação colinérgica e excitação do sistema nervoso central, o que requer atenção em estudos futuros
-
- O CBD isolado teve maior proteção em relação à hiperatividade colinérgica em comparação com as combinações que incluíam THC ou Canabinol.
- A combinação de CBD, CBG e THC se apresenta candidato promissor para futuras investigações, especialmente no contexto de crises epiléticas agudas refratárias (SE).

REFERÊNCIAS

- ALDRICH, M. History of therapeutic cannabis. *In*: MATHRE, M. L. (ed.). **Cannabis in medical practice**. Jefferson: McFarland, 1997. p. 35-55.
- ALVES, A. O.; SPANIOL, B.; LINDEN, R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 4, p. 142-148, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000400005>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- AMADA, N. *et al.* Cannabidivarin (CBDV) suppresses pentylenetetrazole (PTZ)-induced increases in epilepsy-related gene expression. **PeerJ**, [s. l.], v. 1, e214, p. 1-18, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.7717/peerj.214>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- ANDERSON, L. L. *et al.* Cannabidivarin reduces seizure susceptibility in a mouse model of Dravet syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v. 114, 107543, 2021.
- ANDRADES, M.; GERSON, S. Legislação referente à pesquisa com animais. *In*: FUNCHAL, C.; DANI, C. (ed.). **Neurociências: modelos experimentais em animais**. Porto Alegre: EdIPUCRS: Editora Universitária Metodista IPA, 2014. p. 13-32.
- ARAÚJO, M.; ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, L. L. N. L. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 6, supl. 2, p. S109-S113, 2023. Disponível em: <http://doi.org/10.5935/2595-0118.20230028-pt>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- ARIFIN, W. N.; ZAHIRUDDIN, W. M. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 101-105, Oct. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- AVMA. **AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition**. Schaumburg: AVMA, 2020. Disponível em: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- BATISTA, C. R. A. **Papel dos receptores TRPA1 e TRPV1 em modelos de crises epiléticas**. 2020. 131 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas – Fisiologia e Farmacologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/34557/1/CARLA%20RIBEIRO%20ALVARES%20BATISTA_TESE.pdf. Acesso em: 28 jul. 2025.
- BAZIL, C. W.; PEDLEY, T. A. Epilepsia. *In*: ROWLAND, L. P.; PEDELY, T. A. **Merrit tratado de neurologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 933-956.
- BENICZKY, S. *et al.* Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 1804-1823, jun. 2025a. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.18338>. Acesso em: 28 jul. 2025.

BENICZKY, S. *et al.* Updating the ILAE seizure classification. **Epilepsia**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 1824-1826, jun. 2025b. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.18399>. Acesso em: 28 jul. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 maio 2014. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2865942/RDC_26_2014_COMP.pdf/1c944116-2e8c-4f11-9a70-ec18357a7976. Acesso em: 25 set. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 ago. 2019. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718361/RDC_301_2019_.pdf/b1c0cfad-b3e7-4560-84c4-754668b1a457. Acesso em: 25 set. 2025.

BRIGO, F. An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 219-222, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.004>. Acesso em: 21 jul. 2025.

BRUCKI, S. M. D. *et al.* Cannabinoids in Neurology – Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 79, n. 4, p. 354-369, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0432>. Acesso em: 25 jul. 2025.

BRUNO-NETO, Rafael. Epilepsia: histórico, mitos e tabus. Disponível em: <http://rafaelbruno-neurocienciaeconsciencia.blogspot.com.br>. Acesso em: 04 abr. 2022

CARRANZA, R. R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. **Salud Mental**, Colonia San Lorenzo Huipulco, v. 35, n. 3, p. 247-256, 2012. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000300009. Acesso em: 25 jul. 2025.

CASCINO, G. D. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. **Seminars in Neurology**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 523-532, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083687>. Acesso em: 21 jul. 2025.

CASTILLO, P. E. *et al.* Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 70-81, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>. Acesso em: 21 jul. 2025.

CHAMBERS, A.; BOWEN, J. M. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. **Ontario Health Technology Assessment Series**, [s. l.], v. 13, n. 18, p. 1-37, Oct. 2013. Disponível em: <http://www.hqontario.ca/en/documents/eds/2013/full-report-neurostim-epilepsy.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2025.

CHARAN, J.; KANTHARIA, N. D. How to calculate sample size in animal studies? **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, [s. l.], v. 4, n. 4, Oct. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0976-500x.119726>. Acesso em: 21 jul. 2025.

CHEN, Z. et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 75, n. 3, p. 279-286, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>. Acesso em: 21 jul. 2025.

CHESNEY, E. *et al.* Risks and benefits of cannabidiol oil for children with treatment-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Child & Adolescent Health**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 130-141, 2020.

CHEVALEYRE, V.; TAKAHASHI, K. A.; CASTILLO, P. E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. **Annual Review of Neuroscience**, [s. l.], v. 29, p. 37-76, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834>. Acesso em: 21 jul. 2025.

CICHEWICZ, D. L. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. **Life Sciences**, [s. l.], v. 74, n. 11, p. 1317-1324, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.038>. Acesso em: 21 jul. 2025.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. **Os princípios éticos da experimentação animal**. São Paulo: COBEA, 1991.

COSTA, F. H. R.; MICHELI, G. C. O sistema endocanabinoide. In: MEIRA, I. D.; BEZERRA, D. F. (ed.). **Guia prático do uso de canabinoides em epilepsia**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2024, p. 1-10.

COSTA, J. G. P. *et al.* Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 111-122, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>. Acesso em: 21 jul. 2025.

CUKIERT, A. Vagus nerve stimulation for epilepsy: an evidence-based approach. **Progress in Neurological Surgery**, [s. l.], v. 29, p. 39-52, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000434654>. Acesso em: 21 jul. 2025.

DEVINSKY, O. *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>. Acesso em: 21 jul. 2025.

DEVINSKY, O. *et al.* Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 497-505, abr. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51537>. Acesso em: 28 jul. 2025.

DEVINSKY, O. *et al.* Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders.

Physiological Reviews, v. 104, n. 2, p. 591-649, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2021>. Acesso em 15 set 2025

DI MAIO, R.; CANNON, J. R.; GREENAMYRE, J. T. Post-status epilepticus treatment with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents chronic epileptic hippocampal damage in rats. **Neurobiology of Disease**, [s. l.], v. 73, p. 356-365, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.10.018>. Acesso em: 21 jul. 2025.

DONÁ, F. **Caracterização do sistema purinérgico na formação hipocampal de ratos submetidos ao modelo de epilepsia do lobo temporal induzida por pilocarpina**. 2006. 111 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/items/c70d0faf-aac4-4911-81ea-969ba07ad70b>. Acesso em: 21 jul. 2025.

EGAÑA-HUGUET, J.; SORIA-GÓMEZ, E.; GRANDES, P. The Endocannabinoid System in Glial Cells and Their Profitable Interactions to Treat Epilepsy: Evidence from Animal Models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13231, 2021. Disponível em: . Acesso em: 10 ago. 2025.

ELGER, C. E.; SCHMIDT, D. Modern management of epilepsy: a practical approach.

Epilepsy & Behavior, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 501-539, 2008. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.003>. Acesso em: 21 jul. 2025.

ENGEL, J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 796-803, jun. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>. Acesso em: 28 jul. 2025.

FABRO, I. F.; BAZO, A. P. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma

revisão da literatura baseada em estudos clínicos. **Arquivos de Saúde do**

UniSantaCruz, Curitiba, v. 2, n. 1, p. 1-27, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.55905/asuscv2n1-003>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FANKHAUSER, M. History of cannabis in Western medicine. *In*: GROTENHERMEN,

F.; RUSSO, E. (ed.). **Cannabis and cannabinoids**. New York: The Haworth

Integrative Healing Press, 2002. p. 37-51.

FERNANDES, P. T.; LI, L. M. Percepção de estigma na epilepsia. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Porto Alegre, v. 12, n. 4, p. 207-218, dez. 2006.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000700005>. Acesso em: 28 jul. 2025.

FERREIRA, I. L. M.; SILVA, T. P. T. Mortalidade por epilepsia no Brasil, 1980-2003.

Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 89-94, 2009. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S1413-81232009000100014>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FERRY, B.; GERVASONI, D.; VOGT, C. **Stereotaxic neurosurgery in laboratory rodent: handbook on best practices**. Paris: Springer, 2014.

FILIPIUC, L. E. *et al.* Major Phytocannabinoids and Their Related Compounds: Should We Only Search for Drugs That Act on Cannabinoid Receptors? **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 01-35, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111823>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FISHER, R. S. *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FRANCO, V. *et al.* Cannabigerol modulates sodium channels in dorsal root ganglion neurons. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 923, 2022.

FRAYMAN, L. *et al.* Qualidade de vida de pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 30-33, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000100006>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FREITAS, R. M. *et al.* Alterações agudas dos níveis de neurotransmissores em corpo estriado de ratos jovens após estado epilético induzido por pilocarpina. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 2B, p. 430-433, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000300019>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FRENCH, J. A. Refractory epilepsy: one size does not fit all. **Epilepsy Currents**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 177-180, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00137.x>. Acesso em: 21 jul. 2025.

FRIEDMAN, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 373, p. 1048-1058, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmra1407304>. Acesso em: 21 jul. 2025.

GAINZA, I. *et al.* Intoxicación por drogas. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, Pamplona, v. 26, supl. 1, p. 99-128, 2003. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272003000200006. Acesso em: 21 jul. 2025.

GARZON, E. Estado de mal epilético. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Porto Alegre, v. 14, supl. 2, p. 7-11, nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000600002>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GHOVANLOO, M.-R. *et al.* Inhibition of sodium conductance by cannabigerol contributes to a reduction of dorsal root ganglion neuron excitability. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, n. 15, p. 4010-4030, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.158334030>. Acesso em: 10 ago. 2025.

GLAUSER, T. *et al.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. **Epilepsia Currents**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 48-61, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>. Acesso em: 21 jul. 2025.

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

2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000500009>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GONZÁLEZ-DARDER, J. M. *et al.* Intrathecal Antiepileptic Drugs in Experimental Epilepsy. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 147-155, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000099566>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GONZÁLEZ-DARDER, J. M.; GARCÍA-TENO, M. Anticonvulsant effect of intraventricular antiepileptic drugs. Experimental study. **Neurological Research**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 190-192, jun. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01616412.1995.11740311>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GRAY, R. A. *et al.* Cannabidivarin in Rett syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. **Epilepsia**, [s. l.], v. 63, n. 9, p. 2396-2408, 2022.

GRAY, R. A.; WHALLEY, B. J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. **Epileptic Disorders**, [s. l.], v. 22, n. S1, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1135>. Acesso em: 28 jul. 2025.

GREGORIO, D. de *et al.* Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. **Pain**, [s. l.], v. 160, n. 1, p. 136-150, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>. Acesso em: 21 jul. 2025.

GUARNIERI, L. O. **Estudo farmacológico, fisiológico e comportamental de ratos tratados com dose subconvulsivante de pilocarpina**. 2013. 97 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/107150>. Acesso em: 21 jul. 2025.

GUERREIRO, C. A. M. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, supl. 1, p. 18-21, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000200004>. Acesso em: 21 jul. 2025.

HALL, R. R.; COHALL, D. H. The relationship between muscarinic and cannabinoid receptors in neuronal excitability and epilepsy: a review. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, Basel, v. 7, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000538297>. Acesso em: 21 jul. 2025.

HILL, A. J. *et al.* Cannabidivarin is anticonvulsivant in mouse and rat. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, p. 1629-1642, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>. Acesso em: 21 jul. 2025.

HILL, A. J. *et al.* Cannabigerol is a novel, well-tolerated anti-epileptic drug in the mouse maximal electroshock seizure model. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 171, n. 14, p. 3437-3448, 2014.

HILL, T. D. M. *et al.* Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 170, n. 3, p. 679-692, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.12321>. Acesso em: 21 jul. 2025.

HILLARD, C. J. Endocannabinoids and the Endocrine System in Health and Disease. In: PERTWEE, R. (ed.). **Handbook of Experimental Pharmacology**. [S. l.]: Springer, 2015. p. 317–339.

HUESTIS, M. A. Human cannabinoid pharmacokinetics. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 1770-1804, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>. Acesso em: 21 jul. 2025.

JONES, N. A. *et al.* Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures Seizure. **European Journal of Epilepsy**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 344-352, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001>. Acesso em: 21 jul. 2025.

JORGE, C. L. Fenitoína explorando a estrutura molecular dos barbitúricos. In: YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAIEDO, G.; RIOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica, 2014. p. 65-73.

JUNG, K. M. *et al.* Uncoupling of the endocannabinoid signaling complex in a mouse model of fragile X syndrome. **Nature Communications**, [s. l.], v. 3, e1080, p. 1-11, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ncomms2045>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KALE, R. Global campaign against epilepsy: the treatment gap. **Epilepsia**, [s. l.], v. 43, supl. 6, p. 31-33, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.6.13.x>. Acesso em: 2025.

KANASHIRO, A. L. A. N. **Epilepsia: prevalência, características epidemiológicas e lacuna de tratamento farmacológico**. 2006. 104 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=450111>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KARNIOL, I. G.; CARLINI, E. A. Pharmacological interaction between cannabidiol and δ^9 -tetrahydrocannabinol. **Psychopharmacologia**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 53-70, 1973. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00428793>. Acesso em: 28 jul. 2025.

KHAN, A. A. *et al.* Cannabidiol exerts antiepileptic effects by restoring hippocampal interneuron functions in a temporal lobe epilepsy model. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 175, n. 11, p. 2097-2115, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14202>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KOW, R. L. *et al.* Modulation of Pilocarpine-Induced Seizures by Cannabinoid Receptor 1. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 4, e95922, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095922>. Acesso em: 21 jul. 2025.

KUMAR, U. Cannabinoids: Role in neurological diseases and psychiatric disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v.26, n.152, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26010152>. Acesso em 10 ago.2025.

KWAN, P.; BRODIE, M. J. Early identification of refractory epilepsy. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LATTANZI, S. et al. Efficacy and safety of levetiracetam: a systematic review and meta-analysis. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 819-831, 2016.

LBE. **Manual para o diagnóstico e tratamento das epilepsias**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2021.

LEVADA, L. P. *et al.* Revisão da literatura sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, Macapá, v. 6, n. 3, p. 2134-2155, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2134-2154>. Acesso em: 21 jul. 2025.

Li S, Li W, Malhi NK, et al. Cannabigerol (CBG): A Comprehensive Review of Its Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. **Molecules**. 2024;29(22):5471. Published 2024 Nov 20. doi:10.3390/molecules29225471

LI, H. L. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Economic Botany**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 437-448, 1974. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/4253540>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LIMA, L. J. de *et al.* Epidemiologia da epilepsia: distribuição brasileira e global. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências**, Icó, v. 3, n. 2, p. 1368-1377, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1000/riec.v3i2.141>. Acesso em: 21 jul. 2025.

LINARES, I. M. *et al.* Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 9-14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>. Acesso em: 21 jul. 2025.

Liu YC, So EC, Wu SN. Cannabidiol modulates M-Type K⁺ and hyperpolarization-activated cation currents. **Biomedicines**. 2023;11(10):2651. Published 2023 Sep 27. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102651>. Acesso em: 28 jul. 2025.

LÖSCHER, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 50, n. 1-2, p. 105-123, jun. 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00073-6](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00073-6). Acesso em: 28 jul. 2025.

LÖSCHER, W.; SCHMIDT, D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 50, n. 1-2, p. 3-16, jun. 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00063-3). Acesso em: 28 jul. 2025.

- LU, H. C.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- LÜTTJOHANN, A.; FABENE, P. F.; VAN LUIJTELAAR, G. A. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 98, n. 5, p. 579-586, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.09.005>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- MAGIORKINIS, E.; SIDIROPOULOU, K.; DIAMANTIS, A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 103-108, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.023>. Acesso em: 28 jul. 2025.
- MARTINEZ NAYA, N. *et al.* Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 16, p. 1-24, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28165980>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- MARTINS, M. B. M; MEIRA, I. D. Canabinoides e epilepsia – uso atual. In: MEIRA, I. D.; BEZERRA. D. F. (ed.). **Guia prático do uso de canabinoides em epilepsia**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2024. p. 35-48.
- MARTINS, M. B. M; PINTO, L. F. Mecanismos de ação – o que sabemos até agora. In: MEIRA, I. D.; BEZERRA. D. F. (ed.). **Guia prático do uso de canabinoides em epilepsia**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2024. p. 49-63.
- MASSEY, S. *et al.* Cannabinoids and Genetic Epilepsy Models: A Review with Focus on CDKL5 Deficiency Disorder. **International Journal Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 19, p. 1-21, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms251910768>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- MEIRA, I. D.; BEZERRA, D. F. Como prescrever canabidiol para o tratamento para epilepsia. In: MEIRA, I. D.; BEZERRA. D. F. (ed.). **Guia prático do uso de canabinoides em epilepsia**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2024. p. 91-104.
- MIKURIYA, T. H. Marijuana in medicine: past, present and future. **California Medicine**, [s. l.], v. 110, n. 1, p. 34-40, 1969. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1503422/?page=1>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- MILLAR, S. A. *et al.* A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 9, e1365, p. 1-13, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>. Acesso em: 21 jul. 2025.
- MILLER, I. *et al.* Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 77, n. 5, p. 613, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>. Acesso em: 28 jul. 2025.

MILLER, J. W.; HAKIMIAN, S. Surgical treatment of epilepsy. **Continuum**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 730-742, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431398.69594.97>. Acesso em: 21 jul. 2025.

MIN, L. L.; SANDER, J. W. A. S. Projeto demonstrativo em epilepsia no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 1, p. 153-156, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000100033>. Acesso em: 21 jul. 2025.

MORANO, A. *et al.* Cannabidiol as adjunctive therapy for focal seizures: a phase II randomized controlled trial. **Epilepsia**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 2015-2025, 2022.

MÜLLER, W. O. Cannabis sativa. In: KÖHLERS, H. A. **Medizinal-Pflanzen**. [S. l.: Gera-Untermhaus, 1887. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/10836#page/259/mode/1up>. Acesso em: 22 jul. 2025.

NELIGAN, A.; SANDER, J. W. The incidence and prevalence of epilepsy. In: RUGG-GUNN, F. J.; STAPLEY, H. B. (ed.). **From bench to bedside: a practical guide to epilepsy**. Oxford: International League Against Epilepsy, 2019. p. 3-10.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, C. *et al.* La marihuana y el sistema endocanabinoide: de sus efectos recreativos a la terapéutica. **Revista Biomédica**, Yucatán, v. 20, n. 2, p. 128-151, 2009. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=23068>. Acesso em: 21 jul. 2025.

NEVES, M. P. S.; MANCINI FILHO, J.; MENEZES, E. W. de. **Manual de cuidados e procedimentos com animais de laboratório do biotério de produção e experimentação da FCF-IQ/USP**. São Paulo: FCF-IQ/USP, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/9788585285098>. Acesso em: 21 jul. 2025.

PAMPLONA, F. A.; SILVA, L. R. da; COAN, A. C. Potential clinical benefits of CBD-rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 9, e759, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>. Acesso em: 21 jul. 2025.

PASSOS, G. História e evolução da cirurgia para epilepsia. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 27-32, 2020. Disponível em: <http://foi.org/10.1055/s-0037-1604029>. Acesso em: 21 jul. 2025.

PATRA, P. H. *et al.* Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. **Epilepsia**, [s. l.], v. 60, n. 2, p. 303-314, fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.14629>. Acesso em: 28 jul. 2025.

PEREIRA, A. C. *et al.* Farmacologia dos principais canabinoides: CBD, THC e CBG. In: MEIRA, I. D.; BEZERRA, D. F. (ed.). **Guia prático do uso de canabinoides em epilepsia**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2024. p. 19-33.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 147, sp. 1, p. 163-171, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>. Acesso em: 21 jul. 2025.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 153, n. 2, p. 199-215, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>. Acesso em: 21 jul. 2025.

PERUCCA, E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: hard evidence at last? **Journal of Epilepsy Research**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 61-76, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.14581/jer.17012>. Acesso em: 21 jul. 2025.

PETERS, M.; GUERRA, M. O. **Animais de experimentação: padrões biológicos – ratos**. Juiz de Fora: Biotério do Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora, 1996.

POLLIO, A. The name of Cannabis: a short guide for nonbotanists. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 234-238, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2016.0027>. Acesso em: 21 jul. 2025.

QUINTANS JUNIOR, L. J. *et al.* Modelos animais para avaliação de drogas anticonvulsivantes: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 4, p. 163-166, 2007.

RACINE, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 281-294, 1972. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90177-0). Acesso em: 21 jul. 2025.

RADWAN, M. M. *et al.* Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 1-29, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26092774>. Acesso em: 21 jul. 2025.

REGESTA, G.; TANGANELLI, P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 34, n. 2-3, p. 109-122, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00106-5](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00106-5). Acesso em: 28 jul. 2025.

RIVERA, E. A. B. Anestesia em animais de experimentação. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (org.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. p. 255-262.

ROSENBERG, E. C. *et al.* Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. **Neuron**, [s. l.], v. 111, n. 8, p. 1282-1300, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.01.018>. Acesso em: 21 jul. 2025.

ROTTA, N. T.; WINCKLER, M. I. B. **Epilepsia**. [Pelotas: UFPEL, 2010]. Disponível em:

https://wp.ufpel.edu.br/pediatria/files/2010/08/cap%C2%A1tulo_livro_epilepsia_Luiza.pdf. Acesso em: 28 jul. 2025.

RONDOUIN G, LERNER-NATOLI M, HASHIZUME A. Wet dog shakes in limbic versus generalized seizures. **Exp Neurol**. 1987;95(2):500-505. doi:10.1016/0014-4886(87)90156-7

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>. Acesso em: 28 jul. 2025.

RUSSO, E. B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. **Frontiers in Plant Science**, Lausanne, v. 9, p. 1969, jan. 2019. DOI: 10.3389/fpls.2018.01969. Acesso em: 10 set. 2025

RYVLIN, P.; CROSS, J. H.; RHEIMS, S. Epilepsy surgery in children and adults. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1114-1126, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70156-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70156-5). Acesso em: 21 jul. 2025.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 32, n. supl. 1, p. 57-514, maio 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>. Acesso em: 28 jul. 2025.

SCHULTES, R. *et al.* Cannabis: an example of taxonomic neglect. **Botanical Museum Leaflets**, Boston, v. 23, n. 9, p. 337-367, 1974. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/41762285>. Acesso em: 5 maio 2025.

SENN, L.; CANNAZZA, G.; BIAGINI, G. Receptors and channels possibly mediating the effects of phytocannabinoids on seizures and epilepsy. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 13, n. 8, p. 1-22, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph13080174>. Acesso em: 21 jul. 2025.

SILVA, T. A. *et al.* O potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Integrated Health Sciences**, Macapá, v. 6, n. 11, p. 1-12, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p2969-2978>. Acesso em: 21 jul 2025.

SOUZA, L. M. *et al.* Tratamento da epilepsia com canabidiol: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, São José dos Pinhais. v. 4, n. 6, p. 28352-28365, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-382>. Acesso em: 21 jul. 2025.

SMALL E. AND BECKSTEAD H. D. Cannabinoid phenotypes in Cannabis sativa. **Nature** 245: 147-148. 1973.

STOL, M. **Epilepsy in Babylonia**. Groningen: Styx Publications, 1993.

SUGAYA, Y.; KANO, M. Endocannabinoid-mediated control of neural circuit excitability and epileptic seizures. **Frontiers in Neural Circuits**, [s. l.], v. 15, p. 1-18, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.781113>. Acesso em: 21 jul. 2025.

TAVARES, E. T. *et al.* O perfil da epilepsia no Brasil. In: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA FACULDADE DA SERRA GAÚCHA, 2., Caxias do Sul, 2014. **Anais** [...]. Caxias do Sul: FSG, 2014. p. 823-825. Disponível em: <https://ojs.fsg.edu.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/822-825/1036>. Acesso em: 21 jul. 2025.

TAVARES, L. J. R. S. *et al.* Mortalidade por epilepsia e estado de mal epilético no Brasil: análise do perfil epidemiológico. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 14, p. 1-14, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.35922>. Acesso em: 21 jul. 2025.

TERRA, V. C. *et al.* Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 74, p. 1031-1034, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160158>. Acesso em: 21 jul. 2025.

THIELE, E. A. *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10125, p. 1085-1096, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3). Acesso em: 21 jul. 2025.

TONG, X. *et al.* A comparison of epileptogenic effect of status epilepticus treated with diazepam, midazolam, and pentobarbital in the mouse pilocarpine model of epilepsy. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 13, p. 1-11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821917>. Acesso em: 21 jul. 2025.

TOUWN, M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal of Psychoactive Drugs**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 23-34, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447>. Acesso em: 21 jul. 2025.

TRINKA, E. *et al.* A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. **Epilepsia**, [s. l.], v. 56, n. 10, p. 1515-1523, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13121>. Acesso em: 21 jul. 2025.

TURSKI, W. A. *et al.* Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: a behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 315-335, 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(83\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0166-4328(83)90136-5). Acesso em: 21 jul. 2025.

UFRGS. Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório. **Guia de anestesia e analgesia para ratos e camundongos**. Porto Alegre: UFRGS, 2016.

WAJNSZTEJN, R. Canabidiol como alternativa terapêutica nas epilepsias. In: MEIRA, I. D.; BEZERRA, D. F. (ed.). **Guia prático do uso de canabinoides em epilepsia**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2024, p. 13-18.

WALLACE, M. J. *et al.* The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 307, n. 1, p. 129-137, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051920>. Acesso em: 21 jul. 2025.

WEIBLEN, G. D. *et al.* Gene duplication and divergence affecting drug content in Cannabis sativa. **New Phytologist**, Oxford, v. 208, n. 4, p. 1241-1250, dez. 2015. DOI: 10.1111/nph.13582.

WELCH, S. P.; EADS, M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. **Brain Research**, [s. l.], v. 848, n. 1-2, p. 183-190, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01908-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01908-3). Acesso em: 25 jul. 2025.

WIRRELL, E. C. *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. **Epilepsia**, [s. l.], v. 63, n. 6, p. 1333-1348, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.17237>. Acesso em: 21 jul. 2025.

YACUBIAN, E. M. T. Evolução da terapêutica medicamentosa das epilepsias. In: YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAIEDO, G.; RIOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica, 2014. p. 51-56.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>. Acesso em: 21 jul. 2025.

ANÁLISE DESCRITIVA

Descrição: Foram calculadas estatísticas descritivas como distribuição de frequências e distribuição de frequências cruzadas para as variáveis qualitativas (categóricas) e média, desvio, mínimo, máximo, mediana e moda para as variáveis quantitativas (métricas).

ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS PARA TODA A AMOSTRA

	Grupos	
	Casos	%
Midazolan	10	14,3%
Fenobarbital	10	14,3%
Canabidiol	10	14,3%
Canabidiol	10	14,3%
+Canabigerol	10	14,3%
Canabidiol+	10	14,3%
Canabigerol+THC	10	14,3%
Canabinol+	10	14,3%
Canabicromeno+canabigerol	10	14,3%
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	10	14,3%
Total	70	100,0%

	Escala de Racine	
	Casos	%
Não classificados	1	1
Movimentos orofaciais	3	8,6%
Abalos de cabeça	1	2
	8	5,7%
Clônus de membros anteriores	8	1
	8	1,4%
Elevação/extensão do dorso	5	7
	5	,1%
Elevação com extensão do dorso seguida de queda	1	1
	1	,4%
	2	3
	5	5,7%
Total	7	1
	0	00,0%

	Status epilepticus	
	Casos	%
	4	6

ão	4	2,9%
im	6	7,1%
otal	0	00,0%

	Sinais colinérgicos	
	C	%
	asos	
im	7	1
	0	00,0%
otal	7	1
	0	00,0%

	WDS	
	C	%
	asos	
ão	5	7
	4	7,1%
im	1	2
	6	2,9%
otal	7	1
	0	00,0%

	Esterotipias	
	C	%
	asos	
ão	2	3
	4	4,3%
im	4	6
	6	5,7%
otal	7	1
	0	00,0%

	Sedação	
	C	%
	asos	
ão	6	8
	0	5,7%
im	1	1
	0	4,3%
otal	7	1
	0	00,0%

ESTATÍSTICAS POR GRUPO

		Escala de Racine												Total	
		Não classificados		Movimentos orofaciais		Abalos de cabeça		Clônus de membros anteriores		Elevação/ extensão do dorso		Elevação com extensão do dorso seguida de queda		asos	
		asos		asos		asos		asos		asos		asos			
rupos	Midazolan		0,0%		0,0%									0	00,0%
	Fenobarbital		0,0%		0,0%							0,0%		0	00,0%
	Canabidiol				0,0%		0,0%					0,0%		0	00,0%
	Canabidiol						0,0%					0,0%		0	00,0%
	+Canabigerol						0,0%					0,0%		0	00,0%
	Canabidiol+Canabigerol+THC		0,0%		0,0%		0,0%		0,0%			0,0%		0	00,0%
	Canabinol+Canabicromeno+canabigerol				0,0%		0,0%		0,0%		0,0%	0,0%		0	00,0%
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno		0,0%									0,0%		0	00,0%
Total		3	8,6%	8	5,7%		1,4%		,1%		,4%	5	5,7%	0	00,0%

		Status epilepticus				Total	
		Não		Sim			
		C	%	C	%	C	%
asos				asos		asos	
rupos	Midazolan	1	1			1	1
		0	00,0%			0	00,0%
	Fenobarbital	9	9	1	1	1	1
			0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol	4	4	6	6	1	1
			0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol	5	5	5	5	1	1
	+Canabigerol		0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol+	8	8	2	2	1	1
	Canabigerol+THC		0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabinol+						
	Canabicromeno+canabige	5	5	5	5	1	1
	rol		0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol+can						
	abigerol+Canabicromeno	3	3	7	7	1	1
			0,0%		0,0%	0	00,0%
	Total	4	6	2	3	7	1
		4	2,9%	6	7,1%	0	00,0%

		Sinais colinérgicos		Total	
		Sim			
		C	%	C	%
asos				asos	
rupos	Midazolan	1	1	1	1
		0	00,0%	0	00,0%
	Fenobarbital	1	1	1	1
		0	00,0%	0	00,0%
	Canabidiol	1	1	1	1
		0	00,0%	0	00,0%
	Canabidiol	1	1	1	1
	+Canabigerol	0	00,0%	0	00,0%
	Canabidiol+	1	1	1	1
	Canabigerol+THC	0	00,0%	0	00,0%
	Canabinol+	1	1	1	1
	Canabicromeno+canabigerol	0	00,0%	0	00,0%
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	1	1	1	1
		0	00,0%	0	00,0%
Total		7	1	7	1
		0	00,0%	0	00,0%

		WDS				Total	
		Não		Sim			
		C	%	C	%	C	%
asos				asos		asos	
rupos	Midazolan	8	8	2	2	1	1
			0,0%		0,0%	0	00,0%
	Fenobarbital	8	8	2	2	1	1
			0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol	9	9	1	1	1	1
			0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol	8	8	2	2	1	1
	+Canabigerol		0,0%		0,0%	0	00,0%
	Canabidiol+	6	6	4	4	1	1
	Canabigerol+THC		0,0%		0,0%	0	00,0%

Canabinol+						
Canabicromeno+canabigerol	6	6 0,0%	4	4 0,0%	1 0	1 00,0%
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	9	9 0,0%	1	1 0,0%	1 0	1 00,0%
Total	5	7	1	2	7	1
	4	7,1%	6	2,9%	0	00,0%

		Esterotipias				Total	
		Não		Sim			
		C	%	C	%	C	%
asos				asos		asos	
rupos	Midazolan	3	3 0,0%	7	7 0,0%	1	1 00,0%
	Fenobarbital	3	3 0,0%	7	7 0,0%	1	1 00,0%
	Canabidiol	6	6 0,0%	4	4 0,0%	1	1 00,0%
	Canabidiol	5	5 0,0%	5	5 0,0%	1	1 00,0%
	+Canabigerol	3	3 0,0%	7	7 0,0%	1	1 00,0%
	Canabidiol+						
	Canabigerol+THC	3	3 0,0%	7	7 0,0%	0	0 00,0%
	Canabinol+						
	Canabicromeno+canabige	4	4 0,0%	6	6 0,0%	1	1 00,0%
	rol					0	0 00,0%
	Canabidiol+can			1	1	1	1
	abigerol+Canabicromeno			0	00,0%	0	00,0%
	Total	2	3	4	6	7	1
		4	4,3%	6	5,7%	0	00,0%

		Sedação				Total	
		Não		Sim			
		C	%	C	%	C	%
asos				asos		asos	
rupos	Midazolan	1	1 00,0%			1	1 00,0%
	Fenobarbital	0	0 00,0%			0	0 00,0%
	Canabidiol	1	1 00,0%			1	1 00,0%
	Canabidiol	0	0 00,0%			0	0 00,0%
	+Canabigerol	1	1 00,0%			1	1 00,0%
	Canabidiol+	0	0 00,0%			0	0 00,0%
	Canabigerol+THC	1	1 00,0%			1	1 00,0%
	Canabinol+	0	0 00,0%			0	0 00,0%
	Canabicromeno+canabige	1	1 00,0%			1	1 00,0%
	rol	0	0 00,0%			0	0 00,0%

Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno			10	100,0%	10	100,0%
Total	60	85,7%	100	4,3%	70	00,0%

		Idade (dias)			Peso corporal (G)			Latência das crises (minutos)			Peso do cérebro (G)		
		édia M	esvio D	N	édia M	esvio D	N	édia M	esvio D	N	édia M	esvio D	N
rupos	Midazolan	163,4	9,6	10	345,0	15,4	10	20,5	18,0	10	1,8	,2	10
	Fenobarbital	253,5	4,7	10	347,4	2,2	10	18,0	19,1	0	,7	2	0
	Canabidiol	304,5	1,0	10	372,0	1,2	0	34,0	18,1	0	,8	1	0
	Canabidiol	301,0	1,1	10	389,6	1,5	1	32,0	14,8	0	,8	1	0
	+Canabigerol	300,7	1,5	0	401,8	3,0	0	31,0	12,9	0	,9	1	0
	Canabinol+												
	Canabicromeno+canabigerol	272,5	2,9	10	368,2	3,6	0	29,8	1,9	0	,8	1	0
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	196,5	6,9	10	359,7	2,6	10	11,1	1,2	0	,8	1	0
	Total	256,0	5,8	70	369,1	3,8	0	25,2	6,4	0	,8	1	0

			édia M	esvio D	N	ínimo M	ediana M	oda M	áximo M
rupos	Midazolan	Ida	1	9	1	1	1	1	1
		de (dias)	63,4	,6	0	54,0	59,0	59,0	77,0
	Fenobarbital	Ida	2	4	1	2	2	2	2
		de (dias)	53,5	,7	0	49,0	53,5	49,0	58,0
	Canabidiol	Ida	3	1	1	2	3	2	3
		de (dias)	04,5	0,0	0	95,0	04,5	95,0	14,0
	Canabidiol	Ida	3	1	1	3	3	3	3
	+Canabigerol	de (dias)	01,0	,1	0	00,0	01,0	00,0	02,0

Canabidiol+	Ida	3	1	1	2	2	2	3
Canabigerol+THC	de (dias)	00,7	5,5	0	86,0	99,5	86,0	16,0
Canabinol+	Ida	2	2	1	2	2	2	3
Canabicromeno+canabigerol	de (dias)	72,5	9,0	0	45,0	72,5	45,0	00,0
Canabidiol+canab	Ida	1	6	1	1	1	1	2
igerol+Canabicromeno	de (dias)	96,5	,9	0	90,0	96,5	90,0	03,0

			M	D		M	M	M	M
			édia	esvio	N	ínimo	ediana	oda	áximo
rupos	Midazolan	Peso	3	1	1	3	3	3	3
	corporal (G)		45,0	5,4	0	22,0	48,5	36,0	69,0
	Fenobarbital	Peso	3	2	1	3	3	3	3
	corporal (G)		47,4	4,2	0	06,0	49,0	63,0	86,0
	Canabidiol	Peso	3	2	1	3	3	3	3
	corporal (G)		72,0	1,2	0	38,0	73,0	61,0	96,0
	Canabidiol	Peso	3	1	1	3	3	3	4
	+Canabigerol	corporal (G)	89,6	5,7	0	56,0	91,5	56,0	11,0
	Canabidiol+	Peso	4	5	1	3	3	3	5
	Canabigerol+THC	corporal (G)	01,8	3,0	0	16,0	92,5	16,0	02,0
	Canabinol+	Peso	3	3	1	3	3	3	4
	Canabicromeno+canabigerol	corporal (G)	68,2	2,6	0	09,0	68,0	09,0	34,0
	Canabidiol+canab	Peso	3	2	1	3	3	3	4
	igerol+Canabicromeno	corporal (G)	59,7	0,6	0	37,0	54,0	45,0	05,0

			M	D		M	M	M	M
			édia	esvio	N	ínimo	ediana	oda	áximo
rupos	Midazolan	Latência	2	1	1	,	2	,	5
	das crises (minutos)		0,5	8,0	0	0	0,0	0	0,0
	Fenobarbital	Latência	1	1	1	,	2	,	6
	das crises (minutos)		8,0	9,1	0	0	1,0	0	0,0
	Canabidiol	Latência	3	1	1	2	2	2	6
	das crises (minutos)		4,0	8,1	0	0,0	5,0	5,0	0,0
	Canabidiol	Latência	3	1	1	1	2	1	6
	+Canabigerol	das crises (minutos)	2,0	4,8	0	3,0	8,5	3,0	0,0
	Canabidiol+	Latência	3	1	1	,	3	3	4
	Canabigerol+THC	das crises (minutos)	1,0	2,9	0	0	5,0	5,0	5,0
	Canabinol+	Latência	2	9	1	2	2	2	5
	Canabicromeno+canabigerol	das crises (minutos)	9,8	,9	0	0,0	6,0	5,0	0,0
	Canabidiol+canab	Latência	1	8	1	,	1	,	2
	igerol+Canabicromeno	das crises (minutos)	1,1	,2	0	0	3,5	0	2,0

				M	D		M	M	M	M
				édia	esvio	N	ínimo	ediana	oda	áximo
rupos	Midazolan	Peso	do	1	,	1	1	1	1	2
	cerebro (G)			,8	2	0	,4	,8	,4	,1
	Fenobarbital	Peso	do	1	,	1	1	1	1	1
	cerebro (G)			,7	2	0	,5	,7	,8	,9
	Canabidiol	Peso	do	1	,	1	1	1	1	1
	cerebro (G)			,8	1	0	,7	,8	,8	,9
	Canabidiol	Peso	do	1	,	1	1	1	1	2
	+Canabigerol	cerebro (G)		,8	1	0	,6	,7	,7	,0
	Canabidiol+	Peso	do	1	,	1	1	1	1	2
	Canabigerol+THC	cerebro (G)		,9	1	0	,7	,9	,8	,1
	Canabinol+	Peso	do	1	,	1	1	1	1	2
	Canabicromeno+canabigerol	cerebro (G)		,8	1	0	,7	,8	,8	,0
	Canabidiol+canab	Peso	do	1	,	1	1	1	1	1
	igerol+Canabicromeno	cerebro (G)		,8	1	0	,6	,8	,9	,9

ANÁLISE INFERENCIAL

Descrição: O objetivo é comparar, num primeiro momento (ANÁLISE A), o Grupo I (Midazolan), que é o grupo Controle, com os demais grupos de fitocanabinóides (Grupos 3, 4, 5, 6 e 7). Posteriormente (ANÁLISE B), fez-se a comparação dos resultados entre os grupos de fitocanabinóides (Grupos 3, 4, 5, 6 e 7). O Grupo 2 (Fenobarbital) foi excluído das análises.

Foram realizadas análise bivariadas, mais especificamente o Teste Qui-Quadrado para as variáveis qualitativas e o Teste de Igualdade de Médias para as variáveis métricas. O Teste de Igualdade de Médias foi precedido pelo Teste de Normalidade de Shapiro-Wilk. Ao se verificar a hipótese de normalidade, procedeu-se o Teste t para Amostras Independentes. Em não se verificando a hipótese de normalidade, realizou-se o teste não paramétrico equivalente, mais especificamente o teste de Mann-Whitney.

Posteriormente foi realizada uma Análise Multivariada através da estimação de um Modelo de Regressão Logística Binária que teve como desfecho a variável Status epilepticus e como covariáveis (fatores ou variáveis explicativas) o Grupo e o peso do cérebro.

RESULTADO DO TESTE DE NORMALIDADE

Grupos		Shapiro-Wilk (S-W)
		p-valor
Midazolan	Idade (dias)	0,002
	Peso corporal (G)	0,548
	Latência das crises	
	(minutos)	0,175
	(G) Peso do cérebro	0,425
Canabidiol	Idade (dias)	0,000
	Peso corporal (G)	0,134
	Latência das crises	
	(minutos)	0,000
	(G) Peso do cérebro	0,430
Canabidiol + Canabigerol	Idade (dias)	0,000
	Peso corporal (G)	0,585
	Latência das crises	
	(minutos)	0,155
	(G) Peso do cérebro	0,641
Canabidiol+ Canabigerol+THC	Idade (dias)	0,000
	Peso corporal (G)	0,809
	Latência das crises	
	(minutos)	0,041
	(G) Peso do cérebro	0,767
Canabidiol+ Canabigerol+Canabigerol	Idade (dias)	0,000
	Peso corporal (G)	0,734
	Latência das crises	
	(minutos)	0,020
	(G) Peso do cérebro	0,312
Canabidiol+canabigerol+Canabigerol	Idade (dias)	0,000
	Peso corporal (G)	0,121
	Latência das crises	
	(minutos)	0,070
	(G) Peso do cérebro	0,592

Resultado: Não se verificou a hipótese de normalidade ($p < 0,05$) para as variáveis: Idade (em todos os grupos); e latência das crises (grupos 3 (Canabidiol), 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC); 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol)).

TESTES DE COMPARAÇÃO DE MÉDIAS

ANÁLISE A) Comparação do Grupo 1 (Midazolan) com os demais grupos de fitocanabinóides (Grupos 3,4,5,6 e 7)

		Idade (dias)			Mann-Whitney (p-valor)
		Média	Desvio	N	
Grupos	Midazolan	163,4	9,6	10	-
	Canabidiol	304,5	10,0	10	0,000
	Canabidiol +Canabigerol	301,0	1,1	10	0,000
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	300,7	15,5	10	0,000
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	272,5	29,0	10	0,000

		Latência das crises (minutos)			p-valor	Teste
		Média	Desvio	N		
Grupos	Midazolan	20,5	18,0	10	-	Mann-Whitney
	Canabidiol	34,0	18,1	10	0,059	
	Canabidiol +Canabigerol	32,0	14,8	10	0,137	Teste t
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	31,0	12,9	10	0,222	Mann-Whitney
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	29,8	9,9	10	0,080	Mann-Whitney
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	11,1	8,2	10	0,151	Teste t

	Peso corporal (G)			Teste t (p-valor)	Peso do cérebro (G)			Teste t (p-valor)
	M	D	N		M	De	N	

		édia	esvio			édia	svio		
rupos	Midazolan	3 45,0	1 5,4	1 0	-	1 ,8	,2	0	-
	Canabidiol	3 72,0	2 1,2	1 0	0,004	1 ,8	,1	0	0,951
	Canabidiol +Canabigerol	3 89,6	1 5,7	1 0	0,000	1 ,8	,1	0	0,944
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	4 01,8	5 3,0	1 0	0,008	1 ,9	,1	0	0,078
	Canabinol+ Canabicromeno+c anabigerol	3 68,2	3 2,6	1 0	0,057	1 ,8	,1	0	0,333
	Canabidiol+canab igerol+Canabicromeno	3 59,7	2 0,6	1 0	0,088	1 ,8	,1	0	0,692

Análise síntese: Neste grupo de análise, foram comparados os resultados das variáveis métricas (Idade, Peso Corporal, Latência de Crises e Peso do Cérebro) entre o Grupo Midazolan (controle) e os demais grupos. Vê-se que o Grupo Midazolan (Controle) tem em média menor idade que os demais grupos e esta diferença é significativa entre os grupos. O Grupo Midazolan também apresenta menor Latência das Crises em relação aos demais grupos, com exceção do Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno). Entretanto, esta diferença não foi significativa comparando-se os grupos ao nível de significância de 5%. Trabalhando-se com nível de significância um pouco maior (8%), vê-se diferença significativa entre o Grupo Midazolan e os Grupos 3 (Canabidiol) e 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol).

TESTES DE COMPARAÇÃO DE MÉDIAS

ANÁLISE B) Comparação entre os demais grupos de fitocanabinóides (Grupos 3, 4, 5, 6 e 7)**VARIÁVEL IDADE****Comparação do Grupo 3 (Canabidiol) com os demais grupos de fitocanabinóides (4, 5, 6 e 7)**

Grupos	Idade (dias)			Mann-Whitney (p-valor)
	Média	Desvio	N	
Canabidiol	304,5	10,0	10	-
Canabidiol +Canabigerol	301,0	1,1	10	1,000
Canabidiol+ Canabigerol+THC	300,7	15,5	10	0,698
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	272,5	29,0	10	0,051
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	196,5	6,9	10	0,000

Análise**síntese:**

Neste

grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$), entre as idades do Grupo 3 (Canabidiol) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 4 (Canabidiol +Canabigerol) com os demais grupos de fitocanabinóides (5, 6 e 7)

Grupos	Idade (dias)			Mann-Whitney (p-valor)
	Média	Desvio	N	
Canabidiol +Canabigerol	301,0	1,1	10	-
Canabidiol+ Canabigerol+THC	300,7	15,5	10	1,000
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	272,5	29,0	10	0,002
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	196,5	6,9	10	0,000

síntese: Neste encontrada

Análise grupo de análise, foi diferença significativa ($p < 0,05$), entre as idades do Grupo 4 (Canabidiol +Canabigerol) e os Grupos 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) e 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) com os demais grupos de fitocanabinóides (6 e 7)

Grupos	Idade (dias)			Mann-Whitney (p-valor)
	Média	Desvio	N	
Canabidiol+ Canabigerol+THC	300,7	15,5	10	-
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	272,5	29,0	10	0,052
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	196,5	6,9	10	0,000

síntese: Neste encontrada

Análise grupo de análise, foi diferença significativa ($p < 0,05$), entre as idades do Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) com os demais grupos de fitocanabinóides (7)

	Idade (dias)			Mann-Whitney (p-valor)
	Média	Desvio	N	
Grupos				
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	272,5	29,0	10	-
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	196,5	6,9	10	0,000

Análise

grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$), entre as idades do Grupo 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

síntese: Neste

VARIÁVEIS PESO CORPORAL E PESO DO CÉREBRO

Comparação do Grupo 3 (Canabidiol) com os demais grupos de fitocanabinóides (4, 5, 6 e 7)

	Peso corporal (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)	Peso do cérebro (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)
	M édia	D esvio	N		M édia	De svio		
rupos								
Canabidiol	3 72,0	2 1,2	1 0	-	1 ,8	,1	0	-
+Canabigerol	3 89,6	1 5,7	1 0	1,000	1 ,8	,1	0	1,000
Canabidiol+ Canabigerol+THC	4 01,8	5 3,0	1 0	0,421	1 ,9	,1	0	0,239
Canabinol+ Canabicromeno+c anabigerol	3 68,2	3 2,6	1 0	1,000	1 ,8	,1	0	1,000
Canabidiol+canab igerol+Canabicromeno	3 59,7	2 0,6	1 0	1,000	1 ,8	,1	0	1,000

Análise síntese: Neste grupo de análise, não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$), entre o peso corporal e o peso do cérebro entre os grupos.

Comparação do Grupo 4 (Canabidiol +Canabigerol) com os demais grupos de fitocanabinóides (5, 6 e 7)

	Peso corporal (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)	Peso do cérebro (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)
	M édia	D esvio	N		M édia	De svio		
rupos								
Canabidiol +Canabigerol	3 89,6	1 5,7	1 0	-	1 ,8	,1 0		-
Canabidiol+ Canabigerol+THC	4 01,8	5 3,0	1 0	1,000	1 ,9	,1 0		0,359
Canabinol+ Canabicromeno+c anabigerol	3 68,2	3 2,6	1 0	1,000	1 ,8	,1 0		1,000
Canabidiol+canab igerol+Canabicromeno	3 59,7	2 0,6	1 0	0,413	1 ,8	,1 0		1,000

Análise síntese: Neste grupo de análise, não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$), entre o peso corporal e o peso do cérebro entre os grupos.

Comparação do Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) com os demais grupos de fitocanabinóides (6 e 7)

	Peso corporal (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)	Peso do cérebro (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)
	M édia	D esvio	N		M édia	De svio		
rupos								
Canabidiol+ Canabigerol+THC	4 01,8	5 3,0	1 0	-	1 ,9	,1 0		-
Canabinol+ Canabicromeno+c anabigerol	3 68,2	3 2,6	1 0	0,207	1 ,8	,1 0		1,000
Canabidiol+canab igerol+Canabicromeno	3 59,7	2 0,6	1 0	0,036	1 ,8	,1 0		0,907

Análise síntese: Neste grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$), entre o peso corporal do Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) e do Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) com os demais grupos de fitocanabinóides (7)

	Peso corporal (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)	Peso do cérebro (G)			ANOVA COM POST HOC BONFERRONI (p-valor)
	M édia	D esvio	N		M édia	De svio		
rupos								
Canabinol+ Canabicromeno+c anabigerol	3 68,2	3 2,6	1 0	-	1 ,8	,1	0	-
Canabidiol+canab igerol+Canabicromeno	3 59,7	2 0,6	1 0	1,000	1 ,8	,1	0	1,000

Análise síntese: Neste grupo de análise, não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$), entre o peso corporal e o peso do cérebro entre os grupos.

VARIÁVEL LATÊNCIA DAS CRISES

Comparação do Grupo 3 (Canabidiol) com os demais grupos de fitocanabinóides (4,5,6 e 7)

		Latência das crises (minutos)			p- valor	Teste
		Média	Desvio	N		
Grupos						
	Canabidiol	34,0	18,1	10	-	Mann-Whitney
	Canabidiol +Canabigerol	32,0	14,8	10	0,730	Mann-Whitney
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	31,0	12,9	10	0,567	Mann-Whitney
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	29,8	9,9	10	0,727	Mann-Whitney
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	11,1	8,2	10	0,000	Mann-Whitney

Análise

síntese: Neste grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$),

entre a latência das crises entre o Grupo 3 (Canabidiol) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 4 (Canabidiol +Canabigerol) com os demais grupos de fitocanabinóides (5,6 e 7)

Grupos	Latência das crises (minutos)			p- valor	Teste
	Média	Desvio	N		
Canabidiol +Canabigerol	32,0	14,8	10	-	Mann-Whitney
Canabidiol+ Canabigerol+THC	31,0	12,9	10	0,520	Mann-Whitney
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	29,8	9,9	10	0,676	Mann-Whitney
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	11,1	8,2	10	0,026	Anova com Post Hoc Bonferroni

Análise síntese: Neste grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$), entre a latência das crises entre o Grupo 4 (Canabidiol +Canabigerol) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) com os demais grupos de fitocanabinóides (6 e 7)

Grupos	Latência das crises (minutos)			p- valor	Teste
	Média	Desvio	N		
Canabidiol+ Canabigerol+THC	31,0	12,9	10	-	Mann-Whitney
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	29,8	9,9	10	0,362	Mann-Whitney
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	11,1	8,2	10	0,002	Mann-Whitney

--	--	--	--	--	--

Análise síntese: Neste grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$), entre a latência das crises entre o Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

Comparação do Grupo 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) com os demais grupos de fitocanabinóides (6 e 7)

Grupos	Latência das crises (minutos)			p- valor	Teste
	Média	Desvio	N		
Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	29,8	9,9	10	-	Mann-Whitney
Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	11,1	8,2	10	0,000	Mann-Whitney

Análise síntese: Neste grupo de análise, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$), entre a latência das crises entre o Grupo 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno).

**RESULTADOS DO TESTE QUI-QUADRADO
(ANÁLISES A E B)**

			Escala de Racine							
			Não classificados	Movimentos orofaciais	Abalos de cabeça	Clônus de membros anteriores	Elevação/extensão do dorso	Elevação com extensão do dorso seguida de queda		
grupos	C	Midazolan	Caso	3	7	0	0	0	0	10
			Res							
			Pad Ajustado	2,0	3,6	-1,4	-1,0	-0,5	-2,8	
		Canabidiol	Caso	0	3	1	0	0	6	10
			Res							
			Pad Ajustado	-1,3	0,4	-0,3	-1,0	-0,5	1,4	
		Canabidiol+Canabigerol	Caso	0	0	5	0	0	5	10
			Res							
			Pad Ajustado	-1,3	-2,0	3,7	-1,0	-0,5	0,7	
		Canabidiol+Canabigerol+THC	Caso	1	2	1	4	0	2	10
			Res							
			Pad Ajustado	-0,2	-0,4	-0,3	4,0	-0,5	-1,4	
		Canabinol+Canabicromeno+canabigerol	Caso	0	3	1	1	1	4	10
			Res							
			Pad Ajustado	-1,3	0,4	-0,3	0,2	2,3	0,0	
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	Caso	3	0	0	0	0	7	10	
		Res								
		Pad Ajustado	2,0	-2,0	-1,4	-1,0	-0,5	2,1		
total	T	Caso	7	15	8	5	1	24	60	

Observação: p-valor igual a 0,000. Res Pad Ajustado: Resíduo Padronizado Ajustado.

Análise: Foi encontrada associação estatística ($p < 0,05$) entre os Grupos e a variável Escala de Racine. Realizando-se a ANACOR (Análise de Correspondência), pode-se verificar associação entre as seguintes categorias: Grupo Midazolan e Movimento orofaciais; Grupo 4 (Canabidiol +Canabigerol) e Abalos de cabeça; Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) e Clônus de membros anteriores; Grupo 6 (Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol) e Elevação/extensão do dorso; Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno) e Elevação com extensão do dorso seguida de queda. **Observação:** análise prejudicada pelo grande número de células com frequência esperada baixa (menor que 5 casos).

			Status epilepticus		Total
			Não	Sim	
Grupos	Midazolan	Casos	10	0	10
		Res			
		Pad Ajustado	2,9	-2,9	
	Canabidiol	Casos	4	6	10
		Res			
		Pad Ajustado	-1,3	1,3	
	Canabidiol +Canabigerol	Casos	5	5	10
		Res			
		Pad Ajustado	-0,6	0,6	
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	Casos	8	2	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,5	-1,5	
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	Casos	5	5	10
		Res			
		Pad Ajustado	-0,6	0,6	
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	Casos	3	7	10
		Res			
		Pad Ajustado	-2,0	2,0	
Total		Count	35	25	60

Observação: p-valor igual a 0,014. Res Pad Ajustado: Resíduo Padronizado Ajustado.

Análise: Foi encontrada associação estatística ($p < 0,05$) entre os Grupos e a variável Status epilepticus. Realizando-se a ANACOR (Análise de Correspondência), pode-se verificar associação entre as seguintes categorias: Grupo Midazolan e Não Status epilepticus e o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno) com Status epilepticus. **Observação:** análise prejudicada pelo grande número de células com frequência esperada baixa (menor que 5 casos).

			WDS		Total
			Não	Sim	
Grupos	Midazolan	Casos	8	2	10
		Res			
		Pad Ajustado	0,3	-0,3	
	Canabidiol	Casos	9	1	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,1	-1,1	
	Canabidiol +Canabigerol	Casos	8	2	10
		Res			
		Pad Ajustado	0,3	-0,3	
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	Casos	6	4	10
		Res			
		Pad Ajustado	-1,4	1,4	
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	Casos	6	4	10
		Res			
		Pad Ajustado	-1,4	1,4	
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	Casos	9	1	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,1	-1,1	
Total		Casos	46	14	60

Observação: p-valor igual a 0,390. Res Pad Ajustado: Resíduo Padronizado Ajustado.

Análise: Não foi encontrada associação estatística ($p > 0,05$) entre os Grupos e a variável WDS. **Observação:** análise prejudicada pelo grande número de células com frequência esperada baixa (menor que 5 casos).

			Esterotipias		Total
			Não	Sim	
Grupos	Midazolan	Casos	3	7	10
		Res			
		Pad Ajustado	-0,4	0,4	
	Canabidiol	Casos	6	4	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,8	-1,8	
	Canabidiol +Canabigerol	Casos	5	5	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,1	-1,1	
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	Casos	3	7	10
		Res			
		Pad Ajustado	-0,4	0,4	
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	Casos	4	6	10
		Res			
		Pad Ajustado	0,4	-0,4	
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	Casos	0	10	10
Res					
	Pad Ajustado	-2,5	2,5		
Total		Casos	21	39	60

Observação: p-valor igual a 0,092. Res Pad Ajustado: Resíduo Padronizado Ajustado.

Análise: Não foi encontrada associação estatística ($p > 0,05$) entre os Grupos e a variável Esterotipias. Entretanto, a um nível de significância um pouco maior (10%), verifica-se associação entre as variáveis. Realizando-se a ANACOR (Análise de Correspondência), verifica-se associação entre o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno) e Sim para Esterotipias. **Observação:** análise prejudicada pelo grande número de células com frequência esperada baixa (menor que 5 casos).

			Sedação		Total
			Não	Sim	
Grupos	Midazolan	Casos	10	0	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,5	-1,5	
	Canabidiol	Casos	10	0	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,5	-1,5	
	Canabidiol +Canabigerol	Casos	10	0	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,5	-1,5	
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	Casos	10	0	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,5	-1,5	
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	Casos	10	0	10
		Res			
		Pad Ajustado	1,5	-1,5	
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	Casos	0	10	10
		Res			
		Pad Ajustado	-7,7	7,7	
Total		Casos	50	10	60

Observação: p-valor igual a 0,000. Res Pad Ajustado: Resíduo Padronizado Ajustado.

Análise: Foi encontrada associação estatística ($p < 0,05$) entre os Grupos e a variável Sedação. Realizando-se a ANACOR (Análise de Correspondência), verifica-se associação entre o Grupo 7 (Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno) e Sim para Sedação. **Observação:** análise prejudicada pelo grande número de células com frequência esperada baixa (menor que 5 casos).

SÍNTESE

Foram realizadas análises estatísticas compatíveis com as variáveis disponíveis. Num primeiro momento, foram apresentadas as estatísticas descritivas (média, desvio, mínimo, mediana, moda, máximo, distribuição de frequências) para as variáveis métricas e qualitativas.

Posteriormente, foram feitas análises inferenciais com base na análise estatística bivariada. Para as variáveis métricas foram realizados testes de comparação de médias (paramétricos e não-paramétricos) precedidos pelo teste de Normalidade. Para as variáveis qualitativas foram realizados o Teste Qui-Quadrado com Análise de Correspondência.

Através do Teste Qui-Quadrado e da Análise de Correspondência (ANACOR), pode-se verificar a principal hipótese deste trabalho. Analisando-se a tabela de contingência (tabela de frequências cruzadas) abaixo, verificou-se associação ($p = 0,014$) entre os Grupos e a ocorrência de Status epilepticus. Através da Análise de Correspondência (ANACOR), observando-se os resíduos padronizados ajustados, verificou associação (resíduo $\geq 1,96$, o que equivale ao nível de significância de 5%) entre as categorias Midazolam (Grupo 1) e Não para Status epilepticus. Ao se trabalhar com um nível de significância igual a 7% (resíduo $\geq 1,5$), pode-se observar também associação entre o Grupo 5 (Canabidiol+ Canabigerol+THC) e Não para Status epilepticus. Isto significa que há uma similaridade (associação) entre os Grupos 1 e 5 quanto à não ocorrência de status epilepticus. Verificou-se também associação entre o Grupo Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno (Grupo 7) e Sim para Status epilepticus.

			Status epilepticus	
			Não	Sim
Grupos	Midazolam	Casos	10	0
		Res		
		Pad Ajustado	2,9	-2,9
	Canabidiol	Casos	4	6
		Res		
		Pad Ajustado	-1,3	1,3
	Canabidiol +Canabigerol	Casos	5	5
		Res		
		Pad Ajustado	-0,6	0,6
	Canabidiol+ Canabigerol+THC	Casos	8	2
		Res		
		Pad Ajustado	1,5	-1,5
	Canabinol+ Canabicromeno+canabigerol	Casos	5	5
		Res		
		Pad Ajustado	-0,6	0,6
	Canabidiol+canabigerol+Canabicromeno	Casos	3	7
		Res		
		Pad Ajustado	-2,0	2,0
Total		Count	35	25

Observação: p-valor igual a 0,014. Res Pad Ajustado: Resíduo Padronizado Ajustado.

Os testes de comparação de médias realizados sobre as variáveis métricas permitem verificar as diferenças ou não entre os grupos quanto às variáveis Idade, Peso Corporal, Latência das Crises e Peso do Cérebro. Resultados foram detalhados no decorrer do documento.