

REBECA DE MELO ARAUJO BRASIL

INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA CANNABIS SATIVA, CANABIDIOL E
EPILEPSIA

BELÉM

2020

REBECA DE MELO ARAUJO BRASIL

INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA CANNABIS SATIVA, CANABIDIOL E EPILEPSIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Modalidade Biologia da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Licenciado em Biologia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Silene Maria Araujo De Lima.
Laboratório de Neurobiologia - ICB- UFPA

BELÉM
2020

REBECA DE MELO ARAUJO BRASIL

INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA CANNABIS SATIVA, CANABIDIOL E EPILEPSIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Modalidade Biologia da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Licenciado em Biologia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Silene Maria Araujo De Lima.
Laboratório de Neurobiologia - ICBz

Aprovado em __/__/__

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Silene Maria Araujo De Lima.
Laboratório de Neurobiologia - ICB

Avaliador: Prof^º Dr^º Romulo Augusto Feio Farias
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Avaliador: Prof^º Igor Tagore dos Santos Passos
Universidade da Amazônia (UNAMA)

BELÉM

2020

“Grandes são as obras do SENHOR; procuradas por todos os que nelas tomam prazer”

(Salmos.112:2 -ACF)

Dedico a todas as pessoas que conhecem a dificuldade de viver uma vida com epilepsia ou conhecem alguém que assim vive. A elas elevo os meus pensamentos ao inserir cada letra neste trabalho. Se em mim não houver compaixão por estas pessoas de nada adiantaria o que faço. Se não for por elas em vão é o meu trabalho. A vocês que conhecem a epilepsia melhor do que eu.

AGRADECIMENTOS

É razoavelmente fácil nos sentirmos gratos quando a situação nos é favorável. Mas é quando travamos as mais difíceis lutas e saímos vencedores que o sentimento de gratidão por aqueles que permitiram que a aparência de impossibilidade viesse a ser possível se expande. Independente deste resultado sou grata a Ti, aos meus pais que acreditam no impossível e a minha professora que trouxe um fio de esperança para quem não acreditava.

A Deus que me criou, deu-me a vida e me salvou, conquistou meu coração e meu ser pertence a Ele. Dou graças a Deus por meus pais que negaram-se muitas vezes para investir seu tempo, recursos, paciência, sentimentos, suas vidas por mim (incluindo as orações da mamãe).

Aos meus professores do ensino fundamental e médio que desempenharam seu trabalho de tal forma que não destaco traumas da minha educação. Aos professores da UFPA que trabalharam para que o conteúdo fosse administrado e tivesse o contato com esse conhecimento.

A minha turma de Licenciatura em Biologia melhor turma que já estive e aos agregados Patrick, Walleffe que também percorreram este curso comigo.

A Cru campus UFPA. (e “alfababys” de 2016 e alguns “alfadinos”) este grupo de irmãos que verdadeiramente conhecem a Cristo, por seu apoio na Universidade. A ABC2 que de maneira livre mostrou-me que a Verdade pode ser contemplada por nós; que a ciência pode ser benéfica à sociedade e a fé genuína também.

A minha orientadora Silene Lima que apareceu no final desta etapa, e ter sido importante para levantar o meu trabalho. Obrigada pelo tempo e me levar a buscar mais. Espero no futuro devolver mais qualidade.

A Giu e ao Bruno que foram como coorientadores no laboratório sempre disponíveis.

A Luiza e ao Felipe.

A minha irmã por sua história inspirar meu trabalho. A Deus novamente. Graças por tudo.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1 HISTÓRICO DA <i>CANNABIS</i>	3
1.1 A <i>CANNABIS</i> PELO MUNDO	3
1.2 A <i>CANNABIS</i> CHEGA NO BRASIL	5
2 ESTUDOS DE JOHN M. MCPARTLAND, GEOFFREY W. GUY E WILLIAM HEGMAN SOBRE TAXONOMIA E ORIGEM DA <i>CANNABIS</i>	9
2.1 CENTRO DE DISPERSÃO DA <i>CANNABIS</i>	9
2.2 NOMENCLATURA	11
2.2.1 Cannabis selvagem ou domesticada?	12
2.2.2 Conflito entre nomenclatura formal x informal	14
3 <i>CANNABIS</i> , CANABIDIOL E TETRA-HIDROCANABINOL	16
4 INTRODUÇÃO A CONCEITOS DO ESTUDO DA EPILEPSIA	19
4.1 CRISES EPILÉPTICAS: O QUE SÃO? (<u>ONDE</u> OCORREM, <u>CONSTITUIÇÃO</u> E <u>CONSEQUÊNCIA</u> DAS CRISES?)	19
4.2 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS:	20
4.2.1 Classificação básica e expandida das crises epiléticas:	21
<u>4.2.2 Crises de início focais</u> de acordo com a classificação operacional expandida	21
<u>4.2.3 Crises de início generalizado</u> de acordo com a classificação operacional expandida	23
<u>4.2.4 Crises de início desconhecido</u> de acordo com a classificação operacional expandida:	25
<u>4.2.5 Crises não classificadas</u> de acordo com a classificação operacional expandida:	25
4.2.6 Convulsões:	26
4.3 <i>STATUS EPILEPTICUS</i> :	26
4.4 CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS SEGUNDO A FORÇA TAREFA DA ILAE17	27
4.4.1 Tipos de Epilepsias segundo a ILAE	28
4.5 SINDROMES EPILÉPTICAS SEGUNDO A ILAE	29
4.6 ETIOLOGIAS DAS EPILEPSIAS SEGUNDO A ILAE	30
4.7 MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS:	32

4.8 O QUE É EPILEPSIA REFRATÁRIA E QUAIS SUAS PRINCIPAIS CAUSAS?	34
5 USO DO CANABIDIOL EM MODELO ANIMAL DE INDUÇÃO DE EPILEPSIA	36
5.1 INDUÇÃO DA EPILEPSIA EM MODELOS ANIMAIS PARA O ESTUDO DOS EFEITOS DO CANNABIDIOL:	37
5.2 RESULTADOS DOS EXPERIMENTOS COM ANIMAIS:	38
CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

Lista de figuras

Figura 1. Garrafa ou cabaça substituindo o narguilé	6
Figura 2. Localização dos estudos de Pólen Fóssil: A: China, B: Ningxia, C: Guyuan	9
Figura 3. Tipos de <i>Cannabis sativa</i>	12
Figura 4. Frutos da <i>Cannabis sativa</i>	13
Figura 5. Desenhos de Anderson e correções	14
Figura 6. Incerteza sobre a fórmula do CBD	16
Figura 7. Estruturas do THC; CBD e Canabinol	17
Figura 8. O que são crises epiléticas ?	19
Figura 9. esquema dos termos citados	23
Figura 10. Esquema da ILAE 2017 para o diagnóstico das epilepsias	28
Figura 11. Termos importantes	29
Figura 12. Medicamentos antiepiléticos	33

Resumo

O canabidiol é um fitocanabinoide de grande interesse por não ser psicoativo e, por isso, muitos estudos tem sido feitos com o THC e CBD principalmente sobre doenças do sistema nervoso entre elas a epilepsia. O objetivo deste trabalho foi reunir informações para uma introdução ao estudo da *Cannabis sativa*, canabidiol e epilepsia. Buscou-se literatura estrangeira e brasileira para compreender o histórico da *Cannabis* e do CBD. E os trabalhos de John M. McPartland e seu grupo de pesquisa para a questão da origem e nomenclatura da *Cannabis*. Para a compreensão do canabidiol buscou-se os primeiros estudos de isolamento do CBD e THC. Para uma introdução a epilepsia utilizou-se das recentes classificações da Liga Internacional Contra a Epilepsia de 2017. E para indentificar as metodologias usadas no o estudo do CBD em modelos animais buscou-se no PubMed artigos que constavam nos títulos ou resumos os termos: “canabidiol”, “animal model” e “epilepsy;” no mesmo trabalho. Encontrou-se que o gênero *Cannabis* é uma planta de tradição milenar envolvida em discussões de diferentes áreas, com duas subespécies. Combinações de diferentes extratos de maconha podem desencadear convulsões dependendo da espécie estudada; O CBD foi eficaz na redução da frequência e gravidade de crises epiléticas em diferentes modelos animais.

Palavras-chaves: histórico, origem, CBD, THC, epilepsia, convulsão, modelo animal

INTRODUÇÃO

A discussão sobre os efeitos da *Cannabis sativa* populamente conhecida como maconha tem aumentado após a descoberta do cannabidiol, do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) e muitos outros componentes da planta. Desde 2014 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) permite a importação do cannabidiol (CBD) para fins medicinais. E os pedidos para ter acesso a substância aumentaram. (Anvisa,2014) O cannabidiol é um fitocanabinoide de grande interesse por não ser psicoativo diferente do seu isômero Tetra-hidrocanabinol, que foi a primeira substância ativa da *Cannabis* com estrutura elucidada após o CBD.(Gaoni & Mechoulam, 1964) Muitos estudos tem sido feitos com o THC e CBD principalmente com relação ao uso de pacientes com doenças do sistema nervoso entre elas a epilepsia. (Rodríguez-Muñoz *et al.*, 2018; Whalley *et al.*,2018)

A epilepsia é uma doença caracterizada pela predisposição permanente do cérebro em gerar crises epiléticas. (Fisher *et al.*, 2014). E as crises epiléticas são sinais ou sintomas que evidenciam que o cérebro está doente e suas funções estão afetadas. Estes sinais ou sintomas podem ser alterações de movimento ou paralisia; coordenação; percepção; emoção; cognição devido a uma atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona. (Blume *et al.*, 2001; Fisher *et al.*, 2017b) Não se fala de cura (pois o paciente com epilepsia terá o risco de desenvolver uma nova crise) no entanto, não é necessariamente duradoura pode ser considerada resolvida, e não curada, se o paciente estiver a pelo menos 10 anos sem crises e no mínimo os 5 anos finais sem utilizar medicamentos. (Fisher *et al.*, 2014).

A epilepsia passou por estigmas e confusões entre mitos e verdades. Uma vida com epilepsia é mais do que ter uma doença neurológica. Há o indivíduo e a sua história, com seus elementos emocionais, sociais e econômicos,. A falta de diagnóstico não descarta a necessidade de tratamento e a presença do diagnóstico não obriga o tratamento, portanto o atendimento ao paciente deve ser individualizado. (Fisher *et al.*, 2014) A doença pode ser controlado com uso de medicamentos antiepiléticos, entretanto 30% dos casos de epilepsia são resistentes aos medicamentos atuais. (Patel *et al.*, 2019)

Devido as dificuldades que surgem ao conviver com epilepsia (como possibilidade de dirigir ou isolamento depressão e elevada quantidade de crises) (Fisher *et al.*, 2014) muitos pacientes tem buscado tratamento alternativos as drogas convencionais. Por isso, o aumento da busca pelo CBD diante da Anvisa e o debate sobre a *Cannabis sativa* se amplia, também, para além do CBD e envolve outros componentes da planta.

Objetivo geral:

Reunir informações para a uma introdução ao estudo da *Cannabis sativa*, do cannabidiol e da epilepsia

Objetivos específicos:

1. Conhecer qual é a história da *Cannabis sativa* e do cannabidiol pelo mundo e como ela tem se desenvolvido?
2. Conhecer quais são as discussões sobre a origem e a nomenclatura da *Cannabis sativa*?
3. Identificar como os principais componentes da Cannabis CBD e THC foram isolados?
4. Identificar o que as novas classificações da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) dizem?
5. E identificar como os efeitos do CBD para convulsões têm sido estudados em modelos animais recentes?

Justificativa:

Todas essas perguntas foram pensadas para alcançar o objetivo deste trabalho. Pois, para abordar o debate da *Cannabis*, do canabidiol é importante conhecer suas histórias. Ao buscar conhecer mais sobre a *Cannabis* encontram-se diferentes afirmações e questionamentos da sociedade, fala sobre preconceito, moral, justiça, descriminalização e legalização, proibição, prevenção, tratamento, liberdade, fiscalização, uso medicinal e várias outras discussões sobre a planta vem sendo levantadas. Este trabalho, no entanto, centrou-se nos estudos não de toda a planta, mas de um de seus componentes, o Canabidiol.

1 HISTÓRICO DA *CANNABIS*

1.1 A *CANNABIS* PELO MUNDO

O gênero *Cannabis* é famoso por ter a folha da droga “maconha”. O uso da planta é milenar e ao longo da história esteve associada a vários nomes, como por exemplo, maconha (marijuana em inglês), cânhamo (hemp em inglês), banguê e gunjah na Índia, erva dos sonhos e do diabo, além de diamba, liamba, fumo de Angola no regionalismo brasileiro. (O’Shaughnessy, 1839; Bucher, 1992; Robinson, 1999; Gontiès & Araújo, 2003)

Há 4000 a.c a *Cannabis* já era usada na Ásia. O Imperador e farmacêutico Shen Nieng indicava a planta para reumatismo, ter maior virtude e como anestésico durante cirurgias. (Robinson, 1999; Gontiès & Araújo, 2003) O cânhamo se desenvolveu na Ásia como a primeira fibra vegetal sendo anterior ao algodão e ao linho. Na China se produziam roupas, associadas ou não com seda, e papel por ser mais resistente, flexível, fino, leve e à prova d’água que outros materiais, incorporava-se também as fibras em armaduras e armas como o arco. Das sementes se preparava um mingau, porém elas foram sendo substituídas por outras menos oleosas. (Robinson, 1999)

Na Índia primeiramente foi usada em rituais religiosos e depois como medicinal. (Gontiès & Araújo, 2003) Nos rituais religiosos do hinduísmo o “banguê” (feito a partir da *Cannabis*) e “Shiva” (um dos principais deuses do hindu) estavam relacionados, segundo a tradição indiana o cânhamo e Shiva estariam presentes desde o início do mundo. Além do contexto religioso há o uso recreativo e no contexto militar o banguê era usado para acalmar os guerreiros e curar males. (Robinson, 1999)

Segundo Heródoto no quarto volume de sua obra “Histórias” os citas e traças na Grécia utilizavam o cânhamo para a confecção de roupas muito parecidas com as de linho, porém a fibra do cânhamo era mais espessa, e também era utilizada em rituais religiosos dos citas que ao serem expostos ao vapor das sementes quentes começavam a gritar de alegria, o vapor lhes servia de banho e forma de se sentirem limpos e refrescados. (Rawlinson, 1942)

No Oriente o cânhamo ganhou fama entre os muçulmanos nos seus contos e lendas e devido o consumo de álcool ser proibido pela religião islâmica. (Gontiès & Araújo, 2003) No conto “Mil e uma noites” a rainha e contadora de histórias Sherazade cita o uso de haxixe (feito a partir da *Cannabis*) por seus personagens nas histórias que conta ao rei. (Robinson, 1999)

Também do Oriente, é lembrada uma seita árabe, da qual supostamente se sustenta teses sobre a origem da palavra “assassino”. Hassan Ibn-Sabbah pertencente a dinastia Fátima teria criado uma seita que sequestrava jovens belos e a esses jovens era dado haxixe e, em seguida, eles eram obrigados a realizarem vários trabalhos sujos, como roubos e assassinatos para os seus líderes em troca de receberem mais haxixe. Desde de Marco Polo, um aventureiro que andava pela Pérsia, a palavra teria tido origem desta seita oriunda de “haschichiyun” que significaria “fumadores de haxixe”, porque era assim que a seita de forma pejorativa ficou sendo chamada pelas pessoas daquela região. Porém, alguns pesquisadores acreditam que a palavra “assassino” viria da palavra “*assasiyun*” os que são fiéis ao “*assass*”, que significaria os “fundamento” da fé. (Abel, 1980; Robinson, 1999; Gontiès & Araújo, 2003; Maalouf, 2008)

É difícil, porém, afirmar se a seita usava ou não haxixe. Marco Polo teria tomado o nome literalmente e ao retornar à Itália histórias de assassinos comedores de haxixe ocorriam pela Europa. Até mesmo esta situação é questionada por Ernest L. Abel ao escrever que Marco Polo nunca teria ouvido falar sobre o haxixe. Contaram-lhe a história dos assassinos, porém ele não chegou a identificar nenhuma planta ou porção desta seita como sendo o haxixe. De acordo com Abel: primeiro, a porção nunca é identificada; segundo, qualquer que seja a droga, ela nunca foi dada a ninguém que foi enviado a missão, mas somente, antes de dormir e entrar no “paraíso”, e antes de ser retirado de lá; terceiro a misteriosa porção era para dormir Marco polo não fala de delírio ou excitação relacionada a droga. A associação do haxixe com a seita teria sido feita por Silvestre de Sacy estudioso do mundo árabe. (Abel, 1980; Robinson, 1999; Gontières & Araújo, 2003; Maalouf, 2008)

1.

Nos anos e decênios vindouros, inumeráveis mensageiros de Alamut conhecerão a mesma morte, com diferença de que eles já não procurarão fugir. <<Não basta matar os nossos inimigos>>, ensina-lhes Hassan, << não somos homicidas mas executores, devemos agir em público, para servir de exemplo. Matamos um homem, aterrorizamos outros cem mil. Todavia, não basta executar e aterrorizar, é igualmente indispensável saber morrer, pois se ao matar desencorajamos os nossos inimigos de empreender o que quer que seja contra nós, ao morrer do modo mais corajoso ganhamos a admiração da turba [...] Morrer é mais importante que matar. (Maalouf, 2008 p.118)

2.

Tem-se dito amiúde, em virtude destas cenas irreais, que os homens de Hassan estavam drogados. Como explicar de outro modo que eles fossem ao encontro da morte com um sorriso nos lábios? Deu-se crédito à tese de que eles actuavam (**sic**) sob o efeito do haxixe ... (Maalouf, 2008 p.119)

3.

A verdade é outra. De acordo com os textos que nos chegaram de Alamut, Hassan gostava de chamar aos seus adeptos *assassiyun*, os que são fiéis ao *Assass*, ao fundamento da fé, e esta palavra, mal compreendida pelos viandantes estrangeiros, é que pareceu ter um ressaibo de haxixe. [...] É verdade que Sabbah era um apaixonado pelas plantas, que ele conhecia às mil maravilhas as suas propriedades curativas, sedativas ou estimulantes [...] A despeito de uma tradição tenaz e sedutora, temos de nos render à evidência: os Assassinos não possuíam outra droga além de uma fé sem mescla [...] pela mais restrita repartição de tarefas" (Maalouf, 2008 p.119)

4.

Conta-se que, para executar uma das suas vítimas, dois *fidai* tiveram de viver dois meses num convento cristão fazendo-se passar por monges. Notável capacidade de camaleonismo que não pode razoavelmente conjugar-se com um qualquer uso de haxixe! (Maalouf, 2008 p.121)

O grupo de Hassan Ibn-Sabbah se tornou um grande grupo de assassinos que não temiam a morte. Os *fidai* “os que se sacrificavam” eram aqueles que tinham muita fé, pouca aptidão para o ensino e foram ensinados que mais importante do que matar era aprender a morrer. Devido não fugirem e se deixarem matar, achou-se que estavam sobre o efeito do haxixe. O que de acordo com o texto Samarcanda do sábio oriental Omar Khayyam no romance de Amin Maalouf isto era um equívoco; a verdade era que o termo “*assassiyun*,” “fiéis ao Assass” (o fundamento) teria sido confundido com o termo “*haschichiyun*,” “fumadores de haxixe”. Os *fidai* tinham muitas habilidades e consciência necessária, que não seria possibilitada pelo uso do haxixe, para irem atrás de seus alvos. (Maalouf, 2008)

Nas obras de Amin Maalouf a Literatura usa a História para descrever vidas singulares e a ficção e o ensaio se entrelaçam. É através da literatura que Amin criar pontes entre culturas, reconstrói mitos e lança novos olhares sobre o percurso da história afirmando para si que a interpretação do passado depende do que nos interessa e se quer; o fato é verdadeiro mas é o eco que se interpreta. Ele proporciona uma nova leitura da história propondo a dúvida ou

considerações de outros fatores. O seu ato de ficcionar é como um exercício de mediação a partir de um outro olhar. (Dias, 2009)

Na África, o cânhamo foi usado em tecidos, a construção da pirâmides ainda é um mistério, mas a fibra poderia ter sido usada para arrastar blocos e dividir pedras colocando-a nas fendas que ao ser molhada inchava e partia a pedra; em papiros no túmulo do Faraó Ramsés III encontrou-se uma receita oftálmica feita com cânhamo. Grupos religiosos como os Sufis usavam o haxixe para alcançar o transcendental, pela alteração de consciência, acreditavam que o contato com o divino era além da racionalidade e por isso eram repudiados por outros muçulmanos que valorizavam o racional. A *Cannabis* cresceu e se espalhou por toda a cidade do Cairo, o cultivo foi proibido, mas passaram a cultivar fora da cidade, por isso as autoridades criaram uma lei rígida em 1379 proibindo a plantação da planta e muitas pessoas foram perseguidas, mutiladas, usuários do haxixe tiveram seus dentes arrancados e as pessoas ficaram horrorizadas. (Robinson, 1999; Gontiès & Araújo, 2003)

O uso da *Cannabis* se inicia na Ásia e chega na Europa. Tradicionalmente acreditou-se que a *Cannabis* foi levada para a Europa pelos Cintas, através da Grécia e Rússia, e pelos Árabes, que a levaram para a Espanha e outros pontos do mediterrâneo, além das aves como dispersoras das sementes. (Robinson, 1999) Há também autores que supõem a *Cannabis* como nativa da Europa ou Eurásia (McPartland & Guy, 2016; McPartland *et al.*, 2018; McPartland, 2018). Na Grécia e Roma as fibras do cânhamo obtido das cidades de Alabanda, Cólquida, Cízico, Éfeso e Milas, centros da indústria do cânhamo, foram utilizadas na confecção de cordas para embarcações. Dioscórides considerado o fundador da farmacognosia, em sua obra "*De Materia Medica*" incluiu o suco verde das sementes de *Cannabis* para dor de ouvido e as raízes para inflamação. É possível que os Vikings que usavam o cânhamo nas cordas de suas embarcações tenham introduzido a *Cannabis* no Novo Mundo, o continente americano. Até mesmo a Inglaterra era dependente da Rússia no fornecimento do cânhamo para as cordas e velas dos seus navios e por isso Napoleão enfrentou o inverno russo para destruir as plantações de *Cannabis*, porém foi derrotado. (Crosby, 1965; Robinson, 1999; Abel, 1980) Napoleão, também proibiu o consumo de bebidas feitas com haxixe no Egito, após os seus soldados utilizarem as bebidas árabes feitas com haxixe devido a falta do álcool na região, entretanto não influenciou muito na redução do consumo e na França surge o clube dos poetas comedores de haxixe. (Crosby, 1965; Abel, 1980; Gontiès & Araújo, 2003; Robinson, 1999;)

1.2 A CANNABIS CHEGA NO BRASIL

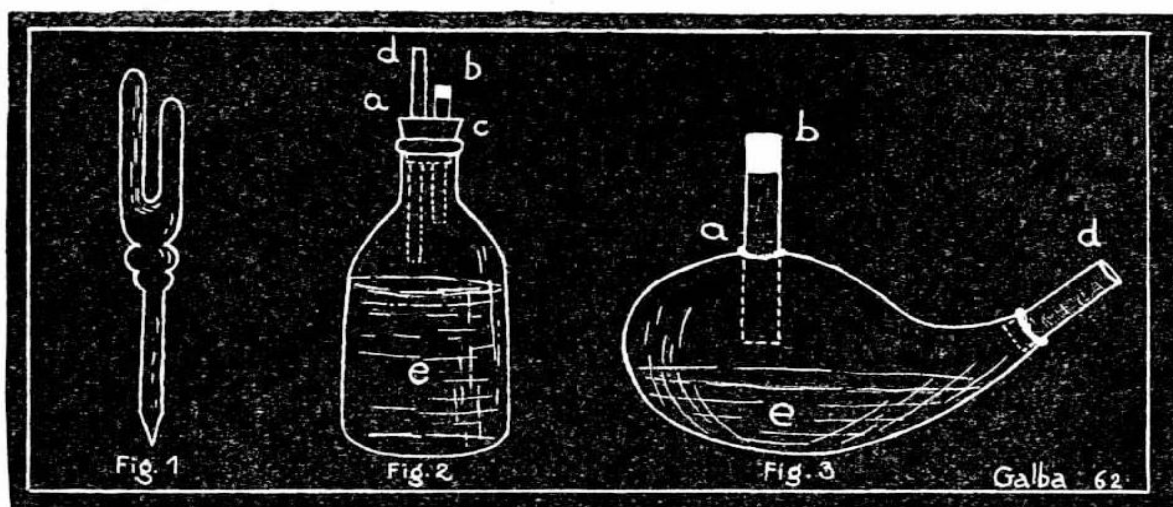
Sobre a chegada da *Cannabis* no Brasil existem duas teses levantadas, para Monteiro ou a planta já existia entre os indígenas brasileiros com nomes desconhecidos em outras regiões como "maricáua" e "toé"; ou foi introduzida na Amazônia pelos negros ou nordestinos. (Monteiro, 1965) Ao falar sobre o município de Manaquiri, em Manaus, Monteiro o descreve como não sendo mais uma "sociedade-folk", mas que preserva alguns costumes tradicionais como a sua cerâmica. E ao citar relatório do Conde Rozwadowski sobre os índios Muras que habitavam a região do Lago do Manaquiri diz que no relatório não é mencionado o uso da maconha, Monteiro então, levanta críticas sobre a cultura da região e sobre não se ouvir falar sobre uma cultura da maconha ou dirijo afirmando que essa cultura existe, ainda que, de forma marginal com efeitos limitados em sua área de influência.

Ele afirma que a população do Manaquiri dedicou-se à agricultura como do café, milho, arroz e que entre essas culturas sempre figurou a da maconha (ou limba ou maricáua ou dirijo ou toé),

porém jamais a Liamba ou dirijo foi cultivada com outro objetivo diferente ao de substituir o fumo. "Nem sequer se pensou jamais nessa parenta do cânhamo como ensaio de economia capaz de substituir a fibra do carauá" (Monteiro, 1965 p.288). E o uso decresceu quando passou a ser objeto de controle legal.

Usa-se a maconha na forma de cigarro ou cachimbos especiais, apesar de que, a última não seria mais comum na Amazônia e lembraria o narguilé asiático (ver Figura 1). O fumo à moda oriental não parece ao autor tão nocivo e excitante, quanto o cigarrilhos ou cigarrões. Possivelmente porque na versão de cachimbo (ou aparelho, ou bomba local) que lembra o narguilé a água presente no aparelho durante a passagem de fumaça serviria para eliminar parte do teor embriagador perdendo nicotina. Já no uso dos cigarros, quando a boca começa a amargar é sinal de embriaguez, de acordo com um dos entrevistados de Monteiro.

Figura 1 Garrafa ou cabaça substituindo o narguilé



a) tubo de taquari calafetado com cerol b) fugor, onde coloca-se a maconha c) tampão d) aspirador tampado com cera, para impedir a intromissão do ar e) água. **Fonte:** Monteiro, 1965

Sobre os cigarrilhos ou cigarrões, também conhecidos por dirijo ou tauari no Amazonas. Monteiro diz que existem muitas referências sobre cigarro de tauari, porém sem provar que eles fossem feitos de liamba. Durante sua pesquisa a única referência antiga da maconha que encontrou pertence ao frei João de São José de Queirós, na qual está admirado com o efeito da erva. Portanto, para ele ou a maconha foi introduzida na Amazônia por negros ou nordestinos; ou existiu com nomes diferentes a exemplo de "maricáua" e "toé" forma que os índios a denominavam.

A segunda teoria para a chegada da cannabis no Brasil é sustentada pela maioria dos historiadores diz que a erva cuja denominação era "fumo de angola" foi trazida para o Brasil pelos escravos quando vieram da África após Dom João III autorizar a importação de escravos para trabalhar nos engenhos de açúcar em 1549. (Bucher, 1992)

Segundo Dr. Rodrigues Dória em seu trabalho "Os Fumadores de Maconha: Efeitos e Males do Vício" a analogia do uso das folhas da maconha com a do tabaco teria originado a expressão "fumo de angola". Supostamente a planta veio para o Brasil da África quando dominada por Portugal. (Dória, 1915)

Consequentemente, o fato de ser o vegetal largamente usado pelos pretos africanos, nas antigas províncias, hoje Estados, onde eles (**sic**) abundavam, a paridade dos nomes que aqui sofreu ligeira

modificação, mudança apenas de urna letra — maconha, liamba ou riamba —, e o apelido de fumo d'Angola, indicam bem a sua importação africana. (Dória, 1915 p.2)

Dr. Dória também escreve que a planta era usada nas margem do Rio São Francisco sendo muito utilizada a expressão "fumo de Angola" no Alagoas e em Sergipe discordando da tese que a maconha, "diamba" ou "Liamba" teria sua origem indígena, mas sim africana. (Dória, 1915)

De acordo com Richard Bucher em seu livro “Drogas e Drogadição No Brasil” as fontes históricas para estes estudo são raros e de difícil acesso e ao retornar as primeiras crônicas descritivas sobre a ocupação dos portugueses no Brasil não encontrou-se pistas que pudessem definir a presença da planta ou uso dela reforçando a tese da origem africana. “O silêncio dos primeiros viajantes e cronistas, inclusive botânicos ,minuciosos em tudo observar e descrever, deixa supor que não a encontraram”. (Bucher, 1992 p.94) Bucher ainda escreve que a despeito do silêncio dos historiadores a planta é citada nos “*cancioneiros populares*” gerando hipóteses sobre o uso da maconha nas classes populares. Mas que realmente foi no nordeste do Brasil onde mais se espalhou o uso da maconha. (Bucher, 1992)

Para alguns autores como Heitor Péres o suicídio de Carlota Joaquina esposa de Dom João VI significaria que a maconha ou diamba teria subido os “degraus da realeza”. De acordo com o escritor Assis Cintra em seu livro a rainha Carlota Joaquina teria pedido ao seu ex-escravo Felisbino que lhe preparasse um chá de diamba com arsênico. Felisbino preparou o veneno para ela e para si e a rainha não teria sofrido a dor da morte, porque a diamba anestesiava o efeito do arsênico. (Peres, 1951; Cintra, 1934)

1.

“... Felisbino, qual foi a sua participação neste caso?

- Senhor, respondeu o criado da Princesa, eu fui escravo da esposa de Vossa Alteza. Ela me deu alforria e me trata como branco, como gente de proa...Embora liberto, considero-me escravo da Princesa. Ela me disse que preferia que eu morresse a falar sobre este caso, e eu prefiro morrer...” (Cintra, 1934 p. 70,71)

2.

“... Sentindo-se no fim, chamou o crioulo Felisbino, que lhe foi fiel até a morte.

— Felisbino, disse a Rainha, meu mal é de morte. Velha, doente e pobre, eu quero sucumbir com o orgulho da minha raça. No quero morrer deitada. Uma rainha deve apresentar-se diante da morte com dignidade de soberana. Traga-me aquele pacotinho de fibras de diamba do Amazonas, com que despedimos para o Inferno tantos inimigos”. (Cintra, 1934 p.200)

3.

“Carlota Joaquina olhou para aquele crioulo, filho de espanhol com preta, que fora o único homem que a amara com desinteresse e com dedicação e que nunca a abandonara. Depois, baixando os olhos cheios de lágrimas, disse ao seu ex-escravo Felisbino:

— Vá, Felisbino, vá fazer o meu chá.” (Cintra, 1934 p.200)

Para Peres se os trechos de Assis Cintra estiverem corretos a diamba foi usada para suicídios e homicídios sem levantar suspeitas. E sobre as teses da origem da cannabis no Brasil indígena ou africana, para ele é difícil de afirmar ou contestar. (Peres, 1951) “Somente a paleobotânica poderia decidir se originalmente, existiu uma ‘Cannabis Americana’ como subespécie da ‘Cannabis Sativa Indica.’ ” (Bucher, 1992 .p.93)

Sobre as primeiras legislações no Brasil sobre a maconha encontram-se: a de **04 de outubro de 1830** na qual a Câmara Municipal do Rio de Janeiro proibiu a venda e uso do "Pito de Pango" (Dória, 1915; Cardoso, 1951). Leonardo Pereira contrário ao uso da diamba comenta

em seu trabalho sobre o "estado do diambanizado" sobre a agressividade, a loucura, a imbecilidade, do usuário da maconha cita também, o trabalho do engenheiro agrônomo Francisco de Assis Iglésias "Sôbre o vício da diamba"; e usa comentários sobre eugenia destacando a raça pura branca, além da morfologia da planta e uso medicinal. Escreve que em seus estudos não foram encontradas referências sobre a aplicação da lei criada pela Câmara em 1830 e seus resultados. (Pereira, 1951)

O Código penal da República de 1890 proibia coisas venenosas no **artigo 159**, mas não mencionava a maconha. Com a influência de campanhas contra o uso da maconha nos Estados Unidos algumas leis foram criadas no Brasil ratificando a proibição da *Cannabis*. (MacRae & Simões, 2000; Gontières & Araújo, 2003)

Em **1930** Afrânio Peixoto teria sido relator de um projeto que concedia as associações científicas e beneficentes idôneas, como a Cruz Vermelha Brasileira, 1% das taxações cobradas por essa lei para serem realizadas propagandas anti-alcoólica e contra entorpecentes e analgésicos. (Pereira, 1951) Em 1936 foi criada a Comissão Nacional de Fiscalização de entorpecentes pelo **Decreto nº 780, de 28 de abril de 1936**. Depois em 1941 outro decreto **n.º 3.114, de 13 de março de 1941** foi criado para organizar essa comissão. Em 1938 o Governo Federal pelo **Decreto-lei nº 891 de 25 de novembro de 1938** que proibia o plantio, cultura, colheita, das variedades do cânhamo e estabeleceu sua fiscalização. Em dezembro de 1946 em Salvador se realizou um **Convênio Interestadual de Maconha** que decidiram pela destruição de plantações de maconha, mas permitindo a produção para uso médico ou industrial. (Cardoso, 1951)

Em 2002 Fernando Henrique sancionou a **Lei nº10.409 de 11 de janeiro de 2002** sobre prevenção, tratamento, controle e repressão ao uso e tráfico ilícito de produtos ou drogas ilícitas que causam dependência físicas ou psíquicas elencadas pelo Ministério da Saúde. No mesmo ano ocorreu a primeira Marcha da Maconha no Brasil no Rio de Janeiro com os participantes pedindo a descriminalização e legalização da maconha. (Gontières & Araújo, 2003) A Marcha chegou a ser proibida por ser entendida como incentivo ao crime e uso de drogas, mas o Supremo Tribunal Federal em 2011 decidiu pela legitimação da marcha como liberdade de expressão e reunião pela Arguição de Descumprimento Fundamental - ADPF187. (G1, 2008;) A Lei nº10.409 foi revogada pela **Lei nº11.343, de 2006** que instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (**Sisnad**) que prever medidas de prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários de drogas, estabelece repressão a produção não autorizada. Atualmente está em vigência para aperfeiçoar a legislação penal a **Lei nº13.964, de 24 de dezembro de 2019**.

Portanto, ao buscar conhecer o contexto histórico da *Cannabis* encontram-se diferentes afirmações e questionamentos, falas sobre preconceito, moral, justiça, descriminalização e legalização, proibição, prevenção, tratamento, liberdade, fiscalização, uso medicinal e várias outras discussões sobre a planta vem sendo levantadas. Este trabalho, no entanto, concentra-se nos estudos não de toda a planta, mas de um de seus componentes o Canabidiol (CBD) ,destaca-se então, o comentário do médico Dr. Rodrigues Dória:

“E é assim que nada existe sôbre (**sic**) a terra absolutamente bom ou absolutamente mau: compete ao homem, no seu aperfeiçoamento, utilizar-se da primeira face, dominando e tornando ineficaz a segunda. Os dons da natureza podem se transformar em verdadeiras calamidades quando mal empregados.” (Dória, 1915 p.12,13)

2 ESTUDOS DE JOHN M. MCPARTLAND, GEOFFREY W. GUY E WILLIAM HEGMAN SOBRE TAXONOMIA E ORIGEM DA *CANNABIS*

2.1 CENTRO DE DISPERSÃO DA *CANNABIS*

Determinar a origem da *Cannabis* é uma tarefa complicada e dificultada pela raridade de fósseis impressos de *Cannabis*, fóssil formado quando um tecido é degradado e perde todo seu carbono deixando uma marca no sedimento que o preservava. (McPartland, 2018) A *Cannabis* foi classificada dentro da família *Cannabaceae* dentro da ordem *Rosales*. (APG4, 2017) E em estudo de sistemática sobre a *Cannabis* John M. McPartland descreve que para organismos como a *Cannabis* com pouco registro fóssil um "relógio molecular", em que o DNA é usado para medir o tempo, poderia ajudar a contar suas histórias ao analisar o acúmulo de mutações do DNA no tempo. Além disso, estudos com pólen fóssil foram realizados para encontrar o centro de origem da *Cannabis* se chinesa, índiana ou europeia, de onde ela teria se dispersado. (McPartland & Guy, 2016; McPartland *et al.*, 2018; McPartland, 2018)

Ibn Wahshiyan em 904 d.c. indicou a origem da *Cannabis* na Índia ou na China. Candolle em 1883 sugeriu a Ásia como origem, por isso em 2016 foram analisados inúmeros estudos sobre fóssil de pólen de *Cannabis* em toda a região da Ásia para buscar o mais antigo. Nessa análise teria sido encontrado na China um pólen de 19,6 milhões de anos localizado na cidade de Guyuan na província da república chinesa de Ningxia sendo o mais antigo encontrado e as regiões da bacia de Dzungaria e o planalto do Tibete seriam centros de dispersão da planta (ver Figura 2). (McPartland & Guy, 2016; McPartland, 2018) Entretanto, em outro trabalho John M. McPartland, Geoffrey W. Guy e William Hegman novamente agruparam, vários estudos sobre pólen fóssil incluindo análises anteriores ao Holoceno na busca de um pólen de *Cannabis* **do tipo selvagem** que pudesse indicar a probabilidade de ser encontrada *Cannabis sativa* na Europa anterior ao suposto transporte humano da planta pelos Citas para esse continente. Nesse estudo também é montado um algoritmo para tentar diferenciar o pólen de dois gêneros *Cannabis* e *Humulus*, pois ambos possuem pólen fóssil muito semelhante e de difícil distinção, e para identificar se as espécies são cultivadas ou selvagens em determinada região. (McPartland *et al.*, 2018; McPartland, 2018)

Figura 2 Localização dos estudos de Pólen Fóssil: A: China, B: Ningxia, C: Guyuan



Mapa ampliado para visualizar cada localidade **Fonte:** adaptado do Google Maps.

De acordo com essa síntese de estudos de 2018 sobre a origem e uso da *Cannabis*, após ser encontrado na bacia do alto Rio Volga na Rússia um pólen fóssil mais antigo do que outro encontrado na China (até então mais velho), e também anterior aos citas e até ao *Homo sapiens*, fica a complexa pergunta a ser respondida: a *Cannabis* evidentemente foi cultivada na Europa há muito tempo. (McPartland *et al.*, 2018; McPartland, 2018) Todavia, esse cultivo foi feito a partir de uma *Cannabis* nativa da Europa ou foi levada da Ásia para a Europa e então cultivada? Além disso, as culturas celta, protoeslava e proto-báltica cultivaram a *Cannabis* antes ou depois do contato com o povo nômade Cita?

Portanto, desejou-se saber no estudo de McPartland *et al.* (2018) se o cultivo da *Cannabis* é natural da Europa ou foi dispersa da Ásia para a Europa antes do transporte humano? Para responder esta pergunta John M. McPartland e colaboradores citam Vavilov ao considerar provável que o cultivo do cânhamo apareceu em vários locais de forma simultânea e independente. E os Citas parecem ser responsáveis pela propagação da *Cannabis* entre várias culturas na Idade do Ferro. A pesquisa realizada sobre a origem europeia da *Cannabis* segundo os autores reflete a distribuição de **estudos sobre pólen fóssil** existentes em mapas criados de acordo com 6 faixas de tempo analisadas e **não** a distribuição do próprio **pólen** pelo continente. Os resultados são tomados como probabilidade e não provas e permitem a continuação para outros estudos (McPartland *et al.*, 2018; McPartland, 2018;) Como escreveu Thiébaud de Berneaud A. Chanvre: “permitindo as tradições abertas para o estudo crítico e descoberta de novos fatos da história”. (Berneaud, 1835 p. 87-89)

2.2 NOMENCLATURA

McPartland (2018) também, Sugere que os botânicos do séc 18 a 20 fizeram nomenclaturas arbitrárias gerando uma confusão com o **nome formal científico** da planta e provocaram o surgimento de nomes não científicos **informais** ainda mais incoerentes que hoje aparecem em sites e blogs sobre a planta. Por exemplo, Winterschmidt teria reconhecido duas espécies *Cannabis sativa* e *Cannabis chinensis*. Lamark além da *Cannabis sativa* (*C. sativa*) também reconheceu e nomeou *Cannabis indica* (*C. indica*). A espécie é existente na natureza, mas o seu nome pode ser de diferentes maneiras reconhecido, e por isso tenta-se criar uma padronização, entretanto a taxonomia não é um estudo fixo, mas grandemente variável, o quanto mais se estuda (ver Quadro 1).

Quadro 1 Principais nomes que surgiram para a *Cannabis*

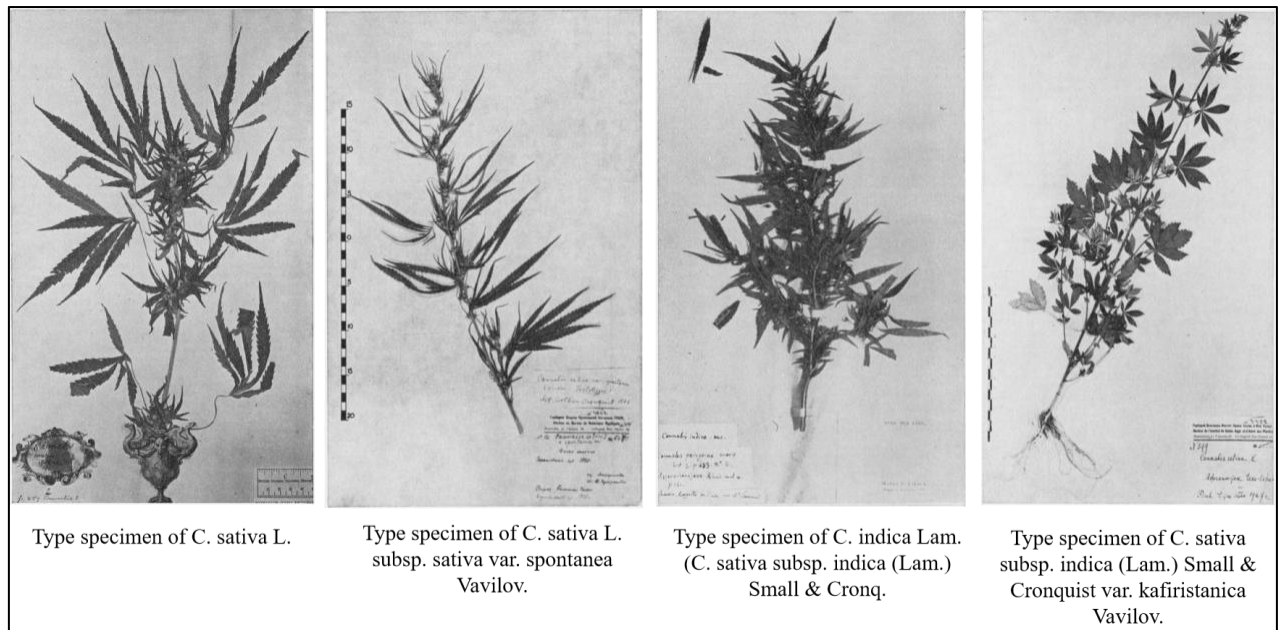
<i>Nome</i>	<i>Autor</i>	<i>Comentário</i>
<i>Cannabis sativa</i>	Lineu	Planta tipo fibra cultivada na europa não-tóxica
<i>Cannabis indica</i>	Lamarck	folhas estreitas, altas, ramificadas, e com efeito psicoativo
<i>C. sativa</i> β <i>indica</i>	Persoon	usou a letra β para indicar variedade de uma espécie
<i>C. sativa</i> subsp. <i>sativa</i>	Small e Cronquist	Nomes adequados devido a diferença média no código de barras de DNA ser semelhante a de subespécie
<i>C. sativa</i> subsp. <i>indica</i>		

Fonte: McPartland, 2018

A *Cannabis* tem na publicação da obra *Species Plantarum* de Lineu um início da sua nomenclatura botânica em 1753 que também foi estudada por Andason e Lamarck. Devido o nome dado por Lineu ser o mais antigo esse possui prioridade nomenclatural. (McPartland, 2018). Lamarck descreveu características morfológicas e quimiotaxonômicas, e a *Cannabis indica* seria psicoativa. Esperava-se, então, uma distribuição diferente entre *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* dispostas separadamente, porém John McPartland em suas pesquisas sobre a origem da cannabis não encontrou pontos endêmicos para cada subespécie ao distribuir os estudos de diferentes lugares em mapas, (McPartland & Guy, 2017) segundo ele em geral os discípulos de Linneau usavam *Cannabis sativa* (*C. sativa*) e os de Lamarck usavam *Cannabis indica* (*C. indica*). ou criavam outros nomes como *Cannabis chinensis* e *Cannabis gigantea*. McPartland também, teria encontrado erros de identificação em coleções botânicas em todo mundo. (McPartland & Guy, 2017; McPartland, 2018)

C. sativa e *C. indica* possuem diferenças morfológicas, fitoquímicas e de distribuição geográfica. (McPartland, 2018) Questionou-se portanto, se eram **subespécies** diferentes, isto é, mesma espécie com características diferentes devido à diferença de território e clima ou **espécies** diferentes? Em estudo molecular usando diferentes sequências gênicas e comparação com outras plantas John McPartland e seus colaboradores identificaram que a diferença média do código de barras de DNA entre *C. sativa* e *C. indica* foi semelhante a de plantas diferentes a nível de subespécie. Portanto elas não são espécies diferentes, mas subespécies diferentes (ver Figura 3). (McPartland, 2018; Small & Cronquist, 1976; McPartland & Guy, 2014). Desta forma a nomenclatura formal adequada que não foi substituída seria ***Cannabis sativa* subsp. *sativa*** e ***Cannabis sativa* subsp. *indica***. (Small & Cronquist, 1976; McPartland & Guy, 2017)

Figura 3. Tipos de *Cannabis sativa*

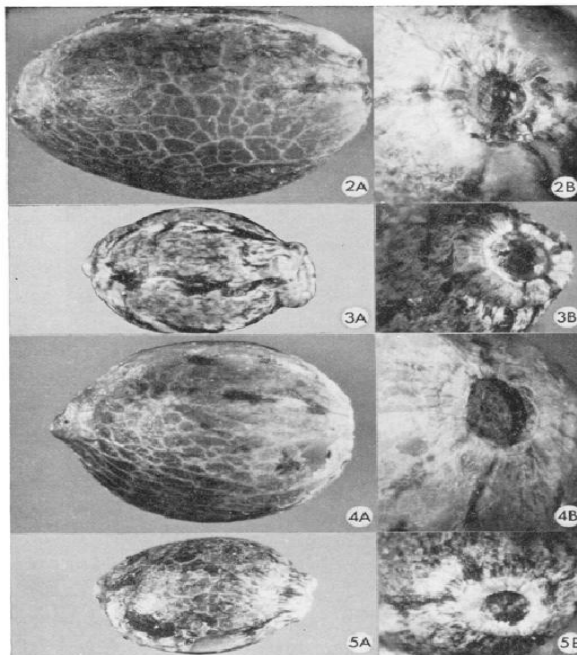


Fonte: Adaptado de Small e Cronquist, 1976

2.2.1 *Cannabis* selvagem ou domesticada?

Plantas domesticadas são aquelas que passaram por uma seleção artificial, humana, para obtenção de propriedades desejadas. E plantas selvagens são aquelas que não passaram por essa seleção. Já em 1976 Small e Cronquist discutiam sobre os tipos de *Cannabis sativa*. Para eles a *Cannabis* estava entre as fases cultivadas e selvagens, na qual teria ocorrido modificações na população selvagem resultando em uma confusão para distinguir plantas primitivas não modificadas. Para eles os nomes disponíveis da *Cannabis* foram baseados em material afetado pela domesticação. A questão da domesticação é complexa não somente para a *Cannabis sativa*. (Small & Cronquist, 1976)

Small & Cronquist (1976) dividiram as variedades com base em características selvagens e domesticadas. Eles perceberam que as tipo selvagens possuíam fruto aquênio menor, perianto manchado de aparência marmorizada e base mais prolongada, em relação as domesticadas, que tinha fruto maior perianto menos manchado, base mais recolhida. Além disso, o fruto maduro da domesticada ficava mais tempo preso a planta e precisava ser plantado, enquanto o do tipo selvagem, logo desarticulava da planta e começava a germinação (Ver Figura 4).

Figura 4. Frutos da *Cannabis sativa*2 - *C. sativa* subsp. *sativa* var. *sativa*3- *C. sativa* subsp. *sativa* var. *spontanea*4- *C. sativa* subsp. *indica* var. *Indica*5- *C. sativa* subsp. *indica* var. *kafiristanica*A- Visão lateral B- Visão oblíqua . **Fonte:** Adaptado de Small e Cronquist, 1976

Então, eles montaram chaves de identificação (ver Quadro 2) da *Cannabis* para quatro variedades. a) De acordo com a capacidade de intoxicação da planta: plantas com até 0,3% de THC por peso seco das folhas superiores jovens seriam subespécie *sativa*. E plantas com mais de 0,3% de THC subespécie *indica*. b) De acordo com características do fruto maduro: fruto grande que não desarticula cedo da planta seriam domesticadas e frutos pequenos que desarticula cedo da planta seriam tipo selvagem. (Small & Cronquist, 1976)

Quadro 2. Quatro variedades de *Cannabis Sativa*

Small e Cronquist reconheceram 2 subespécie com diferença baseada no conteúdo de THC:

C. sativa subsp. *sativa* (baixo THC)*C. sativa* subsp. *indica* (alto THC)

Eles também reconheceram 2 variedade para cada subespécie, se é domesticada ou tipo selvagem:

Cannabis. sativa subsp. *sativa* var. *sativa*
(característica de domesticação)

Cannabis. sativa subsp. *indica* var. *indica*
(característica de domesticação)

Cannabis. sativa subsp. *sativa* var. *spontanea*
(com característica tipo selvagem)

Cannabis. sativa subsp. *indica* var. *kafiristanica*
(com característica tipo selvagem)

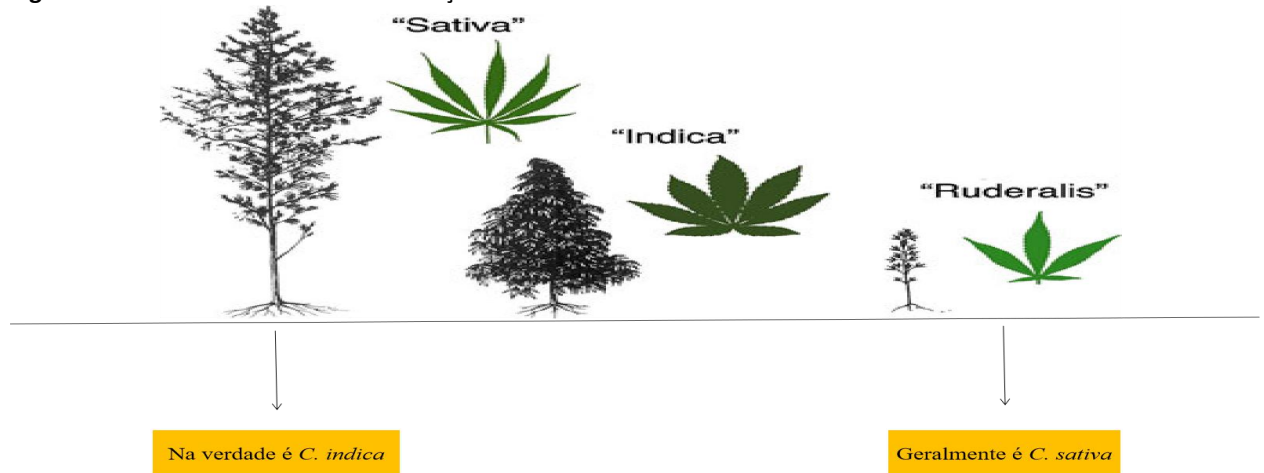
C. sativa subsp. *sativa* var. *spontanea* Vavilov, 1922 tem prioridade nomenclatural sobre *C. sativa* var. *ruderalis* Janischevsky, 1924

Fonte: Small & Cronquist, 1976; McPartland, 2018

2.2.2 Conflito entre nomenclatura formal x informal

Erros na identificação e nomenclatura da *Cannabis sativa* colaboraram para o aparecimento de uma classificação popular conflitante com a nomenclatura formal. McPartland e Guy descrevem que Anderson teria repetido erros de Vavilov e Schultes na identificação de plantas no Afeganistão. Schultes teria descrito *Cannabis indica* de folhas largas, ramificadas e curtas, enquanto Lamarck teria descrito com folhas estreitas, ramificadas e longas. Anderson montou uma bela ilustração que se encontra na internet (ver Figura 5), porém os termos que aparecem com ela “Sativa”, “Indica” e “Ruderalis” são contudentes e entram em conflito com a nomenclatura oficial. (Anderson, 1980; McPartland *et al.*, 2018)

Figura 5. Desenhos de Anderson e correções



Fonte: Adaptado de Anderson, 1980 e McPartland, 2018

O termo “Sativa” seria inconsistente com a nomenclatura *Cannabis sativa* subsp. *sativa* porque esta deve ser aplicada apenas para plantas que não são tóxicas, enquanto aquela é ensinado ter altos níveis de Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) alucinógeno. Foi sugerido que não se utilizasse os nomes informais e a classificação fosse **metabolômica** (estudo das alterações dos metabólitos), pois as terminações com aspas foram confundidas e latinizadas, entretanto *Cannabis sativa* subsp. *Sativa* não é “Sativa” e *Cannabis sativa* subsp. *indica* não é “Indica”. Os nomes com “aspas” não são os mesmo em *italico* (ver Quadro 3). (Small & Cronquist, 1976; McPartland, 2018)

Quadro 3. Nome formal x Nome informal

Quadro 2: Nome formal e nome informal				
Diferenças	“Sativa”	“Indica”	<i>Cannabis sativa</i> subsp <i>sativa</i> (<i>C. sativa</i>)	<i>Cannabis sativa</i> subsp <i>indica</i> (<i>C. indica</i>)
Fitoquímicas descrita como:	Produz THC > CBD	Produz mais CBD do que a “Sativa” com uma proporção de THC/CBD ~ 1:1	Produz baixa concentração de THC	Produz alta concentração de THC
	Possui perfil terpenoide com cheiro de “erva”	Os terpenoides conferem um aroma acre		
Aparece indicada para o tratamento de Doenças como:	Depressão	Insônia		
	Dores de cabeça	Dor		
	Náuseas	Inflamação		
	Perda de apetite	Espasmos musculares		
	Efeito estimulante de psicoatividade	Epilepsia		
		Glaucoma		
		Causa um efeito de psicoatividade relaxante e sedativo		

Fonte: McPartland, 2018

O nome formal é formado por: gênero que é *Cannabis*, com apenas uma espécie *Cannabis sativa* (*sativa* é o epíteto específico), ou seja, todas são *Cannabis sativa*. A espécie pode ter duas subespécies: *sativa* e *indica*. Cada subespécie descrita em 1976 tem 2 variedades: a) *sativa* b) *spontanea* (*spontanea* de Vavilov, 1922 tem prioridade sobre *Ruderalis* de Janischevsky, 1924) c) *indica* d) *kafiristanica* (ver Quadro 4) (Small & Cronquist, 1976)

Quadro 4. Nomenclatura formal: Gênero; espécie; subespécie; variedade

Cannabis. sativa* subsp. *sativa* var. *sativa
(Baixo THC, e com característica de domesticação)

Cannabis. sativa* subsp. *sativa* var. *spontanea
(Baixo THC, e com característica tipo selvagem)

Cannabis. sativa* subsp. *indica* var. *indica
(Alto THC, e com característica de domesticação)

Cannabis. sativa* subsp. *indica* var. *kafiristanica
(Alto THC, e com característica tipo selvagem)

Fonte: Small & Cronquist, 1976; McPartland, 2018

Portanto, de acordo, com McPartland que tentou conciliar as nomenclaturas as plantas “Sativa” na verdade são ***Cannabis sativa* subsp. *indica***; “Indica” seriam as plantas do Afeganistão que Vavilov identificou, portanto *afghanica* (Vavilov descreveu *C. indica* var. *afghanica*) e a maioria das “Ruderalis” seria ***Cannabis sativa* subsp. *Sativa***, com baixa concentração de THC. As três são variedades de uma mesma espécie de *Cannabis sativa* descrita por Lineu. (McPartland, 2018)

3 CANNABIS, CANABIDIOL E TETRA-HIDROCANABINOL

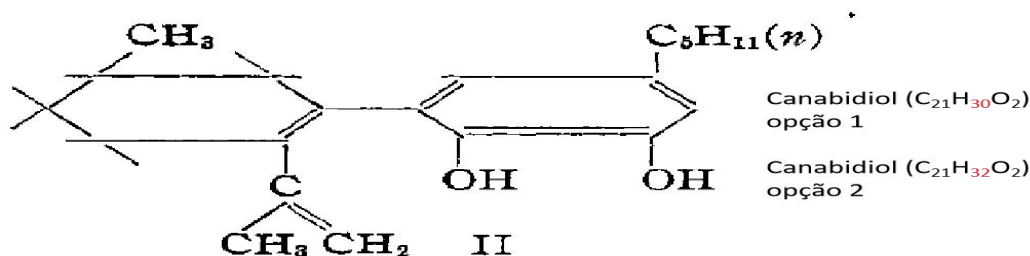
W. B. O'Shaughnessy médico que atuou na Índia já em 1839 realizou pesquisas com telegrafia e cânhamo indiano (W.B.O' Shaughnessy, 1839), maconha mais associada com a resina com elevada concentração de THC e cânhamo mais associado com a fibra industrial da planta e baixa concentração de THC. (Small, 2015; Sawler et al., 2015) W. B. O'Shaughnessy (1839) escreveu que na Ásia incluindo a Índia diversas formas de uso da planta eram aplicadas, entretanto na Europa de sua época pouco se conhecia sobre seu uso como estimulante ou remédio.

Ele realizou extensa pesquisa e experimentos sobre a planta: descreveu morfologicamente a Cannabis; e suas propriedades químicas; indicou usos populares e propriedades medicinais descritos por autores persas e árabes antigos e europeus. E realizou experimento em animais e em humanos. Estudou o uso do cânhamo para reumatismo, hidrofobia, cólera, tétano, delírios ocasionados pelo uso contínuo do cânhamo, os resultados desses casos o levaram a acreditar que o cânhamo também poderia ser um valioso anticonvulsivo. Permitindo que outros viessem a discutir sobre o tema.

Raphael Mechoulam é um dos pesquisadores que mais se destaca no estudo da *Cannabis sativa* e de seus componentes. Em 1963 realizou trabalho de química orgânica no qual descreve que a resina do haxixe - ou marijuana ou maconha ou diamba (Adams, 1940; Pereira, 1951; Mechoulam & Shvo, 1963) - feita a partir dos topos florais femininos da *Cannabis sativa* L. é considerado um dos alteradores de consciência mais vendidos no mercado ilegal de narcóticos. Até esta publicação apenas a estrutura do Canabinol tinha sido identificada como um componente da *Cannabis sativa* que é fisiologicamente inativo, no entanto muito tóxico. (Adams, 1940; Mechoulam & Shvo, 1963)

Em 1963 Mechoulam e Shvo buscaram através do estudo da estrutura do canabidiol esclarecer dúvidas sobre a química dos constituintes da *Cannabis*, que Adams, Jacob e Todd não teriam respondido. Eles foram os primeiros a isolar o canabidiol (CBD) da *Cannabis sativa*. Adams fez análises do canabidiol mostrando que a ligação dupla do anel benzeno não é unida nem ao terminal grupo metileno (-CH₂-) nem ao anel aromático sugerindo a fórmula C₂₁H₃₀O₂ para o canabidiol (ver Figura 6). Mas, esses pesquisadores não confirmaram a posição da dupla ligação na cadeia alicíclica (cadeia cíclica sem anel aromático/benzeno) presente no canabidiol. (Adams, 1940; Jacob & Todd, 1940; Mechoulam & Shvo, 1963)

Figura 6. Incerteza sobre a fórmula do CBD

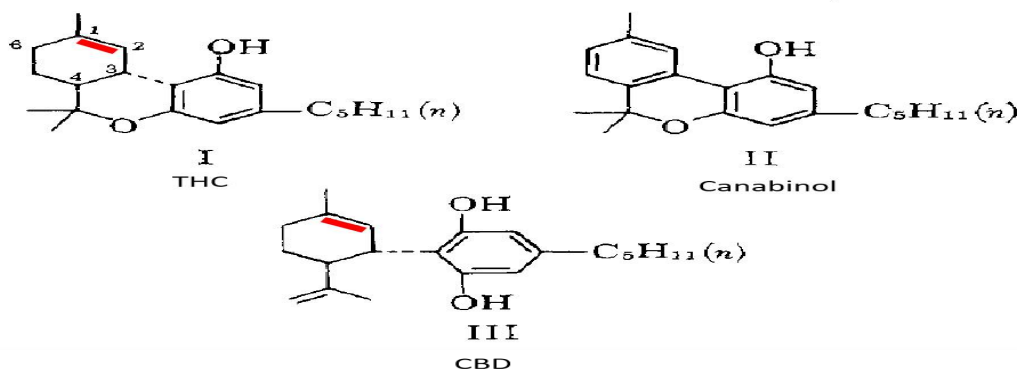


Fonte: Adaptado de Adams, 1940

Por isso, R.Mechoulam and Y. Shvo fizeram experimentos para confirmar a posição da dupla ligação (=) no anel alicíclico do CBD. Propondo através de análise espectral NMR e

epoxidação a posição para essa dupla ligação entre os carbonos 1,2 da cadeia carbônica não aromática do canabidiol (ver Figura 7) . (Mechoulam & Shvo, 1963)

Figura 7. Estruturas do THC; CBD e Canabinol



Fonte: Adaptado de Gaoni & Mechoulam, 1964

Em segundo estudo de **1964** Y. Gaoni e R. Mechoulam descreveram o isolamento do primeiro constituinte **ativo** do haxixe elucidado (**diferente do canabidiol que não é psicoativo**) (Δ^1 -3,4-trans-tetrahydrocannabinol) por vários processos de cromatografias e hidrogenação. Em seguida, a partir de desidrogenação de enxofre e Espectro NMR definiu-se o esqueleto carbônico do Tetra-hidrocanabinol (THC) e a posição da dupla ligação (=) entre os carbonos 1,2 da cadeia cíclica sem anel aromático. Na época eles encontraram apenas Δ^1 -THC, mas atualmente a fórmula é representada por Δ^9 -THC (ver figura 7) (Gaoni & Mechoulam, 1964)

Mais tarde devido a uma distinta relação de estrutura-atividade para o THC e seus derivados ter sido demonstrada em 1976 e 1980 M.R. Fennessy, S.J. Lewis e colaboradores, em **1983** identificavam essa relação como uma evidência de que o THC exerce seus efeitos farmacológicos através de receptores específicos, que poderiam estar em neurônios do sistema nervoso central. Vários mecanismos de neurotransmissores relacionados ao THC já tinham sido estudados, no entanto ainda não tinha sido investigada a relação entre o THC e mecanismos histaminérgicos. (Fennessy *et al.*, 1983)

M.R. Fennessy, S.J. Lewis e colaboradores descrevem que Fennessy e Taylor em 1977 haviam reportado efeitos de dose aguda de THC que eram similares aos produzidos por microinjeções de histamina em cérebros de ratos reportados por Glick e Crane (como hipotermia e irritabilidade) em 1978. Por isso, decidiram verificar os efeitos do THC em regiões do cérebro de rato que concentravam histamina. (Fennessy *et al.*, 1983)

No estudo de 1983 a administração aguda de THC reduziu a concentração de histamina em várias regiões do cérebro (córtex, mesencefalo e hipotálamo após 30 min da administração de THC e medula oblonga/ponte após 120 min da administração de THC, mas não nas outras áreas citadas.) Porém, No cerebelo não houve alteração nem após 30 min, nem após 120 min.

Essa diminuição ,segundo os autores, poderia ocorrer pelo aumento da liberação de histamina, e assim, diminuindo a concentração de histamina nessas regiões **ou** pela diminuição da síntese de histamina (pela inibição da histidina descarboxilase). Neste artigo suponha-se que acontecia a primeira explicação, ou seja, um aumento da liberação de histamina. Primeiro, porque os efeitos de THC são semelhantes ao da histamina administrada no sistema nervoso central. E segundo, porque apenas específicos tipos de compostos eram potentes inibidores da histidina descarboxilase. (Fennessy *et al.*, 1983)

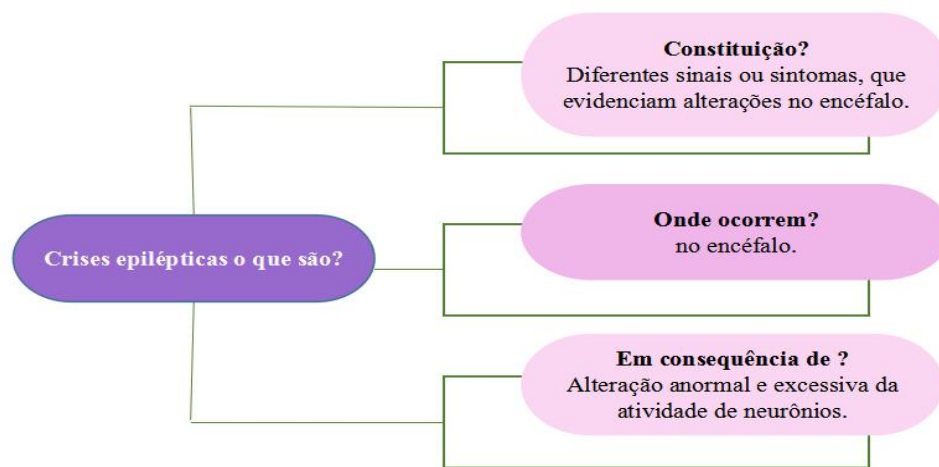
Neurônios e mastócitos seriam armazenadores de histamina, mas neste estudo supunha-se que a liberação de histamina ocorreria do neurônio, pois as concentrações de histamina ficaram reduzidas por pouco tempo, se fossem liberadas dos mastócitos a redução deveria se manter por 4-8 h, pois a recuperação dentro desta última é lenta. Portanto, sem ter ocorrido uma demonstração de mecanismos para recapturá-la, as concentrações de histamina reduziram. Como o THC parece liberar histamina no sistema nervo central ela poderia mediar os efeitos do THC, pois os dois tiveram efeitos semelhantes em estudos anteriores. (Fennessy *et al.*, 1983)

4 INTRODUÇÃO AOS CONCEITOS DO ESTUDO DA EPILEPSIA

4.1 CRISES EPILÉPTICAS: O QUE SÃO? (ONDE OCORREM, CONSTITUIÇÃO E CONSEQUÊNCIA DAS CRISES?)

As crises epiléticas ocorrem no encéfalo devido atividade neuronal excessiva e anormal nesse órgão. Elas são alterações na função encefálica e podem desencadear diferentes reações (sinais ou sintomas) nos pacientes que as desenvolvem, como alterações de movimento ou paralisia; coordenação; percepção; emoção; cognição. A esses sinais ou sintomas chama-se crise epilética. (Blume *et al.*, 2001)

Figura 8. O que são crises epiléticas ?



Fonte: adaptado de (Blume *et al.*, 2001; Kandel *et al.*, 2014)

O diagnóstico da crise dependerá da semiologia (observação dos sinais e sintomas); narrativas do paciente e/ou familiares; estudos eletroencefalográficos, como eletroencefalograma (EGG) e video-eletroencefalograma (Video-EGG); exames de neuroimagem e busca pela etilogia das crises epiléticas. (Fisher *et al.*, 2017a) As crises serão classificadas pela característica mais precoce, exceto em **crises focais com parada comportamental**, para esta a classificação deve seguir a característica mais dominante que é a interrupção do comportamento. (Fisher *et al.*, 2017a)

4.2 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS:

Classificar as crises epiléticas ainda é um grande desafio devido o atual quadro de informações sobre as crises e os diferentes tipos de manifestações em que elas podem aparecer. (Fisher et al., 2017b; Scheffer *et al.*, 2017) De forma geral elas podem ser divididas em 2 grandes grupos: crises focais e crises generalizadas. Esta divisão é importante, por exemplo, para se determinar o tipo de medicamento mais apropriado ao paciente. (Kandel *et al.*, 2014) A partir de uma Força Tarefa a Liga Internacional Contra Epilepsia em 2017 (ILAE17) formulou e disponibilizou um Manual De Instruções Para Classificação De Crises Epiléticas, no qual elas foram divididas em crises de início focal, início generalizado, início desconhecido e não classificadas (ver Quadro 5) (Fisher *et al.*, 2017 b)

Quadro 5. Classificação operacional básica e expandida das crises epiléticas

1. Início Focal		2. Início Generalizado	3. Início Desconhecido
Perceptiva (Aware)	Disperceptiva (Impaired Awareness)		
Início Motor		Motoras	Motoras:
1. Automatismo		Tônico-Clônicas	Tônico-Clônicas
2. Atônicas		Outras Motoras:	Outras Motoras:
3. Clônicas		1. Tônicas	Espasmos Epiléticos
4. Espasmos Epiléticos		2. Clônicas	Não Motoras
5. Hipercinéticas		3. Mioclônicas (Mioclonia)	Parada Comportamental
6. Mioclônicas (Mioclonia)		4. Mioclono-atônica	4. Não Classificadas
Início Não Motor		5. Mioclono-tônica-clônica	
1. Autonômicas		6. Atônica	
2. Parada Comportamental		7. Espasmos Epiléticos	
3. Cognitivas		Não Motoras (Ausências)	
4. Emocionais			
5. Sensoriais/Sensitivas		1. Ausências Típicas	
Focal Evoluindo para Tônico-Clônica Bilateral		2. Ausências Atípicas	
		3. Mioclônicas (Mioclonia)	
		4. Mioclônias Palpebrais	
Legenda:			
Classificação Básica			
Classificação Básica Expandida			

Fonte: adaptada da ILAE17 (Fisher *et al.*, 2017b)

O manual da ILAE contém uma classificação básica das crises para uso clínico prático e para grupos de pesquisas, e uma classificação expandida das crises que consiste em acréscimos de categorias na classificação básica. Como ainda não há um conhecimento fisiopatológico de cada crise a classificação reflete uma opinião operacional (que visa um resultado/ que está pronto para uma função = classificar) de determinar que grupos de sintomas devem ter um nome específico ou não, se os grupos de sintomas são semelhantes ou não, na prática clínica. (Fisher *et al.*, 2017b)

4.2.1 Classificação básica e expandida das crises epiléticas:

No Manual feito pela ILAE em 2017 encontra-se a seguinte divisão: **crises de início focal** são originadas em apenas um dos hemisférios cerebrais; **crises de início generalizado** desde o início envolvem redes neuronais nos dois hemisférios cerebrais; **crises de início desconhecido** é uma definição que não se refere a característica da crise, mas a uma incerteza sobre a natureza ou tipo de início destas crises em um intervalo de 80% de confiança. Portanto é “desconhecido”, porque não tem seu início definido e se utiliza esta categoria se a crise não puder ser classificada em início focal ou início generalizado dentro de um intervalo de 80% de confiança; **as crises não classificadas** ou possuem padrão que não se encaixa nas outras categorias ou há informações insuficientes para a categorização destas crises. (Fisher *et al.*, 2017b)

4.2.2 Crises de início focais de acordo com a classificação operacional expandida:

Segundo o Manual Da ILAE17 essas crises tem início em um dos hemisférios cerebrais. E podem ser divididas com relação a preservação ou não da consciência do paciente durante as crises (**perceptivas ou disperceptivas**), entretanto como nem sempre é possível verificar o comprometimento da consciência no indivíduo, também é considerado de forma independente da percepção, se o paciente tem alterações motoras ou não (**início motor ou início não motor**) ou se a crise inicialmente em um hemisfério se expande para o outro hemisfério (**focal evoluindo para a tônico-clônica bilateral**). (Fisher *et al.*, 2017b)

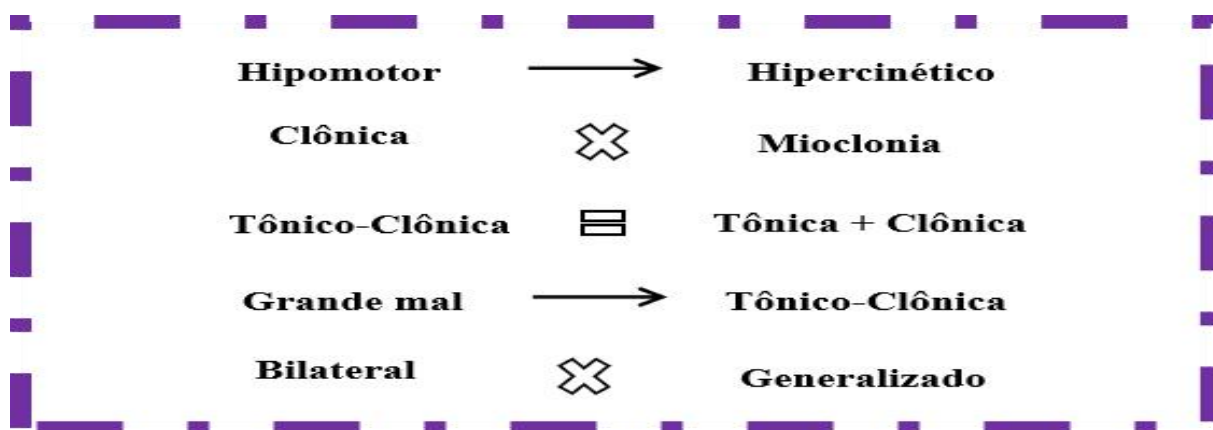
Quadro 6. Crises focais

1. Início Focal	Originada em apenas um dos hemisférios cerebrais.	[B;C]
1.1 Perceptivas (aware)	Sem comprometimento da percepção (de si próprio e/ou do ambiente).	[B]
1.2 Disperceptivas (impaired awareness)	Com comprometimento da percepção (de si próprio e/ou do ambiente).	[B]
1.3 Início Motor	Envolve a musculatura de alguma forma.	[A; B]
1.3.1 Automatismo	Imitação de uma atividade motora voluntária mais ou menos coordenada . E da qual, às vezes, o indivíduo não se recorda.	[A;B]
1.3.2 Atônicas	Redução ou perda súbita do tônus muscular sem ser precedido por evento tônico ou mioclônico.	[A;B]
1.3.3 Clônicas	Abalos (simétricos ou assimétricos) repetitivos dos mesmos grupos musculares.	[A;B]
1.3.4 Espasmos epilépticos	Flexão e/ou extensão dos braços; e flexão do tronco. Mais frequente na infância. Mais sustentada que uma mioclonia, porém não tão mantida quanto na tônica.	[A;B]
1.3.5 Hipercinéticas	Movimentos bruscos dos membros, como o de pedalar. É um movimento menos óbvio.	[B]
<u>1.3.6 Mioclônicas (Mioclonia)</u>	Uma ou mais contrações súbitas, breves, involuntárias de um ou grupos de músculos. É menos evidente e repetitiva que o Clônus.	[A;B]
1.3.7 Tônicas	Contração muscular crescente que se mantém com duração de segundos a minutos. Observa-se um enrijecimento muscular.	[A;B]
1.4 Início Não Motor	Atividade motora (musculatura) não é proeminente	[B]
1.4.1 Autonômicas	Alteração do sistema nervoso autônomo envolvendo diferentes funções: cardiovasculares, vasomotoras ou termorreguladoras, sudomotoras, pupilares, gastrointestinais	[A;B]
1.4.2 Parada Comportamental	Imobilização ou pausa das atividades	[B]
1.4.3 Cognitivas	Afeta: pensamentos, linguagem, percepção espacial, memória, movimentos intencionais (práxis)	[B]
1.4.4 Emocionais	Apresenta uma emoção ou um componente emotivo, exemplo: medo, alegria, choro, gargalhada.	[B]
1.4.5 Sensoriais/Sensitivas	Uma percepção sensorial que não foi provocada por um estímulo externo. Exemplos: visual, auditivo, olfatório, gustativo, somatosensorial (exemplo: toque, quente, frio).	[A;B]
1.5 Focal Evoluindo para a Tônico-Clônica Bilateral	Com início focal (seja motor ou não motor/ com ou sem comprometimento da percepção) que progride para uma atividade tônico-clônica bilateral. Reflete mais um padrão de propagação da crise do que um tipo de crise específica.	[B]

Fonte: (A =Blume *et al.*, 2001) (B=Fisher *et al.*, 2017 b) (C=Berg & Millichap, 2013)

Alguns termos podem ser mais difíceis de distinguir, como por exemplo o termo **hipercinético** (pedalar, empurrar o assoalho pélvico) presente na tabela que substitui um termo antigo denominado hipomotor. (Blume *et al.*, 2001; Fisher *et al.*, 2017a) A distinção entre a atividade clônica e mioclônica presente na tabela 4 é arbitrária; a **mioclonia** (é uma pequena contração) é menos regular e mais breve do que a **clônica**. A atividade **tônico-clônica** é uma sequência constituída por fase tônica (Contração muscular crescente que se mantém com duração de segundos a minutos.) seguida de fase clônica (Abalos simétricos ou assimétricos repetitivos dos mesmos grupos musculares). (ver 1.3.7 e 1.3.3 no Quadro 6.) O termo tônico-clônico também substitui o **tipo de crise** conhecida como “**grande mal**”. E o termo “**bilateral**” refere-se a uma propagação da crise inicialmente em apenas um hemisfério para os dois hemisférios cerebrais, diferente do termo “**generalizado**” que segundo o Manual da ILAE17 desde o início a crise envolve os dois hemisférios. (ver Figura 9) (Fisher *et al.*, 2017b)

Figura 9. esquema dos termos citados.



Fonte: Adaptado de (Blume *et al.*, 2001; Fisher *et al.*, 2017a)

Anteriormente a este manual as crises eram genericamente conhecidas como focais ou generalizadas, sendo as focais (as crise em apenas 1 hemisfério) divididas em crise parcial simples (quando a consciência do paciente era preservada), crise parcial complexa (quando a consciência do paciente era prejudicada) e crise parcial com generalização secundária (quando a crise iniciava em um hemisfério, por isso focal, mas depois se estendia para os dois hemisférios cerebrais). (Fisher *et al.*, 2017a; Fisher *et al.*, 2017 b) No manual da ILAE17 elas são classificadas da seguinte maneira: crise parcial simples é a **crise focal perceptiva (aware)**; a crise parcial complexa é a **crise focal disceptiva (impaired awareness)**; e a parcial com generalização secundária passa a ser a crise **focal evoluindo para tônico-clônica bilateral**. (Fisher *et al.*, 2017b)

4.2.3 Crises de início generalizado de acordo com a classificação operacional expandida:

Segundo o Manual Da ILAE17 essas crises tem início nos dois hemisférios cerebrais. E podem ser divididas com relação ao envolvimento ou não da contração da musculatura (**crises motoras e crises não motoras também chamadas de ausências**) quando não se tem informações adicionais sobre as crises. E a percepção do indivíduo não é levada em consideração para classificar as crises generalizadas. (Fisher *et al.*, 2017b)

Quadro 7. Crises generalizadas

2. Início Generalizado	Envolve redes neuronais nos dois hemisférios cerebrais desde o início.	[B;C]
2.1 Motoras	Envolve a musculatura de alguma forma.	[A;B]
2.1.1 Tônico-Clônicas	Uma sequência constituída por fase tônica (Contração muscular crescente que se mantém com duração de segundos a minutos.) seguida de fase clônica (Abalos (simétricos ou assimétricos repetitivos dos mesmos grupos musculares). ver 1.3.7 e 1.3.3	[A;B]
2.1.2 Outras Motoras:	:	[B]
2.1.2.1 Tônicas	Contração muscular crescente que se mantém com duração de segundos a minutos.	[A;B]
2.1.2.2 Clônicas	Abalos (simétricos ou assimétricos) repetitivos dos mesmos grupos musculares.	[A;B]
2.1.2.3 <u>Mioclônicas (Mioclonia)</u>	Uma ou mais contrações súbitas, breves, involuntárias de um ou grupos de músculos. É menos evidente e repetitiva que o Clônus.	[A;B]
2.1.2.4 Mioclono-atônica	Crise generalizada com abalo mioclônico em sequência fase motora atônica que ocasiona queda para frente. Ver. 2.1.2.3 e 2.1.2.6	[B]
2.1.2.5 Mioclono-tônico-clônica	Abalos iniciais(mioclônia) bilaterais seguidos de crise tônico-clônica. Ver. 2.1.2.1 e 2.1.2.3	[B;D]
2.1.2.6 Atônica	Redução ou perda súbita do tônus muscular sem ser precedido por evento tônico ou mioclônico.	[A;B]
2.1.2.7 Espasmos Epilépticos	Flexão e/ou extensão dos braços; e flexão do tronco. ver 1.3.4	[A;B]
2.2 Não Motoras (Ausências)	Atividade motora (musculatura) não é proeminente. Mas é Início generalizado por definição	[B]
2.2.1 Ausências Típicas	É uma crise generalizada -de início e final súbitos; -dura poucos segundos a meio minuto e há rápida recuperação do paciente. -interrupção da atividade, olhar vazio para cima e o paciente normalmente não responde em uma conversa;	[A;B]
2.2.2 Ausências Atípicas	É uma crise generalizada -com início e final da crise mais graduais em relação a ausência típica que é abrupta; -Crise com mudança de tônus mais evidente do que na ausência típica -Bastante associada a atividade de ponta-onda lenta, generalizada e irregular.	[A;B]
2.2.3 <u>Mioclônicas (Mioclonia)</u>	Uma ou mais contrações súbitas, breves, involuntárias de um ou grupos de músculos. É menos evidente e repetitiva que o Clônus.	[A;B]
2.2.4 Mioclonias Palpebrais	Frequência de no mínimo 3 abalos das palpebras por segundo geralmente com desvio do olhar para cima se mantendo normalmente por 10 segundos.	[B]

Fonte: (A =Blume *et al.*, 2001) (B=Fisher *et al.*, 2017 b) (C=Berg & Millichap, 2013) (D=Commission ILAE, 1981)

A atividade tônico-clônica é uma sequência constituída por fase tônica seguida de fase clônica (ver 1.3.7 e 1.3.3 no quadro 6). Existem duas crises na classificação expandida com esta sequência: a crise **mioclônica-tônica-clônica**, com a fase de mioclônia sendo a primeira, e a crise **tônica-clônica**, nesta a primeira fase é tônica e com percepção alterada logo no início da crise e antes dos movimentos de contrações e de abalos, (ver 2.1.2.5 e 2.1.1 no quadro 7). O termo tônico-clônica é a crise estereotipada da epilepsia e também substitui o tipo de crise conhecida como “grande mal” de acordo com o manual da ILAE17. (Fisher *et al.*, 2017b)

Na classificação das crises epiléticas generalizadas o termo “mioclônicas” aparece sozinho duas vezes. No primeiro faz parte da categoria motora e no segundo faz parte da categoria não motora chamada de ausência (ver 2.2.3 no quadro 7). As ausências mioclônicas (mioclonia) são crises de 3 movimento por segundo que elevam lentamente os membros superiores para longe da linha mediana do corpo (abdução) com duração de 10-60 segundos.(Fisher *et al.*, 2017b) Além disso, o olhar vazio não é exclusivo das crises de ausências, uma vez que esta característica também pode ocorrer em crises de início focal, por isso as crises de ausências são definidas pelo acometimento nos dois hemisférios cerebrais. (Fisher *et al.*, 2017b)

4.2.4 Crises de início desconhecido de acordo com a classificação operacional expandida:

Segundo o Manual Da ILAE17 essas crises não tem início definido.Os exames (ou a falta deles) não permitem ao médico definir com 80% de confiança se a crise acomete apenas um ou os dois hemisférios cerebrais. E dividias se o paciente tem alterações motoras ou não (**início motor ou início não motor**).

Quadro 8. Crises Desconhecidas

3. Início Desconhecido	Não Tem seu início definido em focal ou generalizada	[B]
3.1 Motoras	Envolve a musculatura de alguma forma.	[B]
3.1.1 Tônico Clônicas	Uma sequência constituída por fase tônica seguida de fase clônica ver1.3.7 e 1.3.3	[A;B]
3.1.2 Outras Motoras:	:	[B]
3.1.2.1 Espasmos Epiléticos	Flexão e/ou extensão dos braços; e flexão do tronco. ver 1.3.4	[A;B]
3.2 Não Motoras	Atividade motora (musculatura) não é proeminente.	[B]
3.2.1 Parada Comportamental	Imobilização ou pausa das atividades	[B]

Fonte: (A =Blume *et al.*, 2001) (B=Fisher *et al.*, 2017 b)

Esta crises indicadas no quadro 8 ainda podem ser categorizadas, como por exemplo em parada comportamental, diferentemente das crises não classificadas. E também podem mudar de classificação quanto ao seu início, se forem achados novos elementos capazes de se afirmar um início ictal como focal ou generalizado. As categorias da classificação de 2017 não são hierarquicas, isto é, uma categoria não é maior que a outra. E a crise será classificada pelo sinal mais precoce, exceto na parada comportamental em que o sintoma constante é a imobilização do indivíduo. (Fisher *et al.*, 2017b)

4.2.5 Crises não classificadas de acordo com a classificação operacional expandida:

O termo “**não classificadas**” diferentemente do termo “início desconhecido” é utilizado quando a crise tem características que não estão dentro da classificação da ILAE17. A classificação do Manula da ILAE17 é operacional, portanto foi criada para auxiliar os profissionais no diagnóstico e pesquisas sobre epilepsia, mas ainda são necessários estudos fisiopatológicos para caracterizar cada crise epilética (e as epilepsias e as síndromes epiléticas). (Fisher *et al.*, 2017b)

4.2.6 Convulsões:

Até aqui foram descritas as diferentes terminologias das crises epiléticas, no entanto convulsão é sinonimo de crise epilética ou epilepsia ? O termo “**convulsão**” é um termo mais leigo (porém muito usado por profissionais) para crises epilética em que há atividade motora, isto é, envolvendo a contração da musculatura. Por exemplo, uma crise estereotipada da epilepsia, em que o paciente primeiro se enrijece e depois ocorre intensos movimentos repetitivos da musculatura (clônicos) normalmente é a crise característica ao se pensar em epilepsia, enquanto uma crise de ausência típica na qual o abalo motor não é tão evidente e a pessoa fica paralisada não seria chamado de convulsão e até há dificuldade para indentificá-la como crise epilética por pessoas que não são desta área de estudo. (Blume *et al.*, 2001; Fisher *et al.*, 2017b)

Convulsão ou crise convulsiva é um termo leigo antigo para as seguintes crises de acordo com a ILAE17: a) focal ou generalizada do tipo motora (tônica; clônica; tônica-clônica) b) focal evoluindo para tônico-clônica bilateral. (Fisher *et al.*, 2017b) portanto nem toda crise epilética é uma convulsão e um paciente que teve um episódio de convulsão não necessariamente tem epilepsia, pois na epilepsia o paciente tem crises epiléticas repetivas e espontâneas. (Fisher *et al.*, 2014; Fisher *et al.*, 2017b)

4.3 STATUS EPILEPTICUS:

Ou estado epilético, a maioria das crises epiléticas tem curta duração, 10-60 segundos, 5 minutos, 30 min. Mas algumas crises podem continuar por mais de 30 minutos, nestes casos a crise é identificada como status epilepticus, quando a crise tem duração maior que 30 minutos ou o paciente tem várias crises seguidas sem recuperar totalmente a consciência. Crise com duração menor que 30 minutos e maior que 5 minutos são crises prolongadas e crises com duração inferior a 5 minutos são crises breves. (Glauser, 2007) Como as próprias crises podem levar a lesões no tecido nervoso (Turski *et al.*, 1983) a orientação é que se espere passar a crise com o paciente virado de lado com a cabeça protegida e seja feita uma contagem de 5 minutos se a crise não passar deve-se buscar ajuda médica, entretanto até em um hospital no caso de status epilepticus pode ser necessária a administração de diferentes drogas seguidas para encerrar as crises. (Albuquerque & Cendes, 2011)

4.4 CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS SEGUNDO A FORÇA TAREFA DA ILAE17

A epilepsia é uma doença do cérebro que gera de forma persistente crises epiléticas. Ou seja, o indivíduo tem crises epiléticas **não provocadas** ou **reflexas** e **repetitivas**. Para diagnosticar a epilepsia foi criada uma definição prática, em que 2 crises seguidas em um intervalo superior a 24 horas caracterizaria epilepsia. Porém em 2014 a ILAE lança nova recomendação que amplia o conceito de epilepsia para além de 2 crises separadas por 24 horas, desta forma, considera-se que a epilepsia também pode ser presente em casos de uma única crise e, portanto, o tratamento para epilepsia pode ser iniciado nas seguintes situações (Fisher *et al.*, 2014):

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.
3. Diagnóstico de uma síndrome epilética .

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 5 anos. (Definição clínica operacional (prática) de epilepsia- Fisher *et al.*, 2014 p. 447)

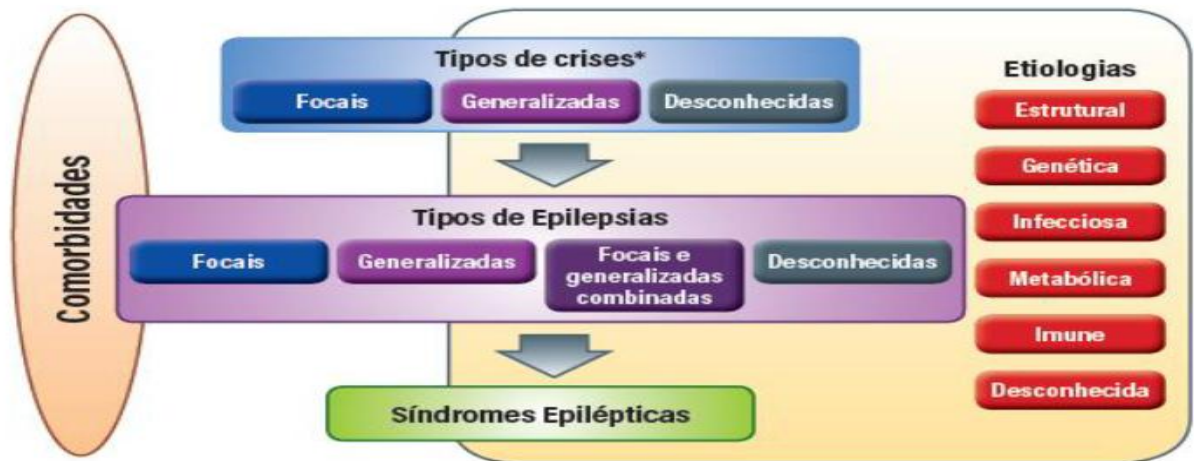
O termo “não provocado” é impreciso pois não há a certeza da ausência de um fator provocativo, até mesmo a presença de um fator provocativo não descarta o diagnóstico da crise, no entanto o termo indica que a epilepsia não é causada por um fator transitório, temporário, reversível em um cérebro normal (como febre, abstinência de álcool) e sim, que a etiologia ou causa das crises pode ser um fator precipitante, para uma condição duradoura de gerar crises. A epilepsia também pode ser considerada na presença de “crises provocadas” do tipo reflexa (exemplo de estímulo fótico) Neste caso, apesar da crise ser provocada o indivíduo tem crises repetitivas devido a este fator. Uma pessoa que tenha uma predisposição pode ter crises por uma “provocação sutil”, desta forma, um fator provocativo não descarta o diagnóstico de epilepsia. (Fisher *et al.*, 2014)

Todos concordam que a ocorrência de duas crises não provocadas em um intervalo superior a 24 horas é epilepsia, no entanto se o médico suspeitar de uma lesão, por exemplo, que tenha desencadeado uma crise tornando-a persistente ele pode considerar o diagnóstico de epilepsia para iniciar o tratamento. Ou for diagnosticada uma síndrome com apenas uma crise epilética o médico também poderá diagnosticar o paciente com epilepsia. Faz-se necessário destacar que uma única crise não significa que o paciente tenha epilepsia, pois a situação depende de cada caso e o médico pode utilizar a classificação padrão na ausência de informações claras. (Fisher *et al.*, 2014)

O diagnóstico do paciente com epilepsia sugerido pela ILAE17 é sequencial o médico deverá seguir alguns passos: 1-identificar se o evento realmente é uma **crise epilética**; 2- identificar o **tipo de crise**; 3-identificar o **tipo de epilepsia**; 4- identificar se for o caso a **síndrome epilética**. Além de tentar descobrir a etiologia da epilepsia em cada etapa, o diagnóstico para um paciente deverá conter preferencialmente todos estes passos, porém em alguns locais pode ocorrer a identificação apenas de um nível, por exemplo, a nível de crise epilética, devido a

falta de acesso a estudos eletroencefalográficos, de vídeo-EEG e imagem ou pouca informação disponível para identificar os níveis superiores, exemplo de um paciente que teve apenas uma única crise. (Scheffer *et al.*, 2017)

Figura 10. Esquema da ILAE 2017 para o diagnóstico das epilepsias



Fonte: Scheffer *et al.*, 2017 Traduzida pela Comissão da Liga Brasileira de Epilepsia

A figura 1 é um esquema de outro manual da ILAE também de 2017, mas que engloba “as epilepsias”. Nele se organiza os **tipos de crise**: crise epilépticas focais; generalizadas e as desconhecidas. Organiza também, os **tipos de epilepsias**: em epilepsias focais; generalizadas; focais e generalizadas combinadas e as epilepsias desconhecidas. A figura também destaca as **síndromes epilépticas** e organiza as **etiologias**, possíveis causas das epilepsias divididas em: estrutural; genética; infecciosa; metabólica; imune e desconhecida. Também se incluiu as **comorbidades**, pois as epilepsias podem aparecer juntas com outras doenças ou dificuldades, como: “dificuldades de aprendizado, deficiência intelectual, manifestações psiquiátricas como transtornos do espectro autista, e risco de mortalidade como morte súbita em epilepsia (SUDEP)” (Scheffer *et al.*, 2017 p.4) Desta forma as comorbidades também estão incluídas.

4.4.1 Tipos de Epilepsias segundo a ILAE

O tipo de epilepsia é de acordo com o tipo de crise epiléptica e um tipos de **epilepsia** inclui vários tipos de **crises epilépticas**. A **epilepsia focal** é aquela que as crises epilépticas acometem apenas em um hemisfério cerebral e pode ocorrer na forma de crises perceptivas; crises disceptivas; crises motoras; crises não motoras e crises focais evoluindo para tônico-clônico bilaterais, ver tabela 4. Este tipo de epilepsia também pode estar associada com resultados de eletroencefalograma (EEG) interictal apresentando descargas epileptiformes focais (entre ou fora da ocorrência das crises o exame de EEG apresenta em um hemisfério descargas típicas de epilepsia). O diagnóstico deve ser clínico e corroborado pelo EEG. (Scheffer *et al.*, 2017)

A **epilepsia generalizada** é aquela que as crises epilépticas ocorrem nos dois hemisférios cerebrais desde o início da crise e pode ocorrer na forma de crise motoras e crises não motoras (ausências), ver tabela 4. Este tipo de epilepsia também pode estar associada com resultados de EEG e apresentar mais de uma sequência de ondas com formas características e diferentes do padrão de fundo do EEG. Há casos de pacientes com crise tônico-clônica e EEG normal., para estes paciente o diagnóstico de epilepsia generalizada deve ser cauteloso e incluir outras evidências como histórico familiar relevante e abalos mioclônicos. (Scheffer *et al.*, 2017)

Segundo a classificação das epilepsia de 2017 alguns pacientes podem ter tanto crises focais como crises generalizadas. Com registro de EEG semelhante ao das epilepsia focais e generalizadas juntas: descargas epileptiformes focais e atividade de complexos de espícula-onda generaliza. Por causa disso a ILAE em 2017 incluiu a categoria de **epilepsia focal e generalizada combinadas**. (Scheffer et al., 2017)

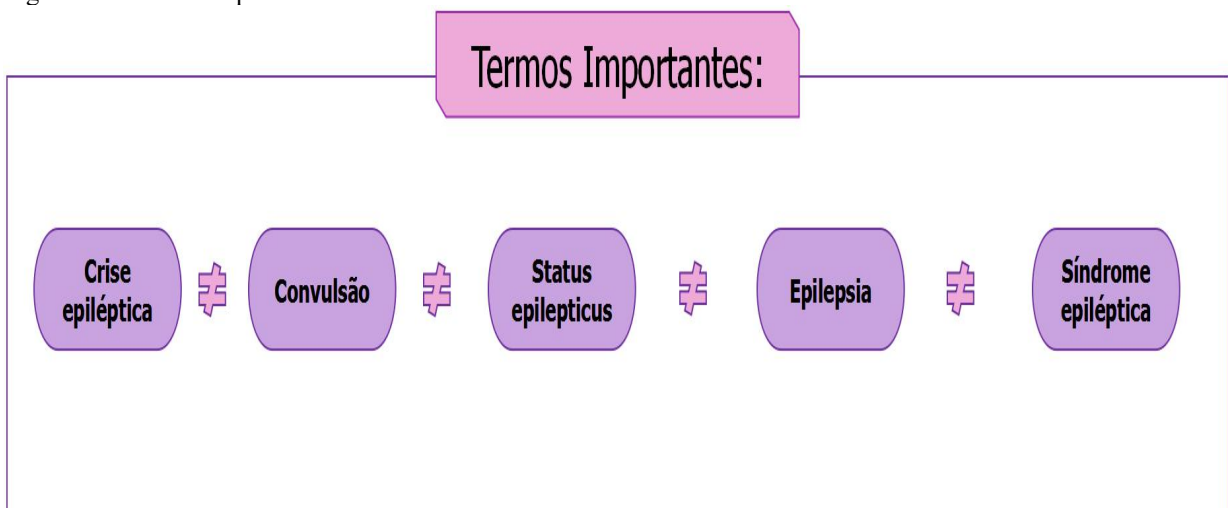
Há mais uma classificação de epilepsia: a **epilepsia desconhecida**, nesta o médico sabe que o paciente tem epilepsia, mas não tem informações suficiente para determinar se é uma epilepsia focal ou generalizada devido a falta de informações. Por exemplo a crise tônico-clônica de EEG normais, sem demonstrar a região que a crise inicia pode ser configurar como epilepsia desconhecida. Então, epilepsia desconhecida ou tem características com pouca informação e, portanto, **não será classificada** ou são **crises de início desconhecido**, ou seja, não se definiu se a crise tem início focal ou generalizada. (Scheffer et al., 2017)

Resumindo: epilepsia é quando o paciente apresenta crises epiléticas, por exemplo, há crises epiléticas focais e crises epiléticas generalizadas. Qual tipo de epilepsia tem um paciente com crises epiléticas focais? O paciente terá uma epilepsia focal. Qual o tipo de epilepsia se ele desenvolver crises generalizadas? Epilepsia generalizada. Portanto, se um mesmo paciente tem crises focais e generalizadas ele terá uma epilepsia focal e generalizada combinadas. E epilepsia desconhecida se a crise epilética for desconhecida por falta de informação. há também os registros elétricos para corroborar no diagnóstico desses tipos de epilepsias.

4.5 SÍNDROMES EPILEPTICAS SEGUNDO A ILAE

São definidas por várias características que ocorrem juntas, como tipo de crise epilética, EEG, comorbidades. (Scheffer et al., 2017). Um paciente diagnosticado com uma síndrome epilética possui epilepsia (Fisher *et al.*, 2014). Há várias síndromes epiléticas documentadas, porém não há uma classificação formal das síndromes epiléticas pela ILAE (Scheffer et al., 2017). O manual da ILAE 2017 cita as seguintes síndromes: epilepsia ausência da infância; epilepsia ausência juvenil; epilepsia mioclônica juvenil; epilepsia com crises tônico-clônicas apenas (antes conhecidas como epilepsia com crises tônico-clônicas do despertar) ; síndromes de West e síndrome de Drave.

Figura 11. Termos importantes



4.6 ETIOLOGIAS DAS EPILEPSIAS SEGUNDO A ILAE

As etiologias não tem relação direta com cada síndrome epiléptica, mas função de orientar o manejo do paciente. Segundo a ILAE¹⁷ para o médico definir a etiologia vai depender da capacidade de avaliar o paciente e da instituição de saúde dos países. A partir da primeira crise o médico deve tentar identificar a causa da epilepsia. Um paciente pode ter mais de uma categoria etiológica e a importância do grupo etiológico dependerá das circunstâncias. (Scheffer et al., 2017)

(A) **Na etiologia estrutural:** é detectada uma anormalidade visível em exames de neuroimagem e juntamente com outras informações se infere que a anormalidade na imagem é a principal causa responsável pelas crises epiléticas. A etiologia estrutural pode ser adquirida, a exemplo: fruto de uma encefalopatia hipóxico-isquêmica; um trauma; uma infecção e um acidente vascular cerebral. E pode ter também base genética, mas a causa estrutural, apesar de genética, é a considerada. Os dois termos etiológicos, estrutural e genético, podem ser usados. (Scheffer et al., 2017)

(B) **Na etiologia infecciosa:** a epilepsia é causada por uma infecção que é a causa mais comum de epilepsia. É importante destacar que a etiologia infecciosa se refere a epilepsia (estado duradouro) em que as crises são devido a infecção e não para crises apenas durante uma inflamação aguda de uma doença inflamatória, como meningite, por exemplo. De acordo com a categorização das etiologias até 2017 pela ILAE as principais causas de epilepsia infecciosa são neurocisticercose, tuberculose, HIV, malária cerebral, panencefalite esclerosante subaguda, toxoplasmose cerebral, e infecções congênitas tipo o Zika vírus e citomegalovírus. (Scheffer et al., 2017)

(C) **Na etiologia genética:** a epilepsia é resultado direto de uma mutação genética que se conhece ou se presume. No entanto na maioria dos casos os genes responsáveis ainda não são conhecidos. É importante destacar que as etiologias genéticas não são sinônimo de “hereditárias”, por exemplo, uma pessoa pode desenvolver uma mutação, sem que alguém da sua família tenha também desenvolvido antes, desta forma a mutação surgiu no paciente e não foi herdada. Todavia este paciente tem a possibilidade (não necessariamente ocorrerá assim) de transmitir esta mutação aos seus descendentes, que a herdarão. Portanto a etiologia genética se refere a epilepsia em que as crises são consequências de uma mutação no genoma do paciente. Também é importante destacar que a identificação de uma alteração genética não necessariamente significa que o paciente desenvolverá um tipo de epilepsia, pois é importante levar em consideração a expressão fenotípica deste paciente e a avaliação clínica. (Scheffer et al., 2017)

(D) **Na etiologia metabólica:** a epilepsia é resultado direto de um distúrbio metabólico que se conhece ou se presume. As alterações bioquímicas por todo corpo, como “porfiria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises por dependência de piridoxina” (Scheffer et al., 2017 p.518) são causas de distúrbios metabólicos. É possível que a maioria dos distúrbios metabólicos tenham base genéticas, mas eles também podem ser adquiridos, exemplo da deficiência cerebral de folato. Identificar esta etiologia é importante para se prever a terapêutica e prevenir deficiências intelectuais. (Scheffer et al., 2017)

(E) **Na etiologia imune**: a epilepsia surge de crises devido a um distúrbio imune no sistema nervoso. Para o diagnóstico conta-se com testagem de anticorpos e imunoterapias.

(F) **Na etiologia desconhecida**: a causa da epilepsia ainda não é conhecida. (Scheffer et al., 2017)

Outros termos presentes no manual são: a) Epilepsias generalizadas idiopáticas x Epilepsias Genéticas Generalizadas (EGG), b) Nova terminologia e definições: Encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento e Autolimitada e farmacossensível.

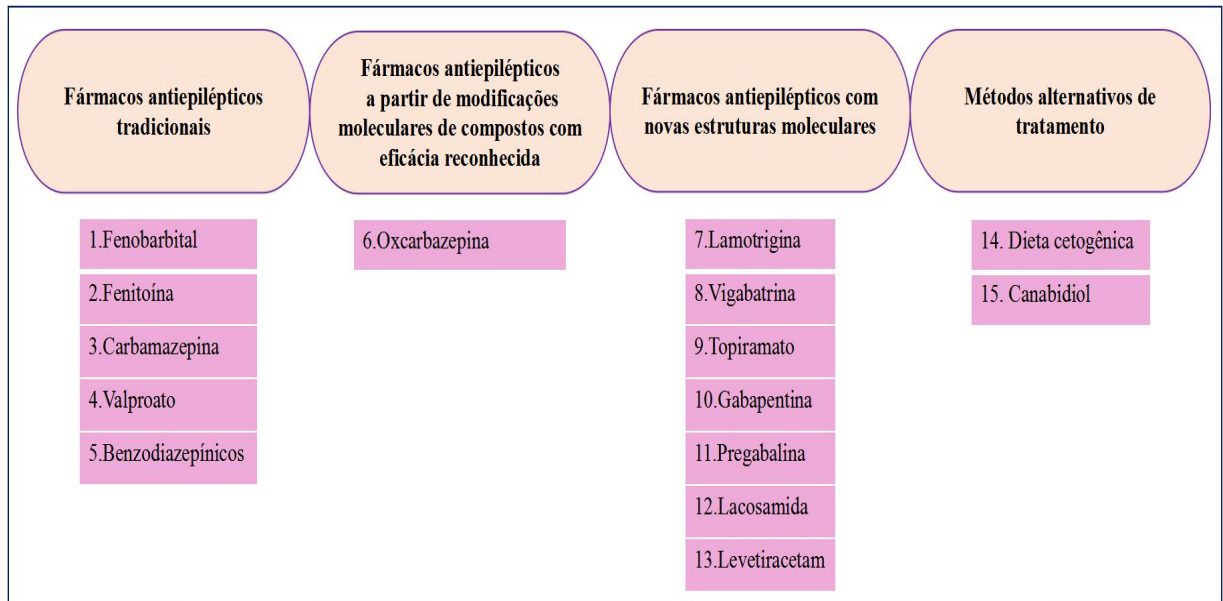
4.7 MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS:

O neurônio é a principal célula do sistema nervoso responsável pelas funções desse sistema, e através da membrana do neurônio ocorre um grande fluxo de íons (moléculas com cargas) principalmente pelos canais iônicos presentes na membrana. O interior da célula é mais negativa do que o exterior (matriz extracelular -MEC) e por isso considera-se o interior da célula carregado de forma negativa e o exterior de forma positiva formando, então, dois polos. Entretanto é possível essas cargas serem invertidas, de forma que o interior fique mais positivo e o exterior mais negativo, quando isso ocorre se diz que a célula está despolarizada. E quando o interior celular retorna a ficar negativo e até mais negativo do que o início se diz que a célula está hiperpolarizada. (Bear *et al.*, 2008)

O neurônio com grande fluxo de íons e em estado despolarizado é uma célula excitada, enquanto uma célula não despolarizada está em repouso. Há também fatores para que a célula não fique despolarizada de forma contínua. No sistema nervoso existem neurônios excitatórios que promovem a excitação e neurônios inibitórios, que promovem a inibição. Se na célula entrar íons positivos o interior da célula fica mais positivo, entretanto se houver o bloqueio da entrada de íons positivos a célula fica mais negativa e mais polarizada (estado hiperpolarizada). (Bear *et al.*, 2008)

Entre os neurônio existe a fenda sináptica que é o local de comunicação entre eles (sinapse) nela são lançados neurotransmissores para que ocorra a transmissão da informação. O principal neurotransmissor excitatório é o glutamato e o principal neurotransmissor inibitório é o GABA. O glutamato ao chegar no seu receptor pós-sináptico promove a entrada de íons positivos que favorecem a despolarização da célula. Já o GABA ao chegar em seu receptor pós-sináptico promovem a entrada de íons negativos favorecendo a hiperpolarização da célula. (Bear *et al.*, 2008)

Como isso se relaciona com a epilepsia? Nas crises epiléticas existe um desequilíbrio entre excitação (aumentada) e inibição (reduzida) de forma que o neurônio fica despolarizando (invertendo suas cargas) gerando potenciais de ação (descarga elétrica que percorre a membrana da célula mudando sua voltagem: de negativa para positiva e novamente negativa) de forma excessiva causando todos os sinais e sintomas descritos pela classificação da ILAE de 2017. E como foi visto a epilepsia é uma doença em que o paciente tem crises epiléticas. (Bear *et al.*, 2008)

Figura 12. Medicamentos antiepilépticos

Fonte: (Yacubian *et al.*, 2014)

Tenta-se com os medicamentos antiepilépticos evitar as crises epilépticas dos pacientes, os principais mecanismos deles são:

- Bloqueio de canais de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{+2}): quando o glutamato interage com o seu receptor permite a entrada destes íons que favorecem a despolarização da célula e surgimento das crises.
- Inibição do glutamato: como o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório tenta-se impedir seus efeitos com o uso de antagonistas de glutamato, os antagonistas são moléculas que se ligam ao receptor do neurotransmissor, mas não promove a atividade deles.
- Potencialização do GABA: como é o principal neurotransmissor inibitório tenta-se aumentar seus efeitos com o uso de agonistas de GABA, os agonistas são moléculas que se ligam ao receptor do neurotransmissor e promove a atividade deles. (Golan *et al.*, 2009; Yacubian *et al.*, 2014)

4.8 O QUE É EPILEPSIA REFRATÁRIA E QUAIS SUAS PRINCIPAIS CAUSAS?

Refratariedade são os casos de epilepsia resistente aos tratamentos disponíveis, porém afirmar a refratariedade desta forma poderia demorar muito para se obter este diagnóstico, então foi sugerido um conceito operacional (prático) no qual o paciente tem uma epilepsia refratária indicada pela falha de dois fármacos antiepiléticos (apropriados e tolerados) que deveriam deixá-lo livre de crises, seja por monoterapia ou combinação desses fármacos. (Yacubian *et al.*, 2014)

Um fármaco apropriado é aquele que se demonstra eficaz para a epilepsia; e um fármaco adequado é aquele que foi usado com dose e tempo suficiente sendo bem tolerado; diferente de um medicamento com efeitos adversos e por isso não foi bem tolerado, mas não por causa da refratariedade da crise epilética. (Yacubian *et al.*, 2014)

Outro termo importante relacionado aos anteriores é a **Resistência a Múltiplos Medicamentos (RMM)** que é a resistência simultânea a fármacos de mecanismos diferentes (não relacionados). (Yacubian *et al.*, 2014)

Algumas hipóteses levantadas para a refratariedade são: I. Alteração dos sítios de ação dos fármacos antiepiléticos; II. Alteração das proteínas transportadoras de múltiplos fármacos antiepiléticos; III. Hipótese da gravidade intrínseca; IV. Metilação genômica. (Yacubian *et al.*, 2014)

I. Alteração dos sítios de ação dos fármacos antiepiléticos (FAEs): seriam alterações nos locais onde o fármaco age. Essas alterações poderiam ser genéticas ou adquiridas, como exemplo, lesões (esclerose) no hipocampo poderiam levar a um rearranjo estrutural nas suas células, e causar alterações nos receptores dessas células, gerando a resistência aos fármacos. (Yacubian *et al.*, 2014)

Essas lesões podem ser com relação a densidade, distribuição, estrutura molecular e função dos canais iônicos, que impediriam a modificação conformacional que o receptor deveria ter com a chegada do fármaco. Entretanto, há uma dificuldade nesta hipótese: seria difícil que todos os receptores tenham sofrido alterações para todos os fármacos antiepiléticos. (Yacubian *et al.*, 2014)

II. Alteração das proteínas transportadoras de múltiplos fármacos antiepiléticos: foi percebido que mesmo com a formulação de diferentes mecanismos para os fármacos antiepiléticos continua existindo pacientes com epilepsia refratária. Talvez isto se deva a alterações nas proteínas que transportam as moléculas dos fármacos. (Yacubian *et al.*, 2014)

Entre essas proteínas estariam as da família ABC (adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette): **a)** a glicoproteína P (P- glycoprotein, **P-gp** ou ABC1) decodificada pelo gene *mrd1*; **b)** a proteína associada à resistência a múltiplos medicamentos (multidrug resistance-associated protein; **MRP** ou ABCC1); **c)** e a major vault protein (**MVP**) que não pertence a família ABC. (Yacubian *et al.*, 2014)

A glicoproteína P é responsável pelo efluxo das substâncias nas células, ou seja, saída das substâncias para o meio extracelular. Esse efluxo reduziria as concentrações desses fármacos nas células por retonar os fármacos dos tecidos para o sangue. (Yacubian *et al.*, 2014)

III. Hipótese da gravidade intrínseca da epilepsia: existe uma relação em que, maior a gravidade da epilepsia, maior o risco de refratariedade. Essa relação faz pensar que deve haver um processo no qual o aumento da gravidade da epilepsia cause a refratariedade, porém como medir a gravidade e verificar esse processo? Uma verificação objetiva seria pela frequência das crises, entretanto não é a única forma de avaliar a gravidade das crises. (Yacubian *et al.*, 2014)

IV. Metilação genômica: metilação é a adição de um grupo metila em uma molécula. As crises epiléticas são causadas pela despolarização excessiva na membrana do neurônio, nesta hipótese poderia ocorrer consequências no núcleo do neurônio devido a essa despolarização e ocasionar alterações nucleares, como metilação do genoma. (Yacubian *et al.*, 2014)

30% dos casos de epilepsia são resistentes aos fármacos antiepiléticos existentes e por isso investigam-se novas formas de tratamento para a epilepsia como a dieta cetogênica, o estimulador do nervo vago, componentes da *Cannabis sativa*, como o canabidiol e cirurgia. (Garzon, 2020)

5 USO DO CANABIDIOL EM MODELO ANIMAL DE INDUÇÃO DE EPILEPSIA

Em 2014 a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) autorizou a importação do canabidiol para uso medicinal devido resultados positivos da substância em diferentes doenças principalmente do sistema nervoso. O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide (extraído da *Cannabis*) (Khan *et al.*, 2019) que não se dissolve em água. Por isso ele precisa passar por processos como emulsões para ser preparado um óleo de CBD, e assim, ser utilizado (Patel *et al.*, 2019). Testes com extratos de cannabis em diferentes concentrações de THC/CBD chamam a atenção por induzirem convulsões ou tratá-las. Entretanto as variações entre as espécies são considerações importantes para a indução de crises por *Cannabis* em diferentes modelos animais. (Whalley *et al.*, 2018)

O CBD tem se mostrado eficaz em diferentes doenças como Alzheimer, epilepsia, acidente vascular cerebral, crescimentos de tumores. (Rodríguez-Muñoz *et al.*, 2018) Foi relatado como um anticonvulsivo eficaz e bem tolerado (Whalley *et al.*, 2018) e seu uso já foi verificado para doenças com epilepsia intratável/refratária, que são 30% dos casos de epilepsia (Patel *et al.*, 2019) como Complexo de Esclerose Tuberosa (Ines Serra *et al.*, 2019), Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut. Por isso baseado em resultados positivos do CBD em convulsões a USA Food and Drug aprovou a administração do Epidiolex® (solução oral de CBD altamente purificada) para o tratamento de crises epiléticas. (Patel *et al.*, 2019)

Entretanto vários fatores ainda precisam ser entendidos, como a Dose Eficaz Mediana (DE-50), dose excessiva, (Patel *et al.*, 2019) interação medicamentosa do CBD com outras drogas (Socala *et al.*, 2019) e o mecanismo do CBD no sistema nervoso que ainda não foi elucidado, pois o CBD não se liga diretamente aos receptores 1 e 2 do sistema endocanabinoide, como o THC. (Rodríguez-Muñoz *et al.*, 2018)

5.1 INDUÇÃO DA EPILEPSIA EM MODELOS ANIMAIS PARA O ESTUDO DOS EFEITOS DO CANNABIDIOL:

Indução de epilepsia em modelos animais foi realizada através de várias técnicas diferentes, Dipan C. Patel e colaboradores em 2019 induziram epilepsia em camundongos machos de 5 a 6 semanas pela **injeção do vírus da encefalomielite murina de Theiler (TMEV)** intracorticalmente mais a agitação dos animais 4 vezes ao dia (2 vezes durante a administração de CBD e 4 e 9 horas após a administração de CBD; e por **Teste de Convulsão Psicomotora de 6hz**, que consistiu em estimular eletricamente a córnea dos animais anestesiados. (Patel *et al.*, 2019)

Socala *et al.* (2019) e Patra *et al.* (2018) induziram a epilepsia por **Eletrochoque Máximo Convulsivo (EMC)** para testar a interação do CBD com outras drogas antiepilépticas (topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina, pregabalina) e o **Teste de Convulsão de 6 Hz**, para estudar o efeito do canabidiol relacionado com o levetiracetam, tiagabina, lacosamida, gabapentina. Além desses Patra *et al.* (2018) também testaram CBD em crises induzida por injeções de pentilenotetrazol (PTZ) e **modelo de pilocarpina** e **modelo de convulsões por inflamação da córnea**.

Rodríguez-Muñoz *et al.* (2018) induziu crise por injeções de NMDA. E Khan *et al.* (2019) induziu epilepsia do lobo temporal **aguda** em modelo *in vivo* por ácido caínico (KA) em ratos e modelo *in vitro* por solução isenta de Mg^{2+} . E Whalley *et al.* (2018) induziu convulsões a partir do **próprio extrato de maconha** em diferentes concentrações de THC/CBD, para estudar a **exposição prolongada** a diferentes extratos de maconha em diferentes espécies.

A epilepsia foi analisada comportamentalmente, por escala de Racine (Racine, 1972) e escala de Racine modificada (Patel *et al.*, 2019); analisada por Registro eletrofisiológico e imuno-histoquímica - (Khan *et al.*, 2019)

5.2 RESULTADOS DOS EXPERIMENTOS COM ANIMAIS:

Patel *et al.* (2019) em seu estudo sobre CBD em modelo animal encontrou apenas abordagens de epilepsias agudas e a DE-50 para o Cannabidiol. Nesses trabalhos a DE-50 variou bastante (83-164 mg/kg), logo o seu efeito também. (Patel *et al.*, 2019; Patra *et al.*, 2018; Khan *et al.*, 2019). Ele também testou duas doses de CBD (180 mg/kg dose alta) e (150 mg/kg dose baixa). A dose alta foi eficaz para reduzir a frequência e gravidade de crises em modelo animal, entretanto os animais apresentaram perda de peso e postura curvada, hipolocomoção, piloereção que foi indicativo de leve hipotermia. Já a dose de 150 mg/kg não desenvolveu esses efeitos nos animais, entretanto a frequência e gravidade das crises foi reduzida por até 4h após o tratamento com CBD, após isso para a dose de 150 mg/kg não houve diferença significativa entre o grupo controle e grupo CBD. A dose alta atrasou a primeira crise epilética no grupo CBD, mas pode ter sido excessiva para o modelo de epilepsia induzida por infecção do Vírus da Encefalomyelite Murina de Theiler (TMEV) pois apresentou efeitos além da redução das crises. Patel *et al.* (2019) também determinaram o tempo para o efeito máximo do CBD de 2h após a sua aplicação.

Foi estudada a interação do CBD com outros medicamentos antiepiléticos e verificaram que o CBD aumentou a atividade do topiramato, da oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, e gabapentina, além disso o CBD não aumentou o efeito de lamotrigina e lacosamida e diminuiu a atividade anticonvulsivante do levetiracetam. (Socala *et al.*, 2019)

Em 2018 o efeito do CBD em convulsões induzidas por vários modelos animais foi estudado. Nesses experimentos os autores verificaram que ele foi eficaz em vários modelos de epilepsia após a administração intraperitoneal de CBD, reduziu a gravidade máxima das crises após administração intravenosa de CBD e a administração oral também melhorou a carga convulsiva associadas a Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) no modelo RISE-SRS em ratos. (Patra *et al.*, 2018)

Sabe-se que o CBD não se liga diretamente aos receptores 1 e 2 do sistema endocanabinoide, por isso tem-se investigado a ação do CBD no sistema nervoso em modelos animais. Em 2018 foram analisados os efeitos do CBD em 3 modelos animais nos quais a atividade do receptor NMDA (NMDAR) desempenha papel crítico. O CBD teve efeito semelhante aos antagonistas do receptor sigma 1 ($\sigma 1R$), interrompendo a associação do $\sigma 1R$ com a subunidade NR1 de NMDAR, e também, aliviou convulsões induzida por NMDA. (Rodríguez-Muñoz *et al.*, 2018)

O CBD também foi estudado em modelo animal (*in vivo*) e *in vitro*. Para entender os mecanismos pelos quais o CBD exerce seus efeitos anticonvulsivos. Foi observado que o CBD (10 μM) em banho maria reduziu a **excitabilidade** nas sinapses entre as células piramidais. E aumentou os potenciais sinápticos **inibitórios** nas células piramidais pós-sinápticas e restaurou a **excitabilidade** da membrana prejudicada nas células PV e CCK (expressam parvalbumina e colecistoquinina respectivamente e são inibitórias) após o tratamento com CBD. Sugerindo que o CBD restaura a **excitabilidade** e os **comprometimentos morfológicos** nos modelos epiléticos. (Khan *et al.*, 2019)

6. CONCLUSÃO:

- A Cannabis é uma planta de tradição milenar envolvida em discussões de diferentes áreas. Com duas subespécies dentro da espécie *Cannabis sativa L.*
- Foi levantado a Eurásia como centro de dispersão da planta. E o povo cita como o responsável pela adoção da *Cannabis* por diferentes culturas da Europa.
- Combinações de diferentes extratos de maconha podem desencadear convulsões dependendo da espécie estudada;
- O CBD foi eficaz na redução da frequência e gravidade de crises epiléticas em diferentes modelos animais.
- Estudos futuros de farmacocinética, uso prolongado, interação do CBD com outras drogas e estudos do CBD em modelo de epilepsia crônica ainda são necessários e futuramente deseja-se analisar as diferentes metodologias do CBD em seres humanos.

REFERÊNCIAS

- ABEL, E. **Marihuana: the first twelve thousand years**. Springer Science & Business Media, 1980. Disponível em: www.springer.com/gp/book/9780306404962 . Acesso em: 10 dez. 2019.
- ADAMS, Roger; HUNT, Madison; CLARK, J. H. **Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp**. I. Journal of the American Chemical Society, v. 62, n. 1, p. 196-200, 1940. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja01858a058> . Acesso em: 01 nov. 2019
- ALBUQUERQUE, Milena de; CENDES, Fernando. **Estado de mal epiléptico em adultos: revisão e proposta de protocolo**. Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, v. 17, n. 4, p. 164-175, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492011000400009> . Acesso em: 20 jan. 2019
- ANDERSON, Loran C. **Leaf variation among Cannabis species from a controlled garden**. Botanical Museum Leaflets, Harvard University, v. 28, n. 1, p. 61-69, 1980. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/41762825>. Acesso em: 01 jan. 2020
- BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências: desvendando o sistema Nervoso**, 3ed, Artmed, 2008.
- BERG, Anne T.; MILLICHAP, John J. **The 2010 revised classification of seizures and epilepsy**. Continuum: Lifelong Learning in Neurology, v. 19, n. 3, p. 571-597, 2013. Disponível em: https://journals.lww.com/continuum/Abstract/2013/06000/The_2010_Revised_Classification_of_Seizures_and.9.aspx . Acesso em: 15 jan. 2020
- BERNEAUD, Thiébaud de. Chanvre. In: **Dictionnaire Pittoresque D'Histoire Naturelle Et Des Phénomènes De La Nature**, v.2, Paris: De Cosson, 1835. p. 87-89. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/51901#/summary>. Acesso em: 11 nov. 2019
- BLUME, Warren T. et al. **Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology**. Epilepsia, v. 42, n. 9, p. 1212-1218, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.22001.x> . Acesso: 01 jan. 2019
- BUCHER, Richard. A maconha na sociedade brasileira, ontem e hoje. In: BUCHER, Richard. **Drogas e drogadição no Brasil**. Porto Alegre, RS, Brasil: Artes Médicas, 1992. p. 89-113.
- CARDOSO, Eleyson. Diambismo ou Maconhismo, Vício Assassino. In: Brasil. Ministério da Saúde **Maconha: Coletânea de Trabalhos Brasileiros**, 2 ed, Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Ministério da Saúde, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1959. p. 67-73 Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/maconha_coletanea_trabalhos_brasileiros_2ed.pdf&ved=2ahUKEwiwg5m7zPHnAhU-HbkGHcblBh4QFjAAegQIAhAB&usq=AOvVaw1N48D0u4rQ0w66Jr2k7pE- . Acesso em: 20 nov. 2019
- CINTRA, Assis. **Os Escândalos de Carlota Joaquina**: Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1934. Disponível em: https://archive.org/details/crlt_jqn/page/n2/mode/2up

. Acesso em: 20 dez. 2019

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. **Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures**. *Epilepsia*, v. 22, n. 4, p. 489-501, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x> . Acesso em: 10 jan. 2019

CROSBY JR., Alfred W. **America, Russia, hemp, and Napoleon: American trade with Russia and the Baltic**, 1783-1812. The Ohio State University Press, 1965. Disponível em: <https://onlinebooks.library.upenn.edu/webbin/book/lookupid?key=olbp63322> . Acesso em: 20 dez. 2019.

DIAS, Maria José Carneiro. **Amin Maalouf: A literatura como mediação entre Oriente e Ocidente**. 2009. Dissertação (Mestrado em Estudos Literários, Culturais e Interartes)— Faculdade de Letras, Universidade do Porto, Porto, 2009. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10216/20093> . Acesso em: 20 dez. 2019.

DÓRIA, José Rodrigues da Costa. Os fumadores de maconha efeitos e males do vício. In: Brasil. Ministério da Saúde **Maconha: Coletânea de Trabalhos Brasileiros**, 2 ed, Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Ministério da Saúde, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1959. p.1-14 Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/maconha_coletanea_trabalhos_brasileiros_2ed.pdf&ved=2ahUKEwiwg5m7zPHnAhU-HbkGHcblBh4QFjAAegQIAhAB&usg=AOvVaw1N48D0u4rQ0w66Jr2k7pE-. Acesso em: 20 nov. 2019

FENNESSY, M. R. *et al.* Δ 9-Tetrahydrocannabinol reduces brain regional histamine concentrations. *British journal of pharmacology*, v. 78, n. 3, p. 452-454, 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb08804.x> . Acesso em: 01 nov. 2019

FISHER, Robert S. *et al.* **ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy**. *Epilepsia*, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.12550> . Acesso: 10 jan. 2019

FISHER, Robert S. *et al.* **Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types**. *Epilepsia*, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13671> . Acesso: 01 jan. 2019

FISHER, Robert S. *et al.* **Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology**. *Epilepsia*, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13670> . Acesso em: 10 jan. 2019

GAONI, Y.; MECOULAM, R. **Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish**. *Journal of the American chemical society*, v. 86, n. 8, p. 1646-1647, 1964. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja01062a046> Acesso: 01 nov. 2019

GARZON, Eliana. **Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuições das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas**. *Revista Neurociências*, v. 10, n. 2,

p. 66-82, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2002.v10.8897> . Acesso em: 20 jan. 2020

GLAUSER, Tracy A. **Designing practical evidence-based treatment plans for children with prolonged seizures and status epilepticus**. Journal of child neurology, v. 22, n. 5_suppl, p. 38S-46S, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0883073807303068> . Acesso em: 20 Jan. 2020

GONTIÈS, B; DE ARAÚJO, L. F. **Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica**. Mneme-Revista de Humanidades, v. 4, n. 07, 2003. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/mneme/article/view/164> . Acesso em: 10 nov. 2019.

JACOB, A.; TODD, A. R. Cannabis indica. **Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol**. Journal of the Chemical Society (Resumed), p. 649-653, 1940. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/JR9400000649> . Acesso em: 01 nov. 2019

JUSTIÇA proíbe Marcha da Maconha em 9 capitais brasileiras. **G1**, São Paulo, 01 maio 2008. Disponível em: <http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,,MUL452646-5598,00-JUSTICA+PROIBE+MARCHA+DA+MACONHA+EM+CAPITAIS+BRASILEIRAS.html> . Acesso em: 15 jan. 2019

KANDEL, Eric R. *et al.* **Princípios de Neurociências**, 5 ed , Porto Alegre: AMGH, 2014

KHAN, Archie A. *et al.* **Cannabidiol exerts antiepileptic effects by restoring hippocampal interneuron functions in a temporal lobe epilepsy model**. British journal of pharmacology, v. 175, n. 11, p. 2097-2115, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14202> . Acesso: 10 out. 2019

MAALOUF, A. Capítulo 19. *In: Samarcanda*. Espanha: Idea y Creación Editorial , 2008. p. 115-122.

MACRAE, E.; SIMÕES, J. A maconha no Brasil *In: MACRAE, E.; SIMÕES, J. Rodas de fumo: o uso da maconha entre camadas médias*. Bahia, BA, Brasil: Edufba, 2000. p. 19-27 Disponível em: <http://www.repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/4702>. Acesso em: 14 out. 2019

MCPARTLAND, J. M.; GUY, G. W. **A question of rank: Using DNA barcodes to classify Cannabis sativa and Cannabis indica**. 24th Annual Symposium International Cannabinoid Research Society, Baveno, Italy. p. 54. 2014. Disponível em : <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.icrs.co/SYMPOSIUM.2014/ICRS2014.PROGRAMME.pdf&ved=2ahUKEwjAxLyNnvLnAhVpHbkGHVDjAMgQFjADegQIAhAB&usg=AOvVaw1JOSHjqfm8cPzt4hnT99Hf> . Acesso em: 10 dez. 2019.

MCPARTLAND, J. M.; GUY, G. W. **Cannabis may have evolved in the northeastern Tibetan Plateau, based on an interdisciplinary study of genetics, fossil pollen, and ecology**. In: Proceedings of the 26th annual symposium on the cannabinoids. International Cannabinoid Research Society, Research Triangle Park. 2016. p.61 Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.icrs.co/SYMPOSIUM.2016/ICRS2016.PROGRAMME.pdf&ved=2ahUKEwiQ6pXk2_DnAhWpHLkGHbr9CTsQFjABegQIAxAB&usg=AOvVaw2NxItluYxqDnWpdPwhZSdc . Acesso em: 10 dez. 2019

MCPARTLAND, J. M.; GUY, G. W. **Models of cannabis taxonomy, cultural bias, and conflicts between scientific and vernacular names.** The botanical review, v. 83, n. 4, p. 327-381, 2017. Disponível em :<https://doi.org/10.1007/s12229-017-9187-0> . Acesso em: 10 dez. 2019.

MCPARTLAND, J. M.; GUY, G. W.; HEGMAN, W. **Cannabis is indigenous to Europe and cultivation began during the Copper or Bronze age: a probabilistic synthesis of fossil pollen studies.** Vegetation History and Archaeobotany, v. 27, n. 4, p. 635-648, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00334-018-0678-7> . Acesso em: 10 dez. 2019.

MCPARTLAND, John M. **Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. Cannabis and cannabinoid research**, v. 3, n. 1, p. 203-212, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0039> . Acesso em: 10 dez. 2019.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish—I: the structure of cannabidiol. Tetrahedron, v. 19, n. 12, p. 2073-2078, 1963. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-X) . Acesso em: 01 nov. 2019

MONTEIRO, Mário Ypiranga. **Folclore da maconha.** Revista Brasileira de Folclore, v. 5, n. 11, p. 285-300, 1965.

O'SHAUGHNESSY, W.B. **Extract from a Memoir on the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah, (Cannabis Indica) their effects on the Animal system in Health, and their utility in the Trearment of Tetanus and other Convulsive Diseases.** The Jornal of The Asiatic Society of Bengal, Calcutta, v. 8, n 93; 94, art. VII e IV, sept . e oct. de 1839,p. 732-745; 838-851. Disponível em: <https://archive.org/stream/journalofasiatic08asia> . Acesso em: 01 nov. 2019.

PATEL, Dipan C. et al. **Cannabidiol reduces seizures following CNS infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus.** Epilepsia open, v. 4, n. 3, p. 431-442, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/epi4.12351> .Acesso em: 30 out. 2019

PATRA, Pabitra Hriday et al. **Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models.** Epilepsia, v. 60, n. 2, p. 303-314, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.14629> . Acesso em: 30 out. 2019

PEDIDO de importação do Canabidiol por excepcionalidade aumenta. **PORTAL ANVISA**, 08 set. 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/pedido-de-importacao-do-canabidiol-por-excepcionalidade-aumenta/219201/pop_up?inheritRedirect=false Acesso: 01 fev. 2020

PEREIRA, A. de P. LEONARDO. O Cânhamo ou Diamba e seu Poder Intoxicante. In: Brasil. Ministério da Saúde **Maconha: Coletânea de Trabalhos Brasileiros**, 2 ed, Rio de janeiro, RJ, Brasil: Ministério da Saúde, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1959. p. 67-73 Disponível https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/maconha_coletania_trabalhos_brasileiros_2ed.pdf&ved=2ahUKEwiwg5m7zPHnAhU-HbkGHcblBh4QFjAAegQIAhAB&usq=AOvVaw1N48D0u4rQ0w66Jr2k7pE-. Acesso em: 20 nov. 2019

PERES, Heitor. Diambismo. *In*: Brasil. Ministério da Saúde **Maconha: Coletânea de Trabalhos Brasileiros**, 2 ed, Rio de janeiro, RJ, Brasil: Ministério da Saúde, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1959. p. 67-73 Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/maconha_coletania_trabalhos_brasileiros_2ed.pdf&ved=2ahUKEwiwg5m7zPHnAhU-HbkGHcblBh4QFjAAegQIAhAB&usg=AOvVaw1N48D0u4rQ0w66Jr2k7pE- . Acesso em: 20 nov. 2019

RACINE, Ronald J. **Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure**. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 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: 30 out. 2019

RAWLINSON, George. Melpomene *In*: RAWLINSON, George. **Herodotus: The Persian Wars**. United States of America: Modern Library, 1942. Disponível em: http://www.parstimes.com/history/herodotus/persian_wars/ . Acesso: 01 dez 2019

ROBINSON, Rowan. Uma história global do cânhamo. *In*: ROBINSON, Rowan. **O grande livro da cannabis**. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Jorge Zahar, 1999. p. 64-76.

RODRÍGUEZ-MUÑOZ, María *et al.* **Cannabidiol enhances morphine antinociception, diminishes NMDA-mediated seizures and reduces stroke damage via the sigma 1 receptor**. Molecular brain, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0395-2> . Acesso: 30 out. 2019

SAWLER, Jason *et al.* **The genetic structure of marijuana and hemp**. PloS one, v. 10, n. 8, 2015. Disponível em : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133292> . Acesso em: 01 fev. 2020

SCHEFFER, Ingrid E. *et al.* **ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology**. Epilepsia, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13709> . Acesso em: 10 jan. 2019

SERRA, Ines *et al.* **Cannabidiol modulates phosphorylated rpS6 signalling in a zebrafish model of Tuberous Sclerosis Complex**. Behavioural brain research, v. 363, p. 135-144, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.01.040> . Acesso em: 30 out. 2019

SMALL, Ernest. **Evolution and classification of Cannabis sativa (marijuana, hemp) in relation to human utilization**. The botanical review, v. 81, n. 3, p. 189-294, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3> . Acesso em: 01 fev. 2020

SMALL, Ernest; CRONQUIST, Arthur. **A practical and natural taxonomy for Cannabis**. *Taxon*, p. 405-435, 1976. Disponível em : <https://www.jstor.org/stable/1220524>. Acesso: 01 jan. 2020

SOCALA, Katarzyna *et al.* **Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock-and 6 Hz-induced seizures in mice: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies**. Neuropharmacology, v. 158, p. 107733,

2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107733> . Acesso em: 30 out. 2019

Stevens, P. F. (2001 onwards). Angiosperm Phylogeny Website. Version 14, July 2017 [and more or less continuously updated since]." will do.

<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>. Acesso em: 05 jan. 2020

TURSKI, Waldemar A. et al. **Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study**. Behavioural brain research, 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: 10 jan. 2019

WHALLEY, Benjamin J. et al. **Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions**. British journal of pharmacology, v. 176, n. 10, p. 1506-1523, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14165> . Acesso: 30 out. 2019

YACUBIAN, E.M.T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**, 1 ed, Brasil, Leitura Médica, 2014. Disponível em: <http://epilepsia.org.br/livro/tratamento-medicamentoso-das-epilepsias/> . Acesso em: 20 jan. 2019