



Este artigo está licenciado sob uma licença Creative Commons Atribuição 3.0 Unported.

Você tem direito de:

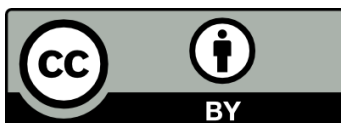
Compartilhar — copiar e redistribuir o material em qualquer suporte ou formato

Adaptar — remixar, transformar, e criar a partir do material para qualquer fim, mesmo que comercial.

De acordo com os termos seguintes:

Atribuição — Você deve dar o crédito apropriado, prover um link para a licença e indicar se mudanças foram feitas. Você deve fazê-lo em qualquer circunstância razoável, mas de maneira alguma que sugira ao licenciante a apoiar você ou o seu uso.

Sem restrições adicionais — Você não pode aplicar termos jurídicos ou medidas de caráter tecnológico que restrinjam legalmente outros de fazerem algo que a licença permita.



This article is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License.

You are free to:

Share — copy and redistribute the material in any medium or format

Adapt — remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.

Under the following terms:

Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use.

No additional restrictions — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.

Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia

Cannabinoids help to unravel etiological aspects in common and bring hope for the treatment of autism and epilepsy

Renato Malcher-Lopes

Universidade de Brasília, UNB, Brasil.

Contato: malcherlopes@gmail.com

Resumo. Desde 1843 que as propriedades anticonvulsivantes da *Cannabis* são conhecidas pela ciência ocidental. Em 1980, ensaios clínicos demonstraram que canabidiol possui atividade antiepiléptica em pacientes de epilepsia refratária, sendo sonolência o único efeito colateral. O embargo imposto pela proibição do uso medicinal da *Cannabis*, no entanto, prejudicou imensamente o desenvolvimento científico e a exploração dessas propriedades. Multiplicam-se, contudo, os casos bem sucedidos de uso ilegal e sem orientação para o tratamento de síndromes caracterizadas por epilepsia e autismo regressivo. Os resultados corroboram evidências científicas que indicam a existência de processos etiológicos comuns entre o autismo e a epilepsia. Estudos em modelos animais confirmam envolvimento do sistema endocanabinoide. Esses avanços apontam o início de uma revolução no entendimento e tratamento desses transtornos.

Palavras-chave. Sistema endocanabinoide; Canabinoides; Autismo; Epilepsia.

Abstract. Since 1843 the anticonvulsant properties of *Cannabis* are known by the Western science. In 1980, clinical trials have shown that cannabidiol has antiepileptic activity in refractory epilepsy patients, with drowsiness as the only side effect. The embargo imposed by banning medicinal *Cannabis* use, however, harmed scientific development and the exploration of these properties. However, there is a growing number of successful cases of illegal use without guidance for the treatment of syndromes characterized by epilepsy and regressive autism. The results corroborate scientific evidence that indicates the existence of common etiological aspects between autism and epilepsy. Studies in animal models have confirmed involvement of the endocannabinoid system. These advances indicate the beginning of a revolution in the understanding and treatment of these disorders.

Keywords. Endocannabinoid system; Cannabinoids; Autism; Epilepsy.

Introdução

Em 4 de fevereiro de 1843 o ocidente recebia seu primeiro relato científico formal sobre os efeitos medicinais da maconha, publicado no periódico britânico *Provincial Medical Journal and Review of the Medical Sciences* sob o título: “*On the Preparations of Indian Hemp, or Gunjah, (Cannabis indica)*”. Artigo enviado pelo médico Irlandês William Brook O’Shaughnessy, que viveu na Índia durante o período da ocupação do país pelos britânicos e ali teve contato com o milenar uso medicinal da *Cannabis*. Em seu relato, O’Shaughnessy descreve casos em que testou o uso de haxixe ou de tintura (extrato alcóolico) de *Cannabis indica*, uma subespécie rica em canabidiol (CBD), em diversas situações. Experimentos foram feitos com animais e humanos variando concentrações. Os casos mais interessantes ressaltam a eficácia contra os sintomas de reumatismo, hidrofobia, cólera, tétano e convulsões. Resultados marcantes foram obtidos, sobretudo, no controle de espasmos musculares e convulsões. Além de melhora significativa no apetite e no estado emocional geral em pacien-

tes das mais diversas enfermidades. Especialmente contundente e comovente para o atual contexto, é a descrição do caso de uma menina com quarenta dias de vida padecendo crises severas de convulsão que não respondiam a nenhum dos tratamentos utilizados na ocasião: sanguessugas nas têmporas, purgativos e opióides, por exemplo. Entre o primeiro dia do atendimento, 10 de setembro, até o dia 30 do mesmo mês, a frequência das crises aumentou até se tornarem quase contínuas, levando a criança a um estado severo de inanição e de “paroxismo tetânico regular”. “*Neste momento eu havia exaurido todos os métodos usuais de tratamento, e a criança parecia estar naufragando*” [afundando em direção à morte]. Então, ele deu uma primeira gota de tintura de resina de *C. indica*, que equivalia a 1/20 *grain* de resina (cerca de 3 mg). Nenhum efeito imediato foi observado e uma hora e meia depois, às 23 horas, mais duas gotas foram dadas. Em poucos minutos a menina caiu em sono profundo e só despertou às 16 horas do dia seguinte, chorando de fome. Mamou livremente e voltou a dormir. A criança permaneceu totalmente

Recebido: 02mai14

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por
Carmem Gottfried
e Juliana Alves
Brandão

sem convulsões por quatro dias. As convulsões retornaram fortemente no quinto dia, quando a tintura se tornara misteriosamente ineficaz. Perceberam, então, que o álcool havia evaporado e que a parte resinosa da solução estava impregnada no fundo e nas paredes do frasco e, por isso, o conta-gotas só trazia a parte aquosa da solução. O tratamento foi retomando com uma tintura fresca. Doses crescentes foram necessárias, iniciando com três gotas no quinto dia e chegando a oito gotas no sexto. Porém, os bons resultados anteriores não foram obtidos. No sétimo dia, tentaram substituir por outros tratamentos, mas houve piora, até que decidiram dar uma única dose de trinta gotas, o que resultou em imediata interrupção das convulsões e um sono contínuo de treze horas. Não está claro, pelo relato, por quanto tempo o tratamento persistiu, mas no dia 17 de dezembro, O'Shaughnessy descreve a criança em perfeita saúde e alegria, dando a entender que as convulsões não retornaram.

O trabalho de O'Shaughnessy teve um enorme impacto na medicina ocidental, de tal forma que a *C. indica* e seus derivados ganharam status protagonistas da indústria farmacêutica do final do século XIX até as primeiras décadas do século XX (Kalant, 2001; Malcher-Lopes e Ribeiro, 2007). Os motivos políticos para sua proibição no final da década de 30 são discutidos por historiadores (Kalant, 2001; Whitebread, 1970), porém, não há registros que apontem fundamentação médico-científica para o subsequente impedimento de seu uso medicinal.

A proibição não impediu e, provavelmente, tenha contribuído para o enorme aumento na prevalência do uso de *Cannabis* nas décadas de 1960 e 70 (Whitebread, 1970), quando movimentos de contracultura difundiram para além de seus limites o interesse pelo consumo da planta, tornando-a muito popular nos Estados Unidos e no resto do mundo. Desta forma, seus efeitos terapêuticos foram gradualmente redescobertos por usuários leigos, à revelia do virtual embargo que a pesquisa científica formal sobre o tema sofre desde 1937 (Robson, 2005). Assim, surge no cenário recente da história da ciência médica um processo de re-apropriação social sobre uma prática típica da índole humana: a experimentação com o potencial medicinal de elementos da natureza e a subsequente produção de conhecimento empírico, não-formal, sobre este uso (Court, 1985; Malcher-Lopes e Ribeiro, 2007; Money, 2000; Wachtel-Galor e Benzie, 2012). Enquanto escrevo esta revisão, um dos mais impactantes momentos deste processo épico está em pleno desenrolar e, diante dos olhos do mundo, traz casos dramáticos que guardam extraordinárias semelhanças com o caso da menina indiana tratada por O'Shaughnessy há quase dois séculos. No âmbito internacional, o documentário "Weed" da rede de TV CNN, dirigido por seu consultor médico, o Dr. Sanjay Gupta, mostrou o caso de Charlotte Figi, uma menina de cinco anos que sofre de síndrome de Dravet. No Brasil, o documentário "Illegal", dirigido por Raphael Erichsen e Tarso Araujo, traz o caso de Anny Fisher, uma menina de seis anos que sofre de síndrome de CDKL5. Ambas, condições neurológicas caracterizadas por epilepsia severa e regressão autística. Sob o olhar impotente de seus pais, elas chegaram à beira da morte pela gravidade e frequência das convulsões que sofriam - a despeito dos inúmeros e, muitas vezes, perigosos, remédios que tomavam. Até que suas famílias resolveram contrariar as autoridades e tratá-las com óleo extraído de variedades de *C. sativa* ricas em CBD e com baixa concentração de tetrahidrocannabinol (THC). Reminiscen-

tes do caso da menina indiana, os resultados foram formidáveis, tanto no quadro clínico geral quanto na qualidade de vida, com redução quase total das convulsões acompanhada de evidentes e progressivas melhoras nos sintomas autísticos.

Na presente revisão, são elencados testes clínicos do uso de CBD puro e relatos científicos de casos onde o óleo total de *Cannabis* foi usado, incluindo o caso da Charlotte. No esteio dessas redescobertas, e de novos avanços na pesquisa neurocientífica e médica, evidenciam-se conexões etiológicas entre os transtornos do espectro do autismo e a epilepsia, as quais me permitiram consolidar importantes constatações e elaborar algumas hipóteses expostas aqui pela primeira vez, na expectativa de que o presente artigo e suas conjecturas possam nos ajudar a entender melhor os fundamentos neurológicos desses transtornos e, assim, consolidar o uso criterioso da *Cannabis* e seus derivados como um enorme avanço no tratamento e possível reversão de alguns dos diversos sintomas severos associados.

O uso de canabidiol contra epilepsia

Em 1974 foram relatados os efeitos de CBD puro sobre registros eletroencefalográficos de um paciente epilético durante o sono. Embora tenha se constatado alterações nos padrões de ativação durante este teste, não houve verificação dos possíveis efeitos na frequência e severidade das convulsões (Perez-Reyes e Wingfield, 1974). A primeira investigação científica a testar esses efeitos foi feita no Brasil, pelo grupo do Dr. Elisaldo Carlini. A questão foi investigada por meio de um estudo clínico duplo-cego em pacientes que sofriam, pelo menos, uma crise convulsiva generalizada por semana, embora estivessem recebendo algum outro anticonvulsivante (fenitoina, primidone, clonazepam, carbamazepina, trimetadiona e /ou etoximida) (Cunha et al., 1980). Oito pacientes receberam entre 200 e 300 mg de CBD puro, via oral, por dia, durante quatro meses e meio. Destes, apenas um não obteve nenhuma melhora. Dentre os outros sete, quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas durante o período em que tomaram CBD e três tiveram redução significativa na frequência das crises. Dentre o grupo de sete pacientes que receberam placebo junto com seu outro medicamento, apenas um demonstrou melhora. Não houve, entretanto, a avaliação do CBD na ausência de qualquer outro anticonvulsivante.

Esses resultados apresentam, portanto, rigorosos dados clínicos conclusivos sobre a real eficácia do CBD como adjuvante no tratamento de convulsões e seu potencial como anticonvulsivante pleno. Neste estudo, assim como em outra série de experimentos realizados pelo mesmo grupo (nos quais foram usadas doses de CBD, variando entre 10 a 600 mg por 20 dias, ou 3mg/kg/dia por 30 dias), todos os pacientes toleraram muito bem o CBD, que demonstrou ser não tóxico e não psicotrópico, sendo sonolência o único efeito colateral observado. (Carlini e Cunha, 1981; Cunha et al., 1980).

Apesar dos resultados extremamente promissores obtidos por Carlini e seu grupo, o impacto da política de guerra às drogas sobre a pesquisa e uso da *Cannabis* medicinal foi de tal magnitude (Robson, 2005) que somente em 2005 um novo relato sobre estudos clínicos de CBD no tratamento de epilepsia foi feito, desta vez em crianças portadoras de quadros refratários a outros medicamentos. Os resultados do trabalho foram expostos durante a terceira conferência "*Cannabinoids in Medicine*" organizada em Leiden, Holanda, pela *International Association*

for *Cannabis as Medicine*. O grupo de crianças foi submetido a um plano de estudo aberto, onde em cada caso houve titulação da droga (incremento de doses) com concomitante monitoramento dos resultados sobre a frequência de convulsões e sintomas autísticos. O CBD foi aplicado oralmente na forma de solução de 2,5% em óleo de milho. O primeiro caso abordado foi de uma garota de 11 anos exibindo um quadro altamente refratário de síndrome de Lennox-Gastaut. O processo de titulação progrediu até chegar à dose máxima de 20 gotas/dia de solução 2,5% de CBD. As crises convulsivas foram significativamente reduzidas tanto em intensidade quanto em frequência e as condições gerais da menina melhoraram a ponto de ela se ver livre da constante necessidade de internações, permitindo também redução gradual do uso que fazia de barbitúricos. O tratamento reduziu também sintomas autísticos, melhorando o estado de alerta, o tônus postural e a capacidade de falar. Situação semelhante foi observada em um garoto de 17 anos também portador de síndrome de Lennox-Gastaut. Neste caso, as doses chegaram a 30 gotas/dia e, embora tenha havido melhora no quadro geral, o relato destaca a conspícua melhora do aspecto comportamental e cognitivo. Estes dois estudos foram conduzidos entre 2002 e 2004. A partir de 2004, um ano, portanto, antes do relato ser apresentado, outras 16 crianças com diferentes síndromes caracterizadas por epilepsia refratária foram admitidas no estudo. Em todos os casos houve melhora apreciável do quadro geral. Porém, devido ao alto custo do tratamento (que era custeado pela própria família), apenas nove crianças permaneciam no estudo até a data do relato. A conclusão geral dos autores foi de que os resultados eram muito positivos por que: 1) não houve nenhum efeito colateral que justificasse a interrupção do uso de CBD; 2) apesar de o estudo ter se restringido a doses baixas, na maior parte dos casos houve redução significativa nas crises e 3) em todas as crianças houve expressiva melhora no estado de alerta e conexão com o ambiente, além de redução de espasmos, nos casos em que estes ocorriam antes do tratamento com CBD (Pelliccia, 2005).

Pelo menos três princípios ativos da *Cannabis* apresentam atividade anticonvulsivante

A suposta ação do CBD como anticonvulsivante pleno foi subsequentemente comprovada em diversos trabalhos realizados com diferentes modelos experimentais de indução de convulsões em roedores, revisados por Peterwee (Pertwee, 2005a). A eficácia do CBD foi verificada no bloqueio de convulsões induzidas por eletrochoque, por pentilenotetrazol e por implante de fio de cobalto na dura mater. Estes experimentos revelaram distinção em relação aos resultados obtidos com o THC, o qual demonstrou possuir efeitos ambíguos, podendo inibir convulsões em alguns modelos em baixas doses e, em outros modelos, estimular atividade epileptiforme ou convulsões, quando administrado em doses altas, enquanto que o CBD demonstrou possuir apenas efeitos anticonvulsivantes (KarlereTurkanis, 1978; TurkaniseKarler, 1981). Num contexto em que se discute o uso de óleos totais com pequenas concentrações de THC, é importante ressaltar que, conforme revisado por Consroe e colegas, em diversos modelos animais, incluindo roedores, cachorros, gatos, macacos e coelhos, doses medianas de THC causaram alterações de EEG que podem sinalizar atividade neuronal epileptiforme mas não causaram as manifestações comportamentais

que caracterizam uma convulsão generalizada, fato que somente ocorreu em doses altíssimas, muitas vezes letais, de THC (Consroe, 1976). Apenas no caso de uma linhagem especial de coelhos albinos, encontrou-se sensibilidade anormal para o THC. Neste modelo, THC causa convulsões comportamentais mesmo em baixas doses e, é importante ressaltar, este efeito foi bloqueado por CBD quando este é administrado juntamente com THC (Consroe et al., 1977). Em comparação com outras drogas usadas na década de 70, especificamente, difenilhidantoína, fenobarbital e clordiazepoxida, os efeitos anticonvulsivantes de THC em camundongos variaram bastante conforme a técnica experimental utilizada para induzir as crises (Sofia et al., 1976). Na prevenção de convulsões induzidas por eletro-choque, THC foi efetivo, ainda que menos potente que as outras drogas. No entanto, THC foi o mais potente em aumentar a latência da resposta e prevenção de morte em crises induzidas desta forma. Por outro lado, THC agravou crises induzidas por pentilenotetrazol ou estricnina. Em humanos há um relato que indica bons resultados no uso terapêutico de THC em grupo de oito indivíduos composto por crianças e adolescentes sofrendo de diversas enfermidades, incluindo doenças neurodegenerativas, mitocôndriopatia, estado pós-hipóxia, epilepsia e reação pós-traumática. Doses de THC sintético variando entre 0,04 e 0,12 mg/kg/dia apresentaram melhora nos seguintes sintomas: redução de espasticidade (espasmos e rigidez muscular), aumento de interesse e conexão com o meio ambiente, aumento na demonstração de iniciativa, redução de convulsões e melhora em distonia (falta de tônus muscular) (Lorenz, 2004). De uma forma geral, portanto, por um lado, não se pode descartar a utilidade de THC em baixa concentração como tratamento para alguns casos de epilepsia e, por outro lado, certamente CBD possui atividade antiepiléptica mais consistente e independente de outras drogas.

A canabivarina é um terceiro canabinoide presente em óleo de *Cannabis* com comprovada ação anticonvulsivante em roedores (Hill et al., 2013). Conclui-se que, provavelmente, o uso de óleo de *Cannabis* contendo diversos princípios tem o potencial de combinar sinergisticamente os efeitos de cada um e tal combinação pode ser otimizada para diversos casos distintos, havendo para tanto, já disponíveis, os recursos para a seleção de diferentes linhagens da planta e produção de extratos padronizados. A presença de baixas concentrações de THC em presença de maior proporção de CBD é perfeitamente aceitável conforme os relatos que se seguem.

O Caso Charlotte

Em 2012, a emissora de TV norte-americana CNN realizou um documentário sobre o uso medicinal da *Cannabis* dirigido pelo neurologista Sanjay Gupta. Neste documentário é apresentado o caso emblemático de uma menina de cinco anos, Charlotte Figi, que sofre de síndrome de Dravet, também conhecida como epilepsia mioclônica infantil severa, caracterizada por convulsões frequentes e concomitante quadro de autismo regressivo com grave comprometimento do desenvolvimento mental (Li et al., 2011; Millichap et al., 2009; Scheffer et al., 2001). O caso teve grande repercussão internacional, dado o gravíssimo estado de saúde em que a garota se apresentava e a extraordinária melhora obtida a partir da administração de óleo feito a partir de uma linhagem de *C. sativa* com alta proporção CBD / THC. A linhagem da planta eventualmente recebeu o nome de

Charlotte's Web em homenagem à menina. O caso foi detalhadamente reportado no periódico científico *Epilepsia* (Maa e Figi, 2014). Charlotte teve sua primeira convulsão aos três meses de idade, mostrando um quadro prolongado de *status epilepticus* (estado epilético). A partir de então, passou a apresentar crises frequentes de *status epilepticus* febril e não febril, além de convulsões tônicas, tônico-clônicas e mioclônicas. Eventualmente, as suspeitas de que ela sofria de síndrome de Davet foram confirmadas com a detecção de mutação característica no gene SCN1A (Depienne et al., 2009; Selmer et al., 2009; Verbeek et al., 2011). A despeito de ter experimentado várias formas de tratamento (levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, valproato, clobazam, clonazepam, valium e dieta cetogênica), aos cinco anos de idade, a menina sofria cerca de 50 convulsões por dia e demonstrava severo atraso no desenvolvimento com graves comprometimentos psicomotores: não falava, não mantinha contato visual, não andava, tinha dificuldades para beber e precisava ser alimentado por um tubo.

Durante esta fase, a frequência de convulsões mantinha uma linha de base média de 300 convulsões (tônico-clônicas generalizadas) por semana. O extrato contendo CBD foi aplicado em gotas, via oral (sublingual), em doses crescentes, mantidas sempre em um patamar onde a quantidade de THC foi considerada inócua em termos psicotrpicos. Inicialmente, foi mantido o uso do antiepilético Clobazam, mas, ao final do primeiro mês de tratamento, não foi ministrado mais Clobazam ou qualquer outro medicamento, a não ser o óleo rico em CBD. A dose mantida neste período foi de 4,0 mg por libra de peso corporal (~8,8 mg /Kg/dia). Ao final do terceiro mês de tratamento com o óleo, a média de convulsões baixou para o patamar de apenas 2 a 3 noturnas por mês. Este patamar foi mantido nos 20 meses subsequentes até o momento em que o relato foi publicado. Além da drástica redução nas convulsões, houve normalização do sono e melhora em muitos sintomas autísticos, tais como autoagressividade, heteroagressividade, autoestimulação, falta de contato visual e de interação social, que foram visivelmente reduzidos ou eliminados, de tal forma que a Charlotte passou a falar e fez amigos pela primeira vez. Charlotte também apresentou melhora do desempenho motor e voltou a andar. Alguns meses após a estabilização dos resultados, a dose foi sendo progressivamente reduzida e as convulsões começaram a aumentar em frequência em 4,4 mg/Kg/dia. Eventualmente o óleo foi suspenso, como medida de controle para certificação de que a melhora se devia ao seu uso e dependia da manutenção deste, e, de fato, as convulsões retornaram ao patamar de 5 a 10 por dia. O uso do óleo foi então retomado (Maa e Figi, 2014).

O Efeito Charlotte

Dado o impactante sucesso do caso de Charlotte, dezenas de famílias norte-americanas buscaram o uso do óleo rico em CBD para tratar crianças sofrendo de formas severas de epilepsia. Recentemente, uma pesquisa analisou os resultados em 19 destas crianças, com idades entre 2 e 16 anos (Porter e Jacobson, 2013). A pesquisa reafirma qualitativamente os resultados obtidos nos casos anteriores. Das dezenove crianças incluídas na pesquisa, treze apresentavam síndrome de Dravet, quatro tinham síndrome de Doose, uma apresentava síndrome de Lennox-Gastaut e uma apresentava epilepsia idiopática. A média de drogas antiepiléticas que estes pacientes haviam testado antes,

sem sucesso, foi de 12 drogas diferentes.

A frequência de convulsões da amostra variou entre 2 a 250 por semana antes do tratamento. O tempo de uso do óleo rico em CBD variou de duas semanas a mais de um ano. A dosagem de CBD dada às crianças variou entre 0,5 a 28,6 mg/kg/dia e a de THC (presente no óleo) foi de no máximo 0,8 mg/kg/dia. De uma forma geral, foi confirmada a eficácia do óleo para 16 pacientes (84% do total da amostra). Desses, dois (11% da amostra) apresentaram eliminação completa de convulsões; oito (42% da amostra) observaram uma redução maior do que 80%; e seis (32% da amostra) apresentaram redução de até 65% na frequência. Assim como nos casos anteriores, também foram observadas significativas melhoras no estado de alerta em 14 crianças (74% da amostra), melhora do humor em 15 (79% da amostra), redução de autoestimulação em seis (32% da amostra) e melhora na qualidade do sono em 13 crianças (68% da amostra). Nenhum efeito colateral importante foi observado, exceto sonolência em sete crianças (37% da amostra) e fadiga em três crianças (16% da amostra). Em contraste, os efeitos colaterais resultantes dos tratamentos tentados antes do canabidiol, incluíam náusea / vômito, irritação, tontura, confusão mental e agressividade, efeitos que não foram relatados para nenhuma criança em relação ao uso de CBD (Porter e Jacobson, 2013).

Canabidiol evidencia os elos etiológicos entre epilepsia e transtornos do espectro do autismo

Comorbidade entre epilepsia e transtornos do espectro do autismo

Os chamados transtornos do espectro do autismo (TEA) incluem um amplo grupo de perturbações neurológicas e comportamentais as quais não são, necessariamente, provenientes dos mesmos fatores etiológicos diretos (Betancur, 2010; Buxbaum, 2009; Polsek et al., 2011; Schaefer e Mendelsohn, 2008). De fato, tanto o termo "autismo", quanto "epilepsia", pode ser visto em uso para descrever sintomas, transtornos ou síndromes, dependendo do caso. Mas, de modo geral, ambos os termos se referem a conjuntos de sintomas, aspectos patofisiológicos e etiologias muito variáveis e que, frequentemente, ocorrem simultaneamente (Berg e Plioplys, 2012; Berg et al., 2011; Bolton et al., 2011; Brooks-Kayal, 2010; Daisy et al., 2010; Korff-Scheffer, 2013; Luders et al., 2012). Este é o caso de diversas síndromes de origem genética, tais como esclerose tuberosa, síndrome de Rett, síndrome do X frágil, síndrome de Dravet e síndrome do CDKL5 (Brooks-Kayal, 2010). Nestes casos, a epilepsia é classificada como idiopática por ter uma origem genética bem determinada (Luders et al., 2012). Além disso, em casos onde não há uma caracterização bem definida de uma síndrome específica, mutações em genes como ARX, DCX, ou genes que codificam neurologinas e neuropilina 2, são frequentemente encontradas tanto em crianças com TEA, quanto em crianças com epilepsia ou naquelas que apresentam ambos diagnósticos (Brooks-Kayal, 2010). De fato, 40 a 47% das crianças diagnosticadas com TEA sofrem de alguma forma de epilepsia clínica (Carod et al., 1995; Gabis et al., 2005; Hughes e Melyn, 2005; Munoz-Yunta et al., 2008; Tuchman et al., 2010). A epilepsia clínica caracteriza-se pela ocorrência espontânea e recorrente de episódios breves ou prolongados de atividade neuronal excessiva, manifestados na forma de convulsões epiléticas, mas tais convulsões podem ocorrer em pessoas por causas agudas mesmo que a pessoa não

seja diagnosticada como epilética (Fisher et al., 2005). O excesso de ativação neuronal, o qual é referido no jargão neurofisiológico como atividade neuronal epileptiforme, resulta de algum defeito crônico ou agudo dos mecanismos fisiológicos que regulam o fluxo de ativação sináptica. Este fluxo depende de mecanismos de auto-regulação em cada sinapse e da interconectividade entre os neurônios inibitórios e excitatórios dos circuitos neuronais (Munoz-Yunta et al., 2008). Embora o resultado desta hiperativação seja um ciclo de retroalimentação que se amplia como uma reação em cadeia entre os circuitos neuronais, gerando alta sincronicidade entre eles, esta sincronização é de caráter não fisiológico, redundando em fluxo caótico de atividade pelos circuitos afetados. Este estado de “caos” neurofisiológico no Sistema Nervoso Central pode se manifestar de várias formas, dependendo dos circuitos afetados e da extensão da hiperativação. As convulsões propriamente ditas se manifestam externamente por seus efeitos motores, tais como movimentos descontrolados e espasmos musculares (crise convulsiva tônico-clônica), autonômicos, como a salivação, ou internamente por alterações sensoriais e de estado de consciência, tais como perda passageira de consciência ou de conexão com o mundo exterior (crise de ausência), parestesia (sensações percebidas como que provenientes da pele, em geral desconfortáveis e descritas como semelhantes à coceira intensa, formigamento, choque elétrico ou queimação), mudanças focais na percepção visual (em geral descritas como flashes de luz), escurecimento da visão, alucinações visuais coloridas, alucinações olfativas, alucinações gustativas e experiências percebidas como místicas, entre outras manifestações (Beauvais et al., 2005; Carmant et al., 1996; Erickson et al., 2006; Fisher et al., 2005; Salanova et al., 1995; Shorvon e Walker, 2005).

A ocorrência mais duradoura (5 minutos ou mais) de descargas epileptiformes é descrita como *status epilepticus*, o qual pode ser convulsivo ou não-convulsivo (Akman, 2010; Fisher et al., 2005; Mader et al., 2012; Shorvon e Walker, 2005). A ocorrência de *status epilepticus* em síndromes que apresentam epilepsia idiopática generalizada pode tomar várias formas, algumas das quais também se manifestam em epilepsia focal ou sintomática: a) *status epilepticus* convulsivo; b) *status epilepticus* de ausência típico, não-convulsivo presente em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, sem necessariamente apresentarem deficiências cognitivas; c) *Status epilepticus* de ausência atípico (*de novo* ou de estabelecimento tardio), não-convulsivo que ocorre em quadros de epilepsia generalizada secundária em encefalopatias com presença de déficits cognitivos, como síndrome de Lennox-Gastaut; d) *status epilepticus* mioclônico, não-convulsivo, caracterizado por espasmos musculares mais sutis, como tremor nas pálpebras, por exemplo (frequente em síndrome de Dravet); *status epilepticus* autonômico, não convulsivo encontrado na síndrome de Panayiotopoulos (Shorvon e Walker, 2005). O *status epilepticus* pode ser detectado por meio de eletroencefalograma (EEG), caracterizando-se pela sucessão de picos e ondas com frequência de 2 a 3 Hz em crianças diagnosticadas com epilepsia e em crianças que não possuem um quadro clínico epilético, mas que apresentam distúrbios relacionados, tais como o autismo, desordem do déficit de atenção com hiperatividade e afasia adquirida (Larsson et al., 2012; Lesca et al., 2012).

Crises de *status epilepticus* convulsivas são menos frequentes, porém, claramente mais prejudiciais ao desenvolvi-

mento cerebral do que as não-convulsivas. Entretanto, embora ainda haja alguma incerteza sobre a gravidade com a qual crises não-convulsivas possam afetar cronicamente a fisiologia cerebral, há fortes indícios de que tenham consequências importantes para o desenvolvimento cerebral, mesmo quando estas se dão de forma localizada (Chez et al., 2006; Kagan-Kushnir et al., 2005; Shorvon e Walker, 2005). Portanto, a ausência de convulsões clínicas durante períodos de regressão no desenvolvimento de crianças autistas, por exemplo, não exclui a possibilidade de que esses fenômenos possam estar relacionados com a causa da regressão. Porém, está claro que, quanto mais severos e frequentes forem essas crises durante a fase de desenvolvimento, maiores serão seus efeitos deletérios sobre a consolidação de funções cognitivas, sensoriais e comportamentais (Elia et al., 1995; Munoz-Yunta et al., 2008).

O sistema endocanabinoide e o controle da atividade neuronal

Conforme revisado em 2008 por Munhoz-Yunta e colaboradores (Munoz-Yunta et al., 2008), a atividade neuronal epileptiforme e as manifestações subclínicas dessas atividades estabelecem uma relação etiológica comum entre transtornos pervasivos do desenvolvimento e a epilepsia clínica. As bases neurofisiológicas dessa etiologia comum envolvem defeitos no balanço recíproco entre a atividade dos neurônios excitatórios, predominantemente glutamatérgicos, e a atividade dos neurônios inibitórios, predominantemente GABAérgicos, em circuitos cruciais do córtex cerebral. Os circuitos neuronais conectam-se direta ou indiretamente entre si, usando intensamente tanto vias excitatórias quanto inibitórias. Entretanto, conforme discutido acima, se o fluxo de estimulação por meio das sinapses excitatórias não for controlado de forma balanceada pelos neurônios inibitórios, ou pelos próprios mecanismos auto-regulatórios dos neurônios excitatórios, haverá retroalimentação excitatória que pode resultar em atividade epileptiforme. Normalmente, quando atividade neuronal excessiva ocorre, endocanabinoides são produzidos em resposta, para ativar receptores do tipo CB1 em neurônios excitatórios, de modo a refreá-la (Lutz, 2004). A origem do desequilíbrio patológico pode decorrer de defeitos em determinados genes envolvidos direta ou indiretamente na regulação da atividade, na sinalização ou na organização neuronal. Tais como: FOXP2, WNT2, ARX, SCN1A, SCN2A, MECP2, CDKL5, DLX5, genes que codificam subunidades de receptores de GABA e genes codificando neuroliginas e neuropilinas (Bacon e Rappold, 2012; Bapat e Galande, 2005; Brooks-Kayal, 2010; Mari et al., 2005; Munoz-Yunta et al., 2008; Sherr, 2003; Shi et al., 2012; Sun et al., 2010; Wassink et al., 2001).

Em um trabalho onde o desligamento dos genes codificando o receptor CB1 foi feito de forma condicional, observou-se que, quando os receptores eram desligados especificamente nos neurônios glutamatérgicos, os animais se tornaram mais sensíveis a convulsões induzidas por ácido cálcico, um agonista de receptores glutamatérgicos. Não houve, por outro lado, diferença na resposta ao mesmo agente convulsivante entre animais controle e animais onde o desligamento dos receptores CB1 foi feito exclusivamente nos neurônios GABAérgicos (Monory et al., 2006). Isto demonstra a importância da ação do sistema endocanabinoide em convulsões cuja origem depende de hiperativação de neurônios glutamatérgicos. Se a causa das convulsões

está no excesso de ativação de neurônios glutamatérgicos, a ativação de CB1 irá reduzir essa ativação. Por outro lado, se a causa da convulsão é um defeito no controle inibitório exercido por neurônios GABAérgicos que possuem receptores do tipo CB1, a ativação desses receptores pode reduzir ainda mais o poder inibitório desses neurônios e potencializar a hiperativação (Lutz, 2004).

Caracterização neurofisiológica do autismo

Existe grande diversidade de possíveis alterações genéticas e interações ambientais que possam ser subjacentes às alterações discutidas na sessão anterior e suas consequências funcionais e fenotípicas, de modo que os detalhes sobre os mecanismos subjacentes à relação de descargas epileptiformes com os sintomas do autismo permanecem pouco esclarecidos (Baird et al., 2006; Lesca et al., 2012). Entretanto, estudos recentes utilizando EEG de alta resolução e análise estatística de coerência em atividade cerebral (indicando conectividade neuronal), assim como respostas a estímulos auditórios registradas por EEG em áreas associadas à linguagem, em crianças acordadas, revelaram padrões característicos capazes de diferenciar crianças diagnosticadas dentro do espectro do autismo, síndrome de Asperger e portadoras de desordens da linguagem (Ballaban-GileTuchman, 2000; Duffy et al., 2013a; Duffy et al., 2013b; Sheikhan et al., 2010). Por exemplo, por meio do método de detecção de coerência eletroencefalográfica, validada estatisticamente por análise de componentes principais, é possível medir o grau de conectividade do cérebro e compará-lo entre indivíduos normais, autistas não verbais e aqueles diagnosticados como portadores de síndrome de Asperger. Um estudo utilizando esta técnica foi realizado recentemente com um grande número de sujeitos entre 2 e 12 anos de idade, sendo 430 com TEA e 554 neurotípicos (normais). Análise de componente principal, comparando os dados de coerência, demonstrou diferença altamente significativa entre TEA e normais ($P < 0.0001$). As características predominantes entre os sujeitos do grupo TEA foram: a) coerência reduzida entre eletrodos próximos (o que pode indicar conectividade empobrecida, resultando em déficit funcional na formação de redes locais) e b) coerência aumentada entre eletrodos distantes (o que pode representar processos compensatórios ou deficiência nos mecanismos de poda neuronal) (Duffy e Als, 2012). Em outro estudo semelhante, foi possível até distinguir padrões de coerência entre indivíduos diagnosticados com síndrome de Asperger e autistas não verbais. Neste estudo, na distribuição estatística incluindo todos os grupos, inclusive indivíduos neurotípicos, os resultados de portadores de síndrome de Asperger e autistas não verbais são mais próximos entre si, porém, quando comparados entre si, os dois grupos são estatisticamente distintos (Duffy et al., 2013b). Estudos utilizando resposta eletroencefalográfica a estímulos sonoros são discutidos na sessão: "Corticosteroides no tratamento de epilepsia refratária e autismo regressivo: influência do sistema endocanabinoide".

Status epilepticus e o sistema endocanabinoide

Em culturas de neurônios desenvolvidas como modelo experimental para o estudo dos mecanismos sinápticos de formação do status epilepticus, a ativação de receptores CB1 por canabinoides bloqueia a formação de atividades epileptiformes (Blair et al., 2006). Recentemente, este modelo experimental foi

usado para mostrar que paracetamol (também conhecido como acetaminophen) pode inibir a formação de atividade epileptiforme semelhante a do *status epilepticus* por meio de um mecanismo que depende da ativação de CB1 por endocanabinoides (Deshpande e DeLorenzo, 2010). Até recentemente não se sabia ao certo o modo de ação do paracetamol, quando se descobriu que este exerce seus efeitos analgésicos e ansiolíticos por meio do sistema endocanabinoide, pois, nas células, este é metabolicamente desacetilado e então conjugado com ácido araquidônico para formar N-araquidonoil-fenolamina, uma substância (comercializada sob o nome de AM404) que bloqueia a recaptção de anandamida, um canabinoide endógeno produzido por neurônios, causando seu acúmulo no organismo (Giuffrida et al., 2000; Hogestatt et al., 2005; Ottani et al., 2006; Umathe et al., 2009). Indiretamente, portanto, o paracetamol causa um efeito semelhante a uma das principais atividades farmacológicas do CBD: a inibição da recaptção da anandamida e sua subsequente acumulação no organismo (Leweke et al., 2012). Conforme discutido na próxima sessão, algo semelhante pode acontecer também no uso de corticosteroides contra convulsões e sintomas do autismo.

Corticosteroides no tratamento de epilepsia refratária e autismo regressivo: influência do sistema endocanabinoide

O termo corticosteroide se refere aos glicocorticoides e aos mineralocorticoides e a substâncias sintéticas que atuam sobre receptores de glicocorticoides, de mineralocorticoides ou de ambos os tipos. Em pesquisas testando um modelo de trabalho desenvolvido em minha tese de doutoramento, verificamos que os hormônios glicocorticoides (grupo que inclui cortisol e corticosterona), assim como descrito pra o CBD e o paracetamol, também causam acúmulo de endocanabinoides. Neste caso, estimulando a sua síntese e inibindo sua metabolização (Di et al., 2003; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2006; Malcher-Lopes et al., 2008; Tasker et al., 2006). Além disso, nosso modelo mostra que glicocorticoides atuam sobre vias biossintéticas como um "botão seletor", de modo a impedir que o ácido araquidônico seja usado para produzir substâncias pró-inflamatórias (prostaglandinas, proatociclinas, tromboxanas e leucotrienos) e a, concomitantemente, estimular o uso do mesmo para produzir endocanabinoides, que são anti-inflamatórios (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2008). Tratamento crônico com corticosteroides também afeta de forma crônica o sistema endocanabinoide, causando, por exemplo, aumento basal do endocanabinoide 2-araquidonoil glicerol (2-AG) na amígdala de roedores (Bowles et al., 2011; Hill et al., 2005).

Glicocorticoides (cortisol em homens e corticosterona em roedores) são hormônios responsáveis pela regulação metabólica e homeostase energética no dia-a-dia e são importantes no controle hormonal da resposta ao estresse, contribuindo para efeitos emergenciais, preventivos e também para o retorno do estado fisiológico à sua normalidade (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009). Recentemente demonstrou-se que o efeito que descobrimos, ou seja, a indução de inibição sináptica por meio da liberação retrógrada de endocanabinoides, também ocorrem e diversos outros circuitos neuronais além do hipotálamo. Assim, estes hormônios estimulam a liberação sináptica não-genômica (rápida) de endocanabinoides em diversos circuitos neuronais

do chamado sistema límbico, os quais estão envolvidos em controle de ajustes fisiológicos de todo o organismo, controle emocional, controle de respostas comportamentais e da cognição, tais como circuitos do hipotálamo, da amígdala e do hipocampo (Di et al., 2005; Di et al., 2003; Hill et al., 2010; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2006; Malcher-Lopes et al., 2008; Wang et al., 2011). Existe uma intrínseca relação funcional entre glicocorticoides e endocanabinoides na formação de memórias emocionais e de respostas fisiológicas, cognitivas e comportamentais em adaptação ao estresse (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009). Por exemplo, os mecanismos disparados no córtex medial pré-frontal para terminar a ativação induzida por estresse do eixo neuroendócrino Hipotálamo-Pituitária-Adrenal depende de sinalização mediada por receptores do tipo CB1, que, se bloqueados, prolongam a liberação de glicocorticoides pela glândula adrenal (Hill et al., 2011). A relação funcional entre endocanabinoides e glicocorticoides nos mecanismos subjacentes à formação e extinção de memórias aversivas nos circuitos da amígdala também é bem estabelecida (Atsak et al., 2012; Campolongo et al., 2009). Adicionalmente, há evidências de consequências cognitivas e comportamentais dessa relação. Por exemplo, endocanabinoides mediam os efeitos de hormônios glicocorticoides no comportamento sexual (Coddington et al., 2007), na formação de memória e no controle das emoções (Atsak et al., 2011). Endocanabinoides também mediam a ação de glicocorticoides em circuitos do tronco cefálico, mais especificamente no rafe dorsal, os quais estão envolvidos no controle das emoções e do ciclo de sono e vigília (Wang et al., 2012).

É procedente postular, portanto, que o sistema endocanabinoide esteja envolvido nos mecanismos subjacentes aos efeitos positivos do uso crônico de corticosteroides na reversão ou redução de sintomas de autismo (incluindo afásica) em casos de crianças com autismo regressivo (Duffy et al., 2014; Golla e Sweeney, 2014; Shenoy et al., 2000; Stefanatos et al., 1995). O uso de corticosteroides já era conhecido para o tratamento de convulsões em casos refratários a anticonvulsivantes tradicionais em portadores de síndrome de Landau-Kleffner, uma encefalopatia epilética caracterizada por regressão autística, e em casos de encefalopatias associadas a doenças autoimunes (Mantovani, 2000; Sinclair e Snyder, 2005; Stefanatos et al., 2002; Tsuru et al., 2000; Wuerfel et al., 2014). Recentemente, porém, verificou-se que este tratamento também é eficiente para crianças com autismo regressivo sem sintomas de epilepsia (Duffy et al., 2014; Golla e Sweeney, 2014). O estudo publicado em 2014 demonstrou que tratamento de crianças com autismo regressivo com prednisolone, um esteroide que atua sobre receptores glicocorticoides e mineralocorticoides, resultou em efeitos positivos e duradouros, tanto sobre aspectos comportamentais e verbais, quanto em padrões de resposta eletroencefalográfica a estímulos sonoros registrados no giro temporal superior, área associada à linguagem (Duffy et al., 2014; Golla e Sweeney, 2014). Neste estudo, houve o cuidado de se excluir crianças portadoras de síndrome de Landau-Kleffner, e as crianças participantes não apresentavam antes do tratamento sinais evidentes de atividade epileptiforme em registros de EEG. As crianças apresentaram melhoras significativas tanto na linguagem receptiva quanto na linguagem expressiva, assim como na escala clínica de sintomas comportamentais (conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição). Resultados semelhantes

já foram obtidos em pacientes de síndrome de Landau-Kleffner, onde as melhoras de linguagem foram atribuídas à supressão de frequentes descargas de picos de atividade dentro do giro temporal superior (Duffy et al., 2013a), o que não parece ser necessariamente o único mecanismo, já que crianças sem estas atividades epileptiformes também apresentaram melhora na linguagem (Duffy et al., 2014).

Considerando a intrínseca relação da ação de corticosteroides sobre o sistema endocanabinoide, é razoável supor que houve alterações no fluxo de informação sináptica controlada pelo sistema endocanabinoide nas crianças tratadas com prednisolone e que tais alterações contribuíram de forma parcial ou protagonista para os efeitos obtidos. Da mesma forma, há casos em que encefalopatias com consequências sintomáticas semelhantes ao autismo se devem a doenças autoimunes que são revertidos por corticosteroides (Wuerfel et al., 2014). Também nestes casos é impossível descartar a participação do sistema endocanabinoide, visto sua ação intermediária em alguns efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides / corticosteroides (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2008). Tais informações sugerem fortemente que propriedades farmacológicas dos corticosteroides, úteis no tratamento desses casos de autismo, podem ser reproduzidas pelo uso de CBD, que também causa acúmulo de endocanabinoides, porém, sem os efeitos colaterais característicos dos corticosteroides. Esta hipótese é consistente com os efeitos positivos do CBD observados sobre sintomas autísticos nas síndromes encefalopáticas descritas acima (Cilio et al., 2014; Maa e Figi, 2014). Detalhes sobre os mecanismos farmacológicos envolvidos na ação do CBD são discutidos na próxima sessão.

CBD e sua ação sobre o sistema endocanabinoide

A farmacologia do CBD é complexa, envolvendo interação direta e/ou indireta com receptores de diversos sistemas de controle celular. O CBD não possui o mesmo perfil de efeitos psicológicos do THC. Nem os euforizantes, potencialmente benéficos na melhora do estado de humor em diversos quadros clínicos, nem os psicotomiméticos, que podem, por outro lado, levar a estados indesejáveis de ansiedade semelhantes a estados psicóticos. De fato, os efeitos ansiogênicos e psicotomiméticos do THC são bloqueados pelo CBD (Campos et al., 2012). Tanto que, em relação ao uso da *Cannabis*, tendem a ocorrer apenas quando se é utilizada uma variedade de planta com alta proporção de THC/CBD (Schubart et al., 2011). Os efeitos ansiolíticos, antidepressivos, antiaversivos e antipsicóticos do CBD são bem estabelecidos, e parecem envolver a facilitação da transmissão serotoninérgica, ativação de receptores de serotonina do tipo 5-HT_{1a} (Bergamaschi et al., 2011a; Campos et al., 2012; Crippa et al., 2010; Devinsky et al., 2014; Schier et al., 2012; Twardowsky et al., 2013; Uribe-Marino et al., 2011) e o acúmulo do endocanabinoide anandamida (Leweke et al., 2012). Além da ação ansiolítica, vários efeitos farmacológicos do CBD in vivo decorrem de sua ação inibitória sobre o sistema de recaptção e degradação da anandamida, fazendo-a acumular nas sinapses (Leweke et al., 2012). Em experimentos in vivo com animais, demonstrou-se que CBD possui ação anticonvulsivante, estimuladora da extinção de memória aversiva, inibidora de re-consolidação de memória aversiva e facilitadora de neurogênese em hipocampo adulto, as quais decorrem da potenciação dos

efeitos da anandamida endógena em decorrência da inibição de seu sistema de recaptação e degradação (Campos et al., 2012).

O CBD possui baixa afinidade de ligação por receptores de canabinoides dos tipos CB1 e CB2, podendo, porém, mesmo em baixas concentrações, agir como antagonista destes receptores em experimentos *in vitro* (Campos et al., 2012; Pertwee, 2008; Thomas et al., 2007). Como a anandamida é um ativador apenas parcial de CB1, e possui alta afinidade por este, é possível que ela aumente a ativação de CB1 se este estiver desocupado, mas que diminua em parte a ativação deste receptor se ele estiver ocupado por um ligante que possua baixa afinidade, como é o caso do próprio CBD e de outro importante endocanabinoide, o 2-AG, um agonista completo de CB1 (Hillard, 2000). Em situações *in vivo*, esta interação farmacológica sobre o CB1, envolvendo o próprio CBD e os dois endocanabinoides, anandamida (cujo acúmulo é estimulado pelo CBD) e 2-AG, pode responder, pelo menos em parte, por curvas de dose-resposta em forma de sino, nas quais se observa inversão do efeito na medida em que se aumenta a concentração de CBD (Braida et al., 2003; Campos e Guimaraes, 2008; Campos et al., 2012). O mesmo raciocínio vale para a ação do CBD sobre o funcionamento de receptores ionotrópicos de vaniloides dos tipos TRPV1 e TRPV2 (transiente receptor potential of vanilloid tipo 1 e 2, respectivamente) (Costa et al., 2004; Leweke et al., 2012; Qin et al., 2008), os quais também são afetados diretamente pela anandamida e diretamente pelo próprio CBD (Pertwee, 2005b). O CBD também possui e ação antagonista sobre um receptor “órfão” (sem ligante endógeno estabelecido) que atualmente é considerado como um possível membro da família de receptores de canabinoides, o chamado GPR55 (receptor órfão 55 acoplado a proteína G) (Pertwee, 2008). O GPR55 tem farmacologia muito complexa para que seja claramente definido como membro do sistema endocanabinoide, mas é ativado por anandamida e parece exercer papel importante na regulação metabólica (Sharir e Abood, 2010; Zhao e Abood, 2012). O CBD também é um agonista de receptores de glicina dos tipos $\alpha 3$ e $\alpha 1$ (Xiong et al., 2012). Mutações nestes receptores aparecem em casos de autismo e epilepsia (Ramanathan et al., 2004). O CBD exerce ação anti-inflamatória via receptores de adenosina do tipo A2 e glicina do tipo $\alpha 3$ (Ribeiro et al., 2012; Xiong et al., 2012). Há relato de um caso onde epilepsia focal, associada a distúrbios esporádicos do comportamento e da fala, se deve à presença de anticorpos autoimunes contra receptores de glicina (Wuerfel et al., 2014).

A importância do sistema endocanabinoide no controle de atividade neuronal e a ação farmacológica de canabinoides no controle de atividade epileptiforme são bem documentados (Al-Hayani, 2005; Alger, 2006; Blair et al., 2009; Blair et al., 2006; Bojnik et al., 2011; Busquets-Garcia et al., 2013; Cakil et al., 2010; Citraro et al., 2013; Citraro et al., 2012; Coiret et al., 2012; Deshpande et al., 2007; Falenski et al., 2007; Hill et al., 2013; Kow et al., 2014; Kozan et al., 2009; Lutz, 2004; Monory et al., 2006; Naderi et al., 2011; Naderi et al., 2008; Wallace et al., 2003). Considerando que o CBD causa acúmulo de anandamida produzida pelo próprio cérebro e que os endocanabinoides são produzidos em resposta à ativação (despolarização) neuronal (Lutz, 2004), sinapses GABAérgicas que não estejam ativadas não produzirão anandamida (em resposta a estimulação sináptica) para ser acumulada e, portanto, não serão tão afetados por este efeito indireto do CBD. Efeito que, se ocorresse, contribuiria para uma de-

sinibição e subsequente aumento da ativação do circuito. É possível, entretanto, que esses neurônios sejam afetados pelo efeito antagonístico direto do CBD sobre o CB1, impedindo a ação de endocanabinoides, por ventura, produzidos de forma tônica em baixa concentração. Tal efeito, se ocorrer, deve contribuir para um aumento da ação GABAérgica, reduzindo, portanto, a ativação do circuito. Por outro lado, no mesmo organismo, o CBD seria capaz de evitar o espalhamento da hiperativação em sinapses glutamatérgicas, onde o acúmulo de anandamida, estimulado pela própria hiperativação, seria amplificado e estendido em sua duração pela inibição de recaptação causada pelo CBD, levando, eventualmente, à inibição da atividade desses circuitos. O THC, por outro lado, ao agir diretamente sobre receptores CB1 localizado em células GABAérgicas, poderá contribuir para exacerbar a desinibição do sistema, daí, talvez, a explicação para sua ação epileptogênica em altas doses o que, em concordância com o explicado acima, não ocorre com o CBD.

Se o foco da ativação epileptiforme está em circuitos onde CB1 localiza-se nos neurônios glutamatérgicos, a ação do CBD também levaria à eventual inibição da propagação dessa atividade, neste caso, interrompendo-a já em seu foco de origem. Além disto, a aplicação sistêmica de CBD deve causar acúmulo de anandamida onde quer que esta esteja sendo produzida, seja em decorrência da ação sináptica (liberação fásica ou “on demand”, causada por despolarização da célula pré-sináptica e/ou ativação de receptores metabotrópicos de glutamato), seja por liberação tônica e/ou em decorrência de ação hormonal (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2006; Tasker et al., 2005). Aqui, é importante ressaltar que a anandamida é um agonista de CB1 mais fraco que o 2-AG, o outro endocanabinoide principal (Hillard, 2000). Porém, embora tenha efeito apenas parcial sobre o receptor, a anandamida tem maior afinidade a este do que o 2-AG (Hillard, 2000). Ou seja, ao ser acumulada em seus sítios de ação, a anandamida tende a remover o 2-AG dos receptores e substituí-lo. Supostamente, o resultado global deste balanço farmacológico imposto pela aplicação sistêmica de CBD e pela subsequente interação entre anandamida e 2-AG endógenos é a manutenção dos receptores CB1 em um estado intermediário de ativação: nem desativado, nem completamente ativado pelo 2-AG. Assim, nas sinapses onde houver estímulo à produção de endocanabinoides, o CBD aumentará a ativação de CB1 por anandamida em receptores que estejam previamente vazios. Por outro lado, CBD diminuirá a ativação de CB1 onde ela for mantida por 2-AG, substituindo-o pela anandamida que se acumular, de modo a “cercar” e reduzir a ativação dos caminhos neuronais potencialmente envolvidos na propagação e amplificação de atividades epileptiformes.

Vários modelos animais para o estudo do autismo e/ou epilepsia corroboram a existência de mecanismos etiológicos comuns

Anandamida inibe atividade epileptiforme em modelo animal de ausência epilética

Em relação a sintomas de autismo, cuja origem pode estar na presença de atividade epileptiforme não convulsiva, existem alguns exemplos do uso de agonistas de CB1 em modelo animal de “ausência epilética” (rato N-WAG/Rij), ou seja, de estados transitórios, semelhantes ao autismo, causados por ati-

vidade epileptiforme. Neste animal, anandamida conseguiu reduzir significativamente a ocorrência de atividade epileptiforme (epileptic spike-wave discharges) registrada em EEG. O efeito oposto foi obtido pela administração sistêmica de um bloqueador de CB1 (Citraro et al., 2012). O mesmo animal foi usado para verificar o efeito de infusão de anandamida localmente em diversos núcleos talâmicos e no córtex somato-sensorial, a qual inibiu os sinais comportamentais que caracterizam o estado de “ausência” nesses animais – provavelmente manifestados em decorrência de sensações parestésicas. Concluiu-se que em todas as áreas aplicadas, a ativação de CB1 por anandamida inibiu a sincronização patológica que gera a atividade epileptiforme e o decorrente estado de “ausência” ou parestesia, no caso do córtex somato-sensorial (Citraro et al., 2013).

A busca por fármacos capazes de modular a atividade de canais de cálcio do tipo T, ativados por baixa voltagem (hiperpolarização que ocorre transitoriamente após potenciais de ação em neurônios ativados), tem sido de grande interesse para o tratamento de ausências causadas por *status epilepticus* não-convulsivos (Lory e Chemin, 2007; Shorvon e Walker, 2005). Esses canais fazem com que neurônios se mantenham em um ciclo contínuo de ativação, apresentando sucessivos potenciais de ação (Chemin et al., 2001). Tanto o CBD quanto o THC podem inibir a abertura deste canal e interromper tais ciclos (Ross et al., 2008). O efeito de CBD pode ser direto e/ou indireto, já que a anandamida também exerce efeito inibitório direto (bloqueio) sobre estes canais, que são ubiquamente expressos no sistema nervoso central, onde funcionam como marca-passos de ativação neuronal, cujo descontrole é parte da patofisiologia associada ao surgimento de atividade epileptiforme em alguns casos (Chemin et al., 2001). O interessante é que a ação da anandamida sobre este canal é completamente independente dos receptores CB1 (Chemin et al., 2001), o que significa que o efeito antiepileptogênico do CBD, que causa o acúmulo de anandamida, se dá de forma direta e indireta por meio de múltiplos sítios de ação – fato que, certamente, contribui para sua eficácia.

Animais expostos a valproato na fase embrionária e camundongos *knockout* para receptor de canabinoide do tipo CB1

Alterações no sistema endocanabinoide de animais utilizados como modelos experimentais para o estudo do autismo e/ou epilepsia corroboram a existência de mecanismos etiológicos comuns. Disfunções na interação social, capacidade de comunicação e dificuldades na extinção de memórias emocionais aversivas são algumas das manifestações do autismo humano (Betancur, 2010; Buxbaum, 2009; Polsek et al., 2011; Schaefer e Mendelsohn, 2008). Alguns desses traços, sobretudo déficits em interação social e na extinção de memórias aversivas, aparecem em camundongos *knockout* para o gene que codifica o receptor de canabinoide do tipo 1 (CB1) e em ratos nascidos de mães tratadas com valproato durante a gravidez - que são modelos animais para o estudo de autismo correlatos aos casos humanos de autismo decorrentes de mulheres tratadas com valproato durante a gravidez (Chakrabarti et al., 2006; Dubreucq et al., 2011; Haller et al., 2004; Markram et al., 2007; Markram et al., 2008; Marsicano et al., 2002). Estas informações são consistentes com um grande número de evidências correlacionando o receptor CB1 com comportamento emocional e social tanto em roedores

quanto em humanos (Chakrabarti et al., 2006; Dubreucq et al., 2011; Haller et al., 2004; Lin et al., 2009). Além disso, trabalhos realizados no laboratório do Dr. Henry Markram demonstram que ratos nascidos das fêmeas tratadas com valproato apresentam alterações estruturais e neurofisiológicas bem definidas, que se refletem no controle da atividade sináptica e da plasticidade neuronal na amígdala basal, a qual contém os principais circuitos envolvidos na aquisição e extinção de memórias emocionais, sobretudo as aversivas, e na expressão de comportamentos relacionados à emoção e agressividade (Rinaldi et al., 2008; Silva et al., 2009).

Os principais achados fisiológicos do grupo de Markram indicam maior atividade basal e respostas acima do normal na formação de potenciação de longo prazo (LTP), em comparação com animais do grupo controle. O envolvimento de sinalização interneuronal mediada por CB1 no controle da LTP e da depressão (sináptica) de longo prazo (LTD) na amígdala e em outros circuitos cerebrais é bem estabelecido e também é bem documentado o papel específico do sistema endocanabinoide na aprendizagem de processos e respostas comportamentais e emocionais mediadas pelos circuitos da amígdala basal (Azad et al., 2003; Azad et al., 2004; Campolongo et al., 2009; Ghiasvand et al., 2011; Gunduz-Cinar et al., 2012; Hill et al., 2005; Kulisch e Albrecht, 2012; Laviolette e Grace, 2006; Puente et al., 2011; Roche et al., 2009; Tan et al., 2009; Tan et al., 2011; Trezza et al., 2012; Zarrindast et al., 2012; Zarrindast et al., 2010). É possível, portanto, que alguns traços induzidos por tratamento de valproato possam estar relacionados a defeitos sobre a sinalização de sistema endocanabinoide. Essa hipótese é consistente com achados recentes que demonstram alterações nos níveis de mRNA para a enzima diacilglicerol lipase α , uma das responsáveis pela síntese do endocanabinoide 2-AG, a qual se mostrou elevada no cerebelo de ratos nascidos de fêmeas tratadas com valproato (Kerr et al., 2013). Nos mesmos animais também se verificou aumento da atividade da enzima que degrada 2-AG, a monoacilglicerol lipase. Entretanto, os níveis basais de endocanabinoides, tanto anandamida quanto 2-AG, não se mostraram alterados em nenhuma parte do cérebro destes animais. Estes dados são aparentemente paradoxais, já que seria de se esperar redução nos níveis de 2-AG devido ao aumento da atividade de monoacil lipase. Essa discrepância talvez decorra de artefatos experimentais, já que é bem estabelecido o fato de que métodos usados para sacrificar os animais (para poder dosar os endocanabinoides no cérebro), e a própria morte, podem causar aumento nos níveis de endocanabinoides em todo o cérebro (Lara-Celador et al., 2012; Mechoulam et al., 2002; Palkovits et al., 2008; Panikashvili et al., 2001; Schmid et al., 1995). De qualquer modo, a alteração nos níveis de receptores e de monoacil lipase evidenciam a ocorrência de alterações importantes no sistema endocanabinoide nesses modelos animais de autismo.

Modelo animal correlato à síndrome do X frágil

O modelo animal correlato à síndrome do X frágil, que é a causa mais comum de transtorno pervasivo do desenvolvimento em humanos, fornece evidências adicionais para o envolvimento dos endocanabinoides na expressão de traços correlatos ao autismo humano e sua relação com a epilepsia (Hessel et al., 2012; Jung et al., 2012). Neste modelo, a expressão da proteína homóloga à proteína FMRP (fragile X mental retardation pro-

tein) é silenciada, simulando o efeito em humanos que possuem mutação no gene *Fmr1*, que codifica esta proteína responsável pela transdução do sinal do receptor mGluR5 (Jung et al., 2013). Este receptor está envolvido em mecanismos de formação de LTD mediada pelo endocanabinoide 2-AG (Jung et al., 2012). Foi observado que protocolos que induzem LTD no estriado ventral e no córtex pré-frontal de animais normais não surtiram efeito nestes camundongos *knockout* para *Fmr1* (*Fmr1(-/-)*). Tal resultado indica que o complexo molecular que acopla o receptor do tipo mGluR5 com a via biosintética do 2-AG tem sua integridade comprometida nesses animais. O mais contundente resultado mostrando a relação do sistema endocanabinoide com traços comportamentais atípicos, correlatos ao autismo e presentes nestes animais, tais como hiperatividade motora e baixa aversão à altura em um teste comportamental em plataforma elevada (*elevated plus maze*), foi a posterior demonstração de que o aumento farmacológico da sinalização mediada por 2-AG, por meio de inibidores da monoacilglicerol lipase, normaliza tanto os aspectos neurofisiológicos quanto esses traços comportamentais (Jung et al., 2012). Ou seja, os circuitos neuronais do animal mutante perdem a capacidade de produzir o 2-AG especificamente por meio do mecanismo de regulação fásica e retrógrada de atividade sináptica excitatória, que normalmente aconteceria em resposta à ativação do mGluR5, mas a produção desencadeada por outros mecanismos, sejam eles tônicos e/ou hormonais (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009), não sendo afetada, pode gerar acúmulo de suficiente 2-AG se sua receptação/degradação for bloqueada. Por outro lado, outro estudo usando o mesmo modelo animal mostrou que o bloqueio do receptor CB1 reduziu as deficiências cognitivas e nociceptivas, as anormalidades morfológicas da espinha e a suscetibilidade a convulsões. Enquanto que o bloqueio de CB2 reverteu as manifestações comportamentais correlatas à ansiedade (Busquets-Garcia et al., 2013). Considerando que CB2 parece ser pouco relevante no controle direto de atividade neuronal, esses últimos efeitos talvez sejam resultados secundários de alterações periféricas.

De uma forma geral, algumas deficiências encontradas neste modelo animal parecem depender, por um lado, da falta de produção localizada e específica de 2-AG em alguns circuitos sinápticos envolvendo neurônios glutamatérgicos, e, por outro lado, do excesso de ativação de receptores CB1 em outros circuitos – talvez decorrentes de ajustes compensatórios ao longo do desenvolvimento. Embora pareçam paradoxais, estes resultados não são necessariamente contraditórios, porque em determinados circuitos os receptores CB1 predominam em células glutamatérgicas, enquanto que, em outros circuitos, predominam em células GABAérgicas. Assim, tanto a falta quanto o excesso de ativação do sistema endocanabinoide pode predispor circuitos distintos a efeitos que se refletem em diferentes aspectos fenotípicos. Nos circuitos hipocâmpais envolvidos em cognição e que, frequentemente, são foco de atividade epilética, por exemplo, existe predomínio de receptores CB1 em células GABAérgicas, de tal modo que um desajuste neste sistema pode responder pela suscetibilidade maior destes animais à convulsões induzidas por estímulo sonoro e pelos déficits cognitivos - ambos corrigidos com inibição de CB1 (Busquets-Garcia et al., 2013).

A despeito dos detalhes ainda por ser elucidados, o certo é que o sistema endocanabinoide tem papel fundamental no con-

trole da plasticidade neuronal, na interação social, da cognição, na percepção de dor e outras informações sensoriais, no controle da ansiedade, e na suscetibilidade a convulsões que são fatores caracteristicamente comprometidos em pacientes portadores da Síndrome do X frágil (Ashton e Moore, 2011; Busquets-Garcia et al., 2013; Crowe et al., 2014; Giuffrida e Piomelli, 2000; Hill e Gorzalka, 2009; Kerr et al., 2013; Lightbody e Reiss, 2009; Marco e Laviola, 2011; Marco e Viveros, 2009; Marsicano e Lafenetre, 2009; Morena e Campolongo, 2014; Murillo-Rodriguez et al., 2011; Parolaro et al., 2010; Penagarikano et al., 2007; Pfeiffer e Huber, 2009; Puente et al., 2011; Ridaura-Ruiz et al., 2009; Tsiouris e Brown, 2004).

Modelo animal com mutação no gene que codifica neuroliquina-3 possui defeito na produção tônica de endocanabinoides

Endocanabinoides são liberados por células piramidais hipocâmpais para reduzir a ativação de células pré-sinápticas por meio de dois mecanismos, liberação fásica, e liberação tônica (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012). A liberação fásica é induzida por despolarização e/ou ativação de mGluR5, e medeia a redução de transmissão sináptica de curta e longa duração. A liberação tônica de endocanabinoides neste circuito afeta de forma contínua a transmissão sináptica, e seus mecanismos são pouco conhecidos (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012). Em camundongos com mutações no gene que codifica neuroliquina-3, outro gene do cromossomo X envolvido em autismo humano, tanto a substituição específica de resíduo de aminoácido (R451C-*knockin*) quanto sua deleção, causam deficiência na produção tônica de endocanabinoides (a qual normalmente reduz a atividade de células GABAérgicas no hipocampo), mas não na produção decorrente de ativação neuronal (existem mais de 21 tipos de células GABAérgicas nos circuitos hipocâmpais, o tipo celular escolhido para ser testado neste estudo é o que expressa colecistocinina, CCK basket cells) (Foldy et al., 2013). Novamente verifica-se que um defeito no controle homeostático da ativação neuronal, o qual normalmente depende do sistema endocanabinoide, está envolvido na etiologia de um modelo animal correlato a situações semelhantes que geram traços de autismo em humanos.

Considerações finais

Em 2012 foi publicado um livro relatando o impressionante caso de uma autista não-verbal que passou a se comunicar utilizando um computador (Fleischmann, 2012). Diagnosticada com autismo aos três, Carly Fleischmann era extremamente hiperativa, exibia frequentes ataques de autoagressividade e comportamento explosivo. Jamais pronunciou uma palavra e por vezes parecia perdida no mundo, à deriva dentro de si. Aos onze anos, entretanto, após anos de terapias, treinos, frustrações, lentos e minúsculos progressos, Carly comunicou-se com o mundo pela primeira vez. Em um dia especialmente marcado por grande inquietação, ela foi a um computador e digitou: “socorro dente dói”. Os pais de Carly ficaram estupefatos com este primeiro contato e com os muitos que passaram a se suceder: “Percebemos que dentro de Carly havia uma pessoa articulada, inteligente e emotiva que nós jamais havíamos conhecido!”. Mais do que uma história dramática de superação, Carly trouxe ao mundo preciosas informações sobre o que pode acontecer

na mente de certos casos de autismo. Ela revelou, por exemplo, que seus ataques de agitação com comportamentos atípicos e de autoagressividade eram, na verdade, reações a surtos de parestesia: “Vocês nunca saberão como é quando eu não consigo parar de me mexer porque minhas pernas ardem como se estivessem em chamas, ou quando eu sinto como se centenas de formigas subissem pelo meu corpo.” Ambientes muito estimulantes também desencadeavam ruídos mentais insuportáveis, levando-a a violentos ataques, comuns entre os autistas, mas que — agora ela revelava — serviam para tentar dissipar essas terríveis sensações, supostamente causadas por ativação anormal de circuitos cerebrais associados ao córtex somato-sensorial. Tais situações são reminiscências da parestesia observada em epilepsia e outras condições neuro / encefalopáticas (Beauvais et al., 2005; Chu et al., 1997; Erickson et al., 2006; Hess, 1989; Namazi et al., 2011; Rossi et al., 1980; Telegina, 1981)), e das que causam alucinações de outras modalidades, sinestesia e ruídos mentais, quando os demais circuitos sensoriais estão envolvidos. De um modo geral, essas observações estão em concordância com a Teoria do Mundo Intenso de Markram – que postula que o excesso de ativação neuronal na mente de autistas gera um ganho extremo de intensidade na percepção dos estímulos sensoriais (Markram et al., 2007).

Em palestras recentes (<https://www.youtube.com/watch?v=abWeS8iiN5Y>), a pesquisadora Aditi Shankardass, co-autora de alguns artigos citados aqui (Duffy et al., 2013a; Duffy et al., 2013b; Duffy et al., 2014), revelou que resultados preliminares de seu grupo indicam que cerca de 50% das crianças diagnosticadas como autistas exibem focos cerebrais de atividade epileptiforme, que ela chamou de “hidden seizures”, as quais, supostamente, tornam essas crianças incapazes de conexão com o mundo exterior (mesmo quando na ausência de ataques ou convulsões), corroborando a noção extraída desta revisão de que atividades epileptiformes, ou semelhantes a tais, estão relacionadas a diversos sintomas do autismo.

Assim como Charlotte, do documentário “Weed”, e Anny, do documentário “Illegal”, cada vez mais numerosos relatos surgem no noticiário nacional e internacional (ver exemplos na sessão “Apêndice”) dando conta de famílias que trataram filhos autistas com extratos de *Cannabis* para mitigar manifestações comportamentais semelhantes às reportadas por Carly Fleischmann. Alguns casos extremamente dramáticos de autoagressividade tiveram extraordinária melhora não apenas em relação a estes ataques, mas também, a exemplo de Charlotte e Anny, significativas melhoras cognitivas e em sintomas relacionados à interação social e conexão com o meio ambiente.

O documentário “Weed” foi dirigido pelo neurologista Sanjay Gupta, consultor da CNN famoso por sua histórica oposição ao uso medicinal da *Cannabis*. Após o impacto desse trabalho, entretanto, Dr. Gupta reviu sua posição, criticou o alarmismo sobre o uso medicinal da *Cannabis* e pediu desculpas públicas por ter contribuído para criar medo na população sobre as diversas e versáteis formas de se fazer uso dos recursos medicinais dessa planta e de seus derivados. De fato, ele se viu ainda compelido a realizar um novo episódio, “Weed 2”, no qual retrata o drama de inúmeras famílias norte-americanas que, após conhecerem o caso de Charlotte, passaram a migrar para estados norte-americanos onde o uso medicinal da *Cannabis* é regulamentado, na esperança de poder aliviar severos sofrimentos e,

em muitos casos, salvar a vida de seus entes queridos. No Brasil, os casos de sucesso, via uso clandestino do óleo rico em CBD, se multiplicam a cada dia, assim como as angústias em consequência dos impiedosos entraves legais e burocráticos que, contrariando preceitos éticos da medicina e da ciência, dificultam o uso tanto de produtos fitoterápicos, quanto de canabinoides isolados, para os quais a biossegurança já é conhecida empiricamente há milênios (Kalant, 2001) e ratificada pela ciência moderna (Banerjee et al., 1976; Bergamaschi et al., 2011b; Carlini, 2004; US-National-Toxicology-Program, 1996). Especificamente em relação ao canabidiol purificado, uma extensiva revisão da literatura médico-científica realizada em 2011 (Bergamaschi et al., 2011b) verificou a segurança do uso deste fitocanabinoide. Trabalhos com experimentos *in vitro* mostraram que CBD não é tóxico para células. Estudos em humanos verificaram que o uso crônico não causa alterações em apetite, não causa catalepsia, não afeta parâmetros fisiológicos (batimentos cardíacos, pressão sanguínea, e temperatura corporal), não afeta a mobilidade gastrintestinal, não altera funções psicomotoras e não é psicotrópico. Uso crônico de doses até 1500 mg/dia são bem toleradas por humanos. O único efeito colateral evidenciado em humanos foi a possível ocorrência de sonolência (Bergamaschi et al., 2011b; Cunha et al., 1980; Maa e Figi, 2014). Em camundongos, foi observado que administração de CBD a fêmeas lactantes no primeiro dia de nascença pode reduzir a produção de espermatozoides pelos filhotes machos na fase adulta (Dalterioed e Ro-oij, 1986). Em relação a interações medicamentosas, estudos *in vitro* sugerem uma possível alteração no metabolismo hepático da droga ciclosporina, um agente imunossupressor (Jaeger et al., 1996). Como discutido acima, o THC pode ter ação ansiogênica em altas concentrações, sobretudo para indivíduos geneticamente sensíveis, que correspondem a cerca de 1% da população (Arendt et al., 2008; Stowkowy e Addington, 2013), mas este efeito é bloqueado por CBD, sobretudo quando a proporção CBD /THC é alta, como é o caso, por exemplo, do óleo de *Cannabis* utilizado por Charlotte, Anny e demais casos reportados nesta revisão. De qualquer modo, é importante notar que em roedores o uso diário de THC por 13 semanas ou por dois anos não causou nenhuma patologia ou toxicidade aguda ou crônica. Pelo contrário, os ratos que receberam THC por dois anos viveram mais tempo e tiveram significativamente menos incidência de tumores malignos e benignos do que animais não tratados (US-National-Toxicology-Program, 1996).

Causa enorme comoção as cenas mostradas em “Weed 2” e o drama de famílias que vão perdendo seus filhos para encefalopatias epiléticas, especialmente quando sabemos que em 1843 os potentes efeitos anticonvulsivantes do extrato de *Cannabis* já eram formalmente conhecidos pela ciência ocidental. O embargo científico imposto ao mundo pela proibição do uso medicinal da *Cannabis* desde 1937 causou desnecessárias perdas de vidas e devastadores sofrimentos. Fato que acabou forçando pessoas comuns a retomarem, contrariando as leis, seus direitos fundamentais de cuidar da sua saúde e do bem estar de seus familiares, buscando sempre, porém, estar a par das inúmeras informações já disponíveis na literatura científica - as quais parecem permanecer ignoradas pelas autoridades e por parte dos conselhos médicos do mundo. Conforme as informações revisadas aqui, este histórico e heroico movimento civil anti-obscurantista, ao qual estamos assistindo, está contribuindo também para o aprofun-

damento do entendimento científico da etiologia da epilepsia e do autismo, revelando novos caminhos para o desenvolvimento da ciência médica, para o resgate de vidas e para o alívio de sofrimentos severos.

Apêndice

Links para reportagens sobre uso de *Cannabis* na terapia de sintomas de autismo severo:

<https://www.youtube.com/watch?v=62eDqPmc7Wo>
<https://www.youtube.com/watch?v=mRUWWtTjHPE>
https://www.youtube.com/watch?v=Q0XVBYZjW_8
<https://www.youtube.com/watch?v=nwi--2aXhnU>
https://www.youtube.com/watch?v=_ZuUafvZ4to

Referências

- Akman, C.I. (2010). Nonconvulsive status epilepticus and continuous spike and slow wave of sleep in children. *Semin Pediatr Neurol* 17, 155-162.
- Al-Hayani, A.A. (2005). Anticonvulsant action of anandamide in an in vitro model of epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)* 10, 205-209.
- Alger, B.E. (2006). Not too excited? Thank your endocannabinoids. *Neuron* 51, 393-395.
- Alger, B.E., and Kim, J. (2011). Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci* 34, 304-315.
- Arendt, M., Mortensen, P.B., Rosenberg, R., Pedersen, C.B., and Waltoft, B.L. (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 65, 1269-1274.
- Ashton, C.H., and Moore, P.B. (2011). Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand* 124, 250-261.
- Atsak, P., Hauer, D., Campolongo, P., Schelling, G., McGaugh, J.L., and Roozendaal, B. (2012). Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 3504-3509.
- Atsak, P., Roozendaal, B., and Campolongo, P. (2011). Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences. *Neuroscience* 204, 104-116.
- Azad, S.C., Eder, M., Marsicano, G., Lutz, B., Zieglansberger, W., and Rammes, G. (2003). Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learn Mem* 10, 116-128.
- Azad, S.C., Monory, K., Marsicano, G., Cravatt, B.F., Lutz, B., Zieglansberger, W., and Rammes, G. (2004). Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling. *J Neurosci* 24, 9953-9961.
- Bacon, C., and Rappold, G.A. (2012). The distinct and overlapping phenotypic spectra of FOXP1 and FOXP2 in cognitive disorders. *Hum Genet* 131, 1687-1698.
- Baird, G., Robinson, R.O., Boyd, S., and Charman, T. (2006). Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol* 48, 604-608.
- Ballaban-Gil, K., and Tuchman, R. (2000). Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6, 300-308.
- Banerjee, B.N., Sofia, R.D., Erikson, D., and Ivins, N.J. (1976). Toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) administered subcutaneously for 13 days to female rabbits. *J Toxicol Environ Health* 1, 769-776.
- Bapat, S., and Galande, S. (2005). Association by guilt: identification of DLX5 as a target for MeCP2 provides a molecular link between genomic imprinting and Rett syndrome. *Bioessays* 27, 676-680.
- Beauvais, K., Biraben, A., Seigneuret, E., Saikali, S., and Scarabin, J.M. (2005). Subjective signs in premotor epilepsy: confirmation by stereo-electroencephalography. *Epileptic Disord* 7, 347-354.
- Berg, A.T., and Plioplys, S. (2012). Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav* 23, 193-198.
- Berg, A.T., Plioplys, S., and Tuchman, R. (2011). Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J Child Neurol* 26, 540-547.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., de Oliveira, D.C., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schroder, N., Nardi, A.E., et al. (2011a). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219-1226.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Zuardi, A.W., and Crippa, J.A. (2011b). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 6, 237-249.
- Betancur, C. (2010). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res* 1380, 42-77.
- Blair, R.E., Deshpande, L.S., Sombati, S., Elphick, M.R., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2009). Prolonged exposure to WIN55,212-2 causes downregulation of the CB1 receptor and the development of tolerance to its anticonvulsant effects in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neuropharmacology* 57, 208-218.
- Blair, R.E., Deshpande, L.S., Sombati, S., Falenski, K.W., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2006). Activation of the cannabinoid type-1 receptor mediates the anticonvulsant properties of cannabinoids in the hippocampal neuronal culture models of acquired epilepsy and status epilepticus. *J Pharmacol Exp Ther* 317, 1072-1078.
- Bojnik, E., Turunc, E., Armagan, G., Kanit, L., Benyhe, S., Yalcin, A., and Borsodi, A. (2011). Changes in the cannabinoid (CB1) receptor expression level and G-protein activation in kainic acid induced seizures. *Epilepsy Res* 99, 64-68.
- Bolton, P.F., Carcani-Rathwell, I., Hutton, J., Goode, S., Howlin, P., and Rutter, M. (2011). Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry* 198, 289-294.
- Bowles, N.P., Hill, M.N., Bhagat, S.M., Karatsoreos, I.N., Hillard, C.J., and McEwen, B.S. (2011). Chronic, noninvasive glucocorticoid administration suppresses limbic endocannabinoid signaling in mice. *Neuroscience* 204, 83-89.
- Braida, D., Pegorini, S., Arcidiacono, M.V., Consalez, G.G., Croci, L., and Sala, M. (2003). Post-ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. *Neurosci Lett* 346, 61-64.
- Brooks-Kayal, A. (2010). Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev* 32, 731-738.
- Busquets-Garcia, A., Gomis-Gonzalez, M., Guegan, T., Agustin-Pavon, C., Pastor, A., Mato, S., Perez-Samartin, A., Matute, C., de la Torre, R., Dierssen, M., et al. (2013). Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nat Med* 19, 603-607.
- Buxbaum, J.D. (2009). Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 11, 35-43.
- Cakil, D., Yildirim, M., Ayyildiz, M., and Agar, E. (2010). The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res* 93, 128-137.
- Campolongo, P., Roozendaal, B., Trezza, V., Hauer, D., Schelling, G., McGaugh, J.L., and Cuomo, V. (2009). Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 4888-4893.
- Campos, A.C., and Guimaraes, F.S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 199, 223-230.

- Campos, A.C., Moreira, F.A., Gomes, F.V., Del Bel, E.A., and Guimaraes, F.S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367, 3364-3378.
- Carlini, E.A. (2004). The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. *Toxicol* 44, 461-467.
- Carlini, E.A., and Cunha, J.M. (1981). Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 21, 417S-427S.
- Carmant, L., Carrazana, E., Kramer, U., Helmers, S.L., Holmes, G.L., Black, P.M., and Mikati, M.A. (1996). Pharyngeal dysesthesia as an aura in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 37, 911-913.
- Carod, F.J., Prats, J.M., Garaizar, C., and Zuazo, E. (1995). [Clinical-radiological evaluation of infantile autism and epileptic syndromes associated with autism]. *Rev Neurol* 23, 1203-1207.
- Chakrabarti, B., Kent, L., Suckling, J., Bullmore, E., and Baron-Cohen, S. (2006). Variations in the human cannabinoid receptor (CNR1) gene modulate striatal responses to happy faces. *Eur J Neurosci* 23, 1944-1948.
- Chemin, J., Monteil, A., Perez-Reyes, E., Nargeot, J., and Lory, P. (2001). Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J* 20, 7033-7040.
- Chez, M.G., Chang, M., Krasne, V., Coughlan, C., Kominsky, M., and Schwartz, A. (2006). Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 8, 267-271.
- Chu, C.C., Huang, C.C., Fang, W., Chu, N.S., Pang, C.Y., and Wei, Y.H. (1997). Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 37, 110-115.
- Cilio, M.R., Thiele, E.A., and Devinsky, O. (2014). The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*.
- Citraro, R., Russo, E., Ngomba, R.T., Nicoletti, F., Scicchitano, F., Whalley, B.J., Calignano, A., and De Sarro, G. (2013). CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res* 106, 74-82.
- Citraro, R., Russo, E., Scicchitano, F., van Rijn, C.M., Cosco, D., Avagliano, C., Russo, R., D'Agostino, G., Petrosino, S., Guida, F., et al. (2012). Antiepileptic action of N-palmitoylethanolamine through CB1 and PPAR-alpha receptor activation in a genetic model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 69, 115-126.
- Coddington, E., Lewis, C., Rose, J.D., and Moore, F.L. (2007). Endocannabinoids mediate the effects of acute stress and corticosterone on sex behavior. *Endocrinology* 148, 493-500.
- Coiret, G., Ster, J., Grewe, B., Wendling, F., Helmchen, F., Gerber, U., and Benquet, P. (2012). Neuron to astrocyte communication via cannabinoid receptors is necessary for sustained epileptiform activity in rat hippocampus. *PLoS One* 7, e37320.
- Consroe, P., Martin, P., and Eisenstein, D. (1977). Anticonvulsant drug antagonism of delta9tetrahydrocannabinol-induced seizures in rabbits. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 16, 1-13.
- Consroe, P.J., B.; Laird, H. and Reinking, J. (1976). Anticonvulsant-convisant effects of delta-9- tetrahydrocannabinol. In the therapeutic potential of marijuana, S.a.S. Cohen, R, ed. (New York, Plenum), p. 363.
- Costa, B., Giagnoni, G., Franke, C., Trovato, A.E., and Colleoni, M. (2004). Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol* 143, 247-250.
- Court, W.E. (1985). A history of herbal medicine. *Pharm Hist (Lond)* 15, 6-8.
- Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F.L., Martin-Santos, R., Simoes, M.V., Bhattacharyya, S., Fuszar-Poli, P., Atakan, Z., et al. (2010). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 25, 121-130.
- Crowe, M.S., Nass, S.R., Gabella, K.M., and Kinsey, S.G. (2014). The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain Behav Immun*.
- Cunha, J.M., Carlini, E.A., Pereira, A.E., Ramos, O.L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W.L., Lander, N., and Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 21, 175-185.
- Daisy, S., Mohammad, Q.D., Alam, B., Hoque, A., Haque, B., Rahman, K.M., and Khan, S.U. (2010). Epilepsy and abnormal electroencephalogram in children with autism spectrum disorder. *Mymensingh Med J* 19, 264-266.
- Dalterio, S.L., and deRoos, D.G. (1986). Maternal cannabinoid exposure. Effects on spermatogenesis in male offspring. *Int J Androl* 9, 250-258.
- Depienne, C., Trouillard, O., Saint-Martin, C., Gourfinkel-An, I., Bouteiller, D., Carpentier, W., Keren, B., Abert, B., Gautier, A., Baulac, S., et al. (2009). Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 46, 183-191.
- Deshpande, L.S., and DeLorenzo, R.J. (2010). Acetaminophen inhibits status epilepticus in cultured hippocampal neurons. *Neuroreport* 22, 15-18.
- Deshpande, L.S., Sombati, S., Blair, R.E., Carter, D.S., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2007). Cannabinoid CB1 receptor antagonists cause status epilepticus-like activity in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neurosci Lett* 411, 11-16.
- Devinsky, O., Cilio, M.R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W.G., et al. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*.
- Di, S., Boudaba, C., Popescu, I.R., Weng, F.J., Harris, C., Marcheselli, V.L., Bazan, N.G., and Tasker, J.G. (2005). Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *J Physiol* 569, 751-760.
- Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K.C., and Tasker, J.G. (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci* 23, 4850-4857.
- Dubreucq, S., Kambire, S., Conforzi, M., Metna-Laurent, M., Cannich, A., Soria-Gomez, E., Richard, E., Marsicano, G., and Chaouloff, F. (2011). Cannabinoid type 1 receptors located on single-minded 1-expressing neurons control emotional behaviors. *Neuroscience* 204, 230-244.
- Duffy, F.H., and Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med* 10, 64.
- Duffy, F.H., Eksioglu, Y.Z., Rotenberg, A., Madsen, J.R., Shankardass, A., and Als, H. (2013a). The frequency modulated auditory evoked response (FMAER), a technical advance for study of childhood language disorders: cortical source localization and selected case studies. *BMC Neurol* 13, 12.
- Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., and Als, H. (2013b). The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study. *BMC Med* 11, 175.
- Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., Eksioglu, Y.Z., Coulter, D., Rotenberg, A., and Als, H. (2014). Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol* 14, 70.
- Elia, M., Musumeci, S.A., Ferri, R., and Bergonzi, P. (1995). Clinical and neurophysiological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am J Ment Retard* 100, 6-16.
- Erickson, J.C., Clapp, L.E., Ford, G., and Jabbari, B. (2006). Somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 47, 202-206.

- Falenski, K.W., Blair, R.E., Sim-Selley, L.J., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2007). Status epilepticus causes a long-lasting redistribution of hippocampal cannabinoid type 1 receptor expression and function in the rat pilocarpine model of acquired epilepsy. *Neuroscience* 146, 1232-1244.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-472.
- Fleischmann, A.F., C. (2012). *Carly's Voice - Breaking Through Autism*, 1 edn (New York - NY, Touchstone).
- Foldy, C., Malenka, R.C., and Sudhof, T.C. (2013). Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly disrupt tonic endocannabinoid signaling. *Neuron* 78, 498-509.
- Gabis, L., Pomeroy, J., and Andriola, M.R. (2005). Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 7, 652-656.
- Ghiasvand, M., Rezayof, A., Zarrindast, M.R., and Ahmadi, S. (2011). Activation of cannabinoid CB1 receptors in the central amygdala impairs inhibitory avoidance memory consolidation via NMDA receptors. *Neurobiol Learn Mem* 96, 333-338.
- Giuffrida, A., and Piomelli, D. (2000). The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Phys Lipids* 108, 151-158.
- Giuffrida, A., Rodriguez de Fonseca, F., Nava, F., Loubet-Lescoulie, P., and Piomelli, D. (2000). Elevated circulating levels of anandamide after administration of the transport inhibitor, AM404. *Eur J Pharmacol* 408, 161-168.
- Golla, S., and Sweeney, J.A. (2014). Corticosteroid therapy in regressive autism: Preliminary findings from a retrospective study. *BMC Med* 12, 79.
- Gunduz-Cinar, O., MacPherson, K.P., Cinar, R., Gamble-George, J., Sugden, K., Williams, B., Godlewski, G., Ramikie, T.S., Gorka, A.X., Alapafuja, S.O., et al. (2012). Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. *Mol Psychiatry* 18, 813-823.
- Haller, J., Varga, B., Ledent, C., Barna, I., and Freund, T.F. (2004). Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *Eur J Neurosci* 19, 1906-1912.
- Hess, C.W. (1989). [Non-epileptic impaired consciousness in neurologic diseases]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 78, 808-811.
- Hessel, E.V., van Lith, H.A., Wolterink-Donselaar, I.G., de Wit, M., Hendrickx, D.A., Kas, M.J., and de Graan, P.N. (2012). Mapping an X-linked locus that influences heat-induced febrile seizures in mice. *Epilepsia* 53, 1399-1410.
- Hill, M.N., and Gorzalka, B.B. (2009). The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8, 451-458.
- Hill, M.N., Ho, W.S., Meier, S.E., Gorzalka, B.B., and Hillard, C.J. (2005). Chronic corticosterone treatment increases the endocannabinoid 2-arachidonylethanolamide in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 528, 99-102.
- Hill, M.N., Karatsoreos, I.N., Hillard, C.J., and McEwen, B.S. (2010). Rapid elevations in limbic endocannabinoid content by glucocorticoid hormones in vivo. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1333-1338.
- Hill, M.N., McLaughlin, R.J., Pan, B., Fitzgerald, M.L., Roberts, C.J., Lee, T.T., Karatsoreos, I.N., Mackie, K., Vau, V., Pickel, V.M., et al. (2011). Recruitment of prefrontal cortical endocannabinoid signaling by glucocorticoids contributes to termination of the stress response. *J Neurosci* 31, 10506-10515.
- Hill, T.D., Cascio, M.G., Romano, B., Duncan, M., Pertwee, R.G., Williams, C.M., Whalley, B.J., and Hill, A.J. (2013). Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 170, 679-692.
- Hillard, C.J. (2000). Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonyl ethanolamide and 2-arachidonylethanolamide. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 61, 3-18.
- Hogestatt, E.D., Jonsson, B.A., Ermund, A., Andersson, D.A., Bjork, H., Alexander, J.P., Cravatt, B.F., Basbaum, A.I., and Zygmunt, P.M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280, 31405-31412.
- Hughes, J.R., and Melyn, M. (2005). EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 36, 15-20.
- Jaeger, W., Benet, L.Z., and Bornheim, L.M. (1996). Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica* 26, 275-284.
- Jung, K.M., Sepers, M., Henstridge, C.M., Lassalle, O., Neuhofer, D., Martin, H., Ginger, M., Frick, A., DiPatrizio, N.V., Mackie, K., et al. (2012). Uncoupling of the endocannabinoid signalling complex in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Commun* 3, 1080.
- Kagan-Kushnir, T., Roberts, S.W., and Snead, O.C., 3rd (2005). Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 20, 197-206.
- Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag* 6, 80-91.
- Karler, R., and Turkkanis, S.A. (1978). Cannabis and epilepsy. *Adv Biosci* 22-23, 619-641.
- Katona, I., and Freund, T.F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 35, 529-558.
- Kerr, D.M., Downey, L., Conboy, M., Finn, D.P., and Roche, M. (2013). Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism. *Behav Brain Res* 249, 124-132.
- Korff, C.M., and Scheffer, I.E. (2013). Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution. *Curr Opin Neurol* 26, 163-167.
- Kow, R.L., Jiang, K., Naydenov, A.V., Le, J.H., Stella, N., and Nathanson, N.M. (2014). Modulation of pilocarpine-induced seizures by cannabinoid receptor 1. *PLoS One* 9, e95922.
- Kozan, R., Ayyildiz, M., and Agar, E. (2009). The effects of intracerebroventricular AM-251, a CB1-receptor antagonist, and ACEA, a CB1-receptor agonist, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia* 50, 1760-1767.
- Kulisch, C., and Albrecht, D. (2012). Effects of single swim stress on changes in TRPV1-mediated plasticity in the amygdala. *Behav Brain Res* 236, 344-349.
- Lara-Celador, I., Castro-Ortega, L., Alvarez, A., Goni-de-Cerio, F., Lacalle, J., and Hilario, E. (2012). Endocannabinoids reduce cerebral damage after hypoxic-ischemic injury in perinatal rats. *Brain Res* 1474, 91-99.
- Larsson, P.G., Bakke, K.A., Bjornaes, H., Heminghyt, E., Rytter, E., Brager-Larsen, L., and Eriksson, A.S. (2012). The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep--a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Epilepsy Behav* 24, 44-48.
- Lavolette, S.R., and Grace, A.A. (2006). Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs. *J Neurosci* 26, 6458-6468.
- Lesca, G., Rudolf, G., Labalme, A., Hirsch, E., Arzimanoglou, A., Genton, P., Motte, J., de Saint Martin, A., Valenti, M.P., Boulay, C., et al. (2012). Epileptic encephalopathies of the Landau-

- Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 53, 1526-1538.
- Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkotter, J., Hellmich, M., and Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2, e94.
- Li, B.M., Liu, X.R., Yi, Y.H., Deng, Y.H., Su, T., Zou, X., and Liao, W.P. (2011). Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* 21, 291-295.
- Lightbody, A.A., and Reiss, A.L. (2009). Gene, brain, and behavior relationships in fragile X syndrome: evidence from neuroimaging studies. *Dev Disabil Res Rev* 15, 343-352.
- Lin, H.C., Mao, S.C., Su, C.L., and Gean, P.W. (2009). The role of prefrontal cortex CB1 receptors in the modulation of fear memory. *Cereb Cortex* 19, 165-175.
- Lorenz, R. (2004). On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuro Endocrinol Lett* 25, 40-44.
- Lory, P., and Chemin, J. (2007). Towards the discovery of novel T-type calcium channel blockers. *Expert Opin Ther Targets* 11, 717-722.
- Luders, H.O., Amina, S., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bermeo-Ovalle, A., Devereaux, M., Diehl, B., Edwards, J., Baca-Vaca, G.F., Hamer, H., et al. (2012). Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 53, 405-411.
- Lutz, B. (2004). On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol* 68, 1691-1698.
- Maa, E., and Figi, P. (2014). The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*.
- Mader, E.C., Jr., Villemarette-Pittman, N.R., Kashirny, S.V., Santana-Gould, L., and Olejniczak, P.W. (2012). Typical Spike-and-Wave Activity in Hypoxic-Ischemic Brain Injury and its Implications for Classifying Nonconvulsive Status Epilepticus. *Clin Med Insights Case Rep* 5, 99-106.
- Malcher-Lopes, R., and Buzzi, M. (2009). Glucocorticoid-regulated crosstalk between arachidonic acid and endocannabinoid biochemical pathways coordinates cognitive-, neuroimmune-, and energy homeostasis-related adaptations to stress. *Vitam Horm* 81, 263-313.
- Malcher-Lopes, R., Di, S., Marcheselli, V.S., Weng, F.J., Stuart, C.T., Bazan, N.G., and Tasker, J.G. (2006). Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *J Neurosci* 26, 6643-6650.
- Malcher-Lopes, R., Franco, A., and Tasker, J.G. (2008). Glucocorticoids shift arachidonic acid metabolism toward endocannabinoid synthesis: a non-genomic anti-inflammatory switch. *Eur J Pharmacol* 583, 322-339.
- Malcher-Lopes, R., and Ribeiro, S. (2007). Maconha, cérebro e Saúde (Rio de Janeiro - RJ, Vieira & Lent).
- Mantovani, J.F. (2000). Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Dev Med Child Neurol* 42, 349-353.
- Marco, E.M., and Laviola, G. (2011). The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. *J Psychopharmacol* 26, 150-163.
- Marco, E.M., and Viveros, M.P. (2009). The critical role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis: avoiding excess and deficiencies. *Mini Rev Med Chem* 9, 1407-1415.
- Mari, F., Azimonti, S., Bertani, I., Bolognese, F., Colombo, E., Caselli, R., Scala, E., Longo, I., Grosso, S., Pescucci, C., et al. (2005). CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 14, 1935-1946.
- Markram, H., Rinaldi, T., and Markram, K. (2007). The intense world syndrome--an alternative hypothesis for autism. *Front Neurosci* 1, 77-96.
- Markram, K., Rinaldi, T., La Mendola, D., Sandi, C., and Markram, H. (2008). Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology* 33, 901-912.
- Marsicano, G., and Lafenetre, P. (2009). Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Curr Top Behav Neurosci* 1, 201-230.
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglansberger, W., et al. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418, 530-534.
- Mechoulam, R., Spatz, M., and Shohami, E. (2002). Endocannabinoids and neuroprotection. *Sci STKE* 2002, re5.
- Millichap, J.J., Koh, S., Laux, L.C., and Nordli, D.R., Jr. (2009). Child Neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis. *Neurology* 73, e59-62.
- Money, M. (2000). Shamanism and complementary therapy. *Complement Ther Nurs Midwifery* 6, 207-212.
- Monory, K., Massa, E., Egertova, M., Eder, M., Blaudzun, H., Westenbroek, R., Kelsch, W., Jacob, W., Marsch, R., Ekker, M., et al. (2006). The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron* 51, 455-466.
- Morena, M., and Campolongo, P. (2014). The endocannabinoid system: An emotional buffer in the modulation of memory function. *Neurobiol Learn Mem* 112C, 30-43.
- Munoz-Yunta, J.A., Palau-Baduell, M., Salvado-Salvado, B., Valls-Santassusana, A., Rosendo-Moreno, N., Clófent-Torrento, M., and Machado, F. (2008). [Autism, epilepsy and genetics]. *Rev Neurol* 46 Suppl 1, S71-77.
- Murillo-Rodríguez, E., Poot-Ake, A., Arias-Carrion, O., Pacheco-Pantoja, E., Fuente-Ortegon Ade, L., and Arankowsky-Sandoval, G. (2011). The emerging role of the endocannabinoid system in the sleep-wake cycle modulation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 11, 189-196.
- Naderi, N., Ahmad-Molaei, L., Mazar-Atabaki, A., Ronaghi, A., Shirazizand, Z., Motiei-Langroudi, S.M., and Eshlahkar, S. (2011). L-type calcium channel mediates anticonvulsant effect of cannabinoids in acute and chronic murine models of seizure. *Neurochem Res* 37, 279-287.
- Naderi, N., Aziz Ahari, F., Shafaghi, B., Najarkolaei, A.H., and Motamedi, F. (2008). Evaluation of interactions between cannabinoid compounds and diazepam in electroshock-induced seizure model in mice. *J Neural Transm* 115, 1501-1511.
- Namazi, S., Borhani-Haghighi, A., and Karimzadeh, I. (2011). Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran. *Clin Neuropharmacol* 34, 79-83.
- Ottani, A., Leone, S., Sandrini, M., Ferrari, A., and Bertolini, A. (2006). The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 531, 280-281.
- Palkovits, M., Harvey-White, J., Liu, J., Kovacs, Z.S., Bobest, M., Lovas, G., Bago, A.G., and Kunos, G. (2008). Regional distribution and effects of postmortal delay on endocannabinoid content of the human brain. *Neuroscience* 152, 1032-1039.
- Panikashvili, D., Simeonidou, C., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Breuer, A., Mechoulam, R., and Shohami, E. (2001). An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 413, 527-531.
- Parolaro, D., Realini, N., Viganò, D., Guidali, C., and Rubino, T. (2010). The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Exp Neurol* 224, 3-14.
- Pelliccia, A.G., G.; Romano, A.; Crocchiolo, P. (2005). Treatment with cbd in oily solution of drug-resistant. Paediatric epilepsies. In International Association for Cannabis as Medicine 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine (Leiden, The

- Netherlands, International Association for Cannabis as Medicine), pp. 14.
- Penagarikano, O., Mulle, J.G., and Warren, S.T. (2007). The pathophysiology of fragile x syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8, 109-129.
- Perez-Reyes, M., and Wingfield, M. (1974). Letter: Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity. *JAMA* 230, 1635.
- Pertwee, R. (2005a). Cannabidiol as a potential medicine. In *Cannabinoids as Therapeutics*, R. Mechoulam, ed. (Basel - Boston - Berlin, Die Deutsche Bibliothek), pp. 47-66.
- Pertwee, R.G. (2005b). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*, 1-51.
- Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 153, 199-215.
- Pfeiffer, B.E., and Huber, K.M. (2009). The state of synapses in fragile X syndrome. *Neuroscientist* 15, 549-567.
- Polsek, D., Jagatic, T., Cepanec, M., Hof, P.R., and Simic, G. (2011). Recent Developments in Neuropathology of Autism Spectrum Disorders. *Transl Neurosci* 2, 256-264.
- Porter, B.E., and Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 29, 574-577.
- Puente, N., Cui, Y., Lassalle, O., Lafourcade, M., Georges, F., Venance, L., Grandes, P., and Manzoni, O.J. (2011). Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. *Nat Neurosci* 14, 1542-1547.
- Qin, N., Neep, M.P., Liu, Y., Hutchinson, T.L., Lubin, M.L., and Flores, C.M. (2008). TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 28, 6231-6238.
- Ramanathan, S., Woodroffe, A., Flodman, P.L., Mays, L.Z., Hanouni, M., Modahl, C.B., Steinberg-Epstein, R., Bocian, M.E., Spence, M.A., and Smith, M. (2004). A case of autism with an interstitial deletion on 4q leading to hemizyosity for genes encoding for glutamine and glycine neurotransmitter receptor sub-units (AMPA 2, GLRA3, GLRB) and neuropeptide receptors NPY1R, NPY5R. *BMC Med Genet* 5, 10.
- Ribeiro, A., Ferraz-de-Paula, V., Pinheiro, M.L., Vitoretti, L.B., Mariano-Souza, D.P., Quinteiro-Filho, W.M., Akamine, A.T., Almeida, V.I., Quevedo, J., Dal-Pizzol, F., et al. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol* 678, 78-85.
- Ridaura-Ruiz, L., Quinteros-Borgarello, M., Berini-Aytes, L., and Gay-Escoda, C. (2009). Fragile X-syndrome: literature review and report of two cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14, e434-439.
- Rinaldi, T., Perrodin, C., and Markram, H. (2008). Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic Acid animal model of autism. *Front Neural Circuits* 2, 4.
- Robson, P. (2005). Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Handb Exp Pharmacol*, 719-756.
- Roche, M., Johnston, P., Mhuircheartaigh, O.N., O'Langlo, W.M., Mackie, K., and Finn, D.P. (2009). Effects of intra-basolateral amygdala administration of rimonabant on nociceptive behaviour and neuronal activity in the presence or absence of contextual fear. *Eur J Pain* 14, 487-495.
- Ross, H.R., Napier, I., and Connor, M. (2008). Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem* 283, 16124-16134.
- Rossi, L.N., Mumenthaler, M., and Vassella, F. (1980). Complicated migraine (migraine accompagnée) in children. Clinical characteristics and course in 40 personal cases. *Neuropadiatrie* 11, 27-35.
- Salanova, V., Andermann, F., Rasmussen, T., Olivier, A., and Quesney, L.F. (1995). Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 118 (Pt 3), 607-627.
- Schaefer, G.B., and Mendelsohn, N.J. (2008). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med* 10, 301-305.
- Scheffer, I.E., Wallace, R., Mulley, J.C., and Berkovic, S.F. (2001). Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 23, 732-735.
- Schier, A.R., Ribeiro, N.P., Silva, A.C., Hallak, J.E., Crippa, J.A., Nardi, A.E., and Zuardi, A.W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Rev Bras Psiquiatr* 34 Suppl 1, S104-110.
- Schmid, P.C., Krebsbach, R.J., Perry, S.R., Dettmer, T.M., Maasson, J.L., and Schmid, H.H. (1995). Occurrence and postmortem generation of anandamide and other long-chain N-acyl ethanolamines in mammalian brain. *FEBS Lett* 375, 117-120.
- Schubart, C.D., Sommer, I.E., van Gastel, W.A., Goetgebuuer, R.L., Kahn, R.S., and Boks, M.P. (2011). Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 130, 216-221.
- Selmer, K.K., Lund, C., Brandal, K., Undlien, D.E., and Brodtkorb, E. (2009). SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Behav* 16, 555-557.
- Sharir, H., and Abood, M.E. (2010). Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacol Ther* 126, 301-313.
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M.R., Noroozian, M., and Mohammadi, M. (2010). Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst* 36, 957-963.
- Shenoy, S., Arnold, S., and Chatila, T. (2000). Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Pediatr* 136, 682-687.
- Sherr, E.H. (2003). The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 15, 567-571.
- Shi, X., Yasumoto, S., Kurahashi, H., Nakagawa, E., Fukasawa, T., Uchiya, S., and Hirose, S. (2012). Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain Dev* 34, 541-545.
- Shorvon, S., and Walker, M. (2005). Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 9, 73-79.
- Silva, G.T., Le Be, J.V., Riachi, I., Rinaldi, T., Markram, K., and Markram, H. (2009). Enhanced long-term microcircuit plasticity in the valproic Acid animal model of autism. *Front Synaptic Neurosci* 1, 1.
- Sinclair, D.B., and Snyder, T.J. (2005). Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 32, 300-306.
- Sofia, R.D., Solomon, T.A., and Barry, H., 3rd (1976). Anticonvulsant activity of delta9-tetrahydrocannabinol compared with three other drugs. *Eur J Pharmacol* 35, 7-16.
- Stefanatos, G.A., Grover, W., and Geller, E. (1995). Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34, 1107-1111.
- Stefanatos, G.A., Kinsbourne, M., and Wasserstein, J. (2002). Acquired epileptiform aphasia: a dimensional view of Landau-Kleffner syndrome and the relation to regressive autistic spectrum disorders. *Child Neuropsychol* 8, 195-228.
- Stowkowy, J., and Addington, J. (2013). Predictors of a clinical high risk status among individuals with a family history of psychosis. *Schizophr Res* 147, 281-286.
- Sun, H., Zhang, Y., Liu, X., Ma, X., Yang, Z., Qin, J., Jiang, Y., Qi, Y., and

- Wu, X. (2010). Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome. *J Hum Genet* 55, 421-427.
- Tan, H., Lauzon, N.M., Bishop, S.F., Bechard, M.A., and Laviolette, S.R. (2009). Integrated cannabinoid CB1 receptor transmission within the amygdala-prefrontal cortical pathway modulates neuronal plasticity and emotional memory encoding. *Cereb Cortex* 20, 1486-1496.
- Tan, H., Lauzon, N.M., Bishop, S.F., Chi, N., Bechard, M., and Laviolette, S.R. (2011). Cannabinoid transmission in the basolateral amygdala modulates fear memory formation via functional inputs to the prelimbic cortex. *J Neurosci* 31, 5300-5312.
- Tasker, J.G., Di, S., and Malcher-Lopes, R. (2005). Rapid central corticosteroid effects: evidence for membrane glucocorticoid receptors in the brain. *Integr Comp Biol* 45, 665-671.
- Tasker, J.G., Di, S., and Malcher-Lopes, R. (2006). Mini-review: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 147, 5549-5556.
- Telegina, A.A. (1981). [Pseudo-sensations in seizures as a symptom of subcortical epilepsy]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 81, 831-835.
- Thomas, A., Baillie, G.L., Phillips, A.M., Razdan, R.K., Ross, R.A., and Pertwee, R.G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 150, 613-623.
- Trezza, V., Damsteegt, R., Manduca, A., Petrosino, S., Van Kerkhof, L.W., Pasterkamp, R.J., Zhou, Y., Campolongo, P., Cuomo, V., Di Marzo, V., et al. (2012). Endocannabinoids in amygdala and nucleus accumbens mediate social play reward in adolescent rats. *J Neurosci* 32, 14899-14908.
- Tsiouris, J.A., and Brown, W.T. (2004). Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 18, 687-703.
- Tsuru, T., Mori, M., Mizuguchi, M., and Momoi, M.Y. (2000). Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 22, 145-147.
- Tuchman, R., Cuccaro, M., and Alessandri, M. (2010). Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain Dev* 32, 709-718.
- Turkanis, S.A., and Karler, R. (1981). Electrophysiologic properties of the cannabinoids. *J Clin Pharmacol* 21, 449S-463S.
- Twardowschy, A., Castiblanco-Urbina, M.A., Uribe-Marino, A., Biagioni, A.F., Salgado-Rohner, C.J., Crippa, J.A., and Coimbra, N.C. (2013). The role of 5-HT1A receptors in the anti-aversive effects of cannabidiol on panic attack-like behaviors evoked in the presence of the wild snake *Epicrates cenchria crassus* (Reptilia, Boidae). *J Psychopharmacol* 27, 1149-1159.
- Umathe, S.N., Manna, S.S., Utturwar, K.S., and Jain, N.S. (2009). Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 1191-1199.
- Uribe-Marino, A., Francisco, A., Castiblanco-Urbina, M.A., Twardowschy, A., Salgado-Rohner, C.J., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., and Coimbra, N.C. (2011). Anti-aversive effects of cannabidiol on innate fear-induced behaviors evoked by an ethological model of panic attacks based on a prey vs the wild snake *Epicrates cenchria crassus* confrontation paradigm. *Neuropsychopharmacology* 37, 412-421.
- US-National-Toxicology-Program (1996). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 446, 1-317.
- Verbeek, N.E., van Kempen, M., Gunning, W.B., Renier, W.O., Westland, B., Lindhout, D., and Brilstra, E.H. (2011). Adults with a history of possible Dravet syndrome: an illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. *Epilepsia* 52, e23-25.
- Wachtel-Galor, S., and Benzie, I.F.F. (2012). Herbal Medicine: An Introduction to Its History, Usage, Regulation, Current Trends, and Research Needs.
- Wallace, M.J., Blair, R.E., Falenski, K.W., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2003). The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 307, 129-137.
- Wang, J., Shen, R.Y., and Haj-Dahmane, S. (2012). Endocannabinoids mediate the glucocorticoid-induced inhibition of excitatory synaptic transmission to dorsal raphe serotonin neurons. *J Physiol* 590, 5795-5808.
- Wang, M., Hill, M.N., Zhang, L., Gorzalka, B.B., Hillard, C.J., and Alger, B.E. (2011). Acute restraint stress enhances hippocampal endocannabinoid function via glucocorticoid receptor activation. *J Psychopharmacol* 26, 56-70.
- Wassink, T.H., Piven, J., Vieland, V.J., Huang, J., Swiderski, R.E., Pietila, J., Braun, T., Beck, G., Folstein, S.E., Haines, J.L., et al. (2001). Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 105, 406-413.
- Whitebread, R.J.B.a.C.H. (1970). The Forbidden Fruit and the Tree of Knowledge: An Inquiry into the Legal History of American Marijuana Prohibition. *Virginia Law Review* 56.
- Wuerfel, E., Bien, C.G., Vincent, A., Woodhall, M., and Brockmann, K. (2014). Glycine receptor antibodies in a boy with focal epilepsy and episodic behavioral disorder. *J Neurol Sci* 343, 180-182.
- Xiong, W., Cui, T., Cheng, K., Yang, F., Chen, S.R., Willenbring, D., Guan, Y., Pan, H.L., Ren, K., Xu, Y., et al. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting alpha3 glycine receptors. *J Exp Med* 209, 1121-1134.
- Zarrindast, M.R., Ghiasvand, M., Rezayof, A., and Ahmadi, S. (2012). The amnesic effect of intra-central amygdala administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist, WIN55,212-2, is mediated by a beta-1 noradrenergic system in rat. *Neuroscience* 212, 77-85.
- Zarrindast, M.R., Mahboobi, S., Sadat-Shirazi, M.S., and Ahmadi, S. (2010). Anxiolytic-like effect induced by the cannabinoid CB1 receptor agonist, arachydonilcyclopropylamide (ACPA), in the rat amygdala is mediated through the D1 and D2 dopaminergic systems. *J Psychopharmacol* 25, 131-140.
- Zhao, P., and Abood, M.E. (2012). GPR55 and GPR35 and their relationship to cannabinoid and lysophospholipid receptors. *Life Sci* 92, 453-457.