

UNIVERSIDADE VILA VELHA
CURSO DE FISIOTERAPIA

JOÃO PEDRO COSTA CÂMARA

**EFEITOS ANTIOXIDANTES DO CANABIDIOL EM MODELO EXPERIMENTAL
DE CRISE CONVULSIVA**

VILA VELHA

2025

JOÃO PEDRO COSTA CÂMARA

**EFEITOS ANTIOXIDANTES DO CANABIDIOL EM MODELO EXPERIMENTAL
DE CRISE CONVULSIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Fisioterapia da Universidade Vila
Velha, como requisito parcial para a obtenção
de título de bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Bianca Prandi
Campagnaro.

VILA VELHA

2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, sou grato à minha família, que, mesmo distante geograficamente, esteve sempre presente com apoio e carinho. O incentivo de cada um de vocês foi fundamental para essa conquista. Mesmo longe, sentir o amor e a torcida de vocês fez toda a diferença.

Agradeço a Dra. Bianca Prandi Campagnaro, por me aceitar como seu aluno de iniciação científica e todo o incentivo acadêmico desde o início da graduação. Obrigado pelo encorajamento, disponibilidade e orientação constante.

À Ma. Eduarda de Souza Belisário, por todo o suporte, disposição, parceria acadêmica e profissional, acolhimento, amizade, pré-disposição, aconselhamento, ensinamentos e discussões sobre a relação entre Fisioterapia e as Ciências Farmacêuticas.

À Ma. Amanda Christina Gonçalves do Carmo Gouveia, por todo companheirismo, disposição, ensinamento e discussões sobre a fisiologia e a farmacologia em campos biomecânicos.

Aos professores Dr. Thiago de Melo Costa Pereira, Dra. Larissa Zambom Côco e Dra. Rafaela Aires, por todo conhecimento compartilhado e disposição à ciência, sempre correlacionando a pesquisa ao curso de graduação de cada aluno da iniciação científica.

Agradeço aos companheiros de iniciação científica, em especial Homero Valani, Alice Bis, Vitória Oliveira, Rebeka Moraes e Ana Pignaton por toda colaboração científica e amizade.

Ao Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Translacional por todo suporte e conhecimento fornecido.

Ao Colegiado do curso de Fisioterapia da Universidade Vila Velha (UVV), pela dedicação, empenho e comprometimento com a formação acadêmica e profissional de seus alunos. Cada decisão, orientação e suporte oferecido ao longo da minha trajetória contribuíram significativamente para o meu desenvolvimento e para a realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Vila Velha (PPGCF-UVV), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), pelo suporte e fomento de estudos.

A banca examinadora, composta pela Dra. Bianca Prandi Campagnaro, Ma. Eduarda de Souza Belisário e Ma. Amanda Christina Gonçalves do Carmo Gouveia, por todas as sugestões e críticas construtivas. Grato!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Epilepsia	10
1.2 Epileptogênese	12
1.3 Farmacologia	13
1.4 Canabidiol.....	14
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo geral	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1 Animais.....	17
4.2 Desenho experimental.....	17
4.3 Indução das crises convulsivas	17
4.4 Análise comportamental segundo a Escala de Racine Modificada	18
4.5 Isolamento das células cerebrais	18
4.6 Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS).....	19
4.7 Avaliação da apoptose neuronal	19
4.8 Análise estatística.....	19
5. RESULTADOS	20
5.1 Análise do peso corporal	20
5.2 Análise comportamental pela Escala de Racine Modificada.....	20
5.3 Análise do estresse oxidativo e da apoptose neuronal.....	23
6. DISCUSSÃO	24
7. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Análise da média do peso corporal.....	20
Figura 2 - Efeitos do canabidiol em convulsões induzidas por PTZ	22
Figura 3 - Efeitos do canabidiol na taxa de mortalidade.....	23
Figura 4 - Análise do estresse oxidativo por DCF.....	23
Figura 5 - Análise de apoptose celular.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de Racine Modificada	18
---	----

RESUMO

CÂMARA, João Pedro Costa, Graduação em Fisioterapia; Universidade de Vila Velha-ES, junho de 2025. **Efeitos antioxidantes do canabidiol em modelo experimental de crise convulsiva.** Orientadora: Dr^a. Bianca Prandi Campagnaro.

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por descargas neuronais anormais e recorrentes, frequentemente associadas a disfunções sinápticas, estresse oxidativo e neuroinflamação. Diante da resistência terapêutica observada em parte significativa dos pacientes aos fármacos antiepilépticos convencionais, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos antioxidantes e neuroprotetores do canabidiol (CBD) em um modelo experimental de crises convulsivas induzidas por pentilenotetrazol (PTZ). Após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Vila Velha- ES (CEUA UVV: nº 666-2023), vinte camundongos machos da linhagem C57BL/6 foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais: controle (CON, n=8), canabidiol (CBD, n=6) e pentilenotetrazol (PTZ, n=6). O grupo CON não recebeu qualquer tratamento; o grupo CBD foi tratado com canabidiol (10 mg/kg); e o grupo PTZ recebeu solução salina. Os tratamentos foram realizados diariamente por cinco dias consecutivos. No sexto dia, os grupos CBD e PTZ receberam administração de PTZ (60 mg/kg). Após a injeção, os comportamentos foram registrados em vídeo por 30 minutos e analisados posteriormente por meio da Escala de Racine Modificada, considerando os escores comportamentais, o número total de crises, o período de latência e os tipos de crises. Além disso, foram avaliados biomarcadores de estresse oxidativo e de apoptose neuronal. Os resultados demonstraram que o tratamento com canabidiol reduziu significativamente a frequência e gravidade das crises, aumentou o tempo de latência, diminuiu a produção de espécies reativas de oxigênio e a apoptose neuronal. Conclui-se que o canabidiol apresenta potencial terapêutico no tratamento da epilepsia, destacando seus efeitos antioxidantes e neuroprotetores promissores..

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia; Escala de Racine; Estresse oxidativo; Neuroinflamação; Pentilenotetrazol.

ABSTRACT

CÂMARA, João Pedro Costa, Physiotherapy Degree; Vila Velha University-ES, June 2025.

Antioxidant effects of cannabidiol in an experimental model of seizures crisis. Advisor: Dr. Bianca Prandi Campagnaro.

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by abnormal and recurrent neuronal discharges, often associated with synaptic dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation. Given the therapeutic resistance observed in a significant proportion of patients to conventional antiepileptic drugs, this study aimed to evaluate the antioxidant and neuroprotective effects of cannabidiol (CBD) in an experimental model of seizures induced by pentylenetetrazole (PTZ). Following approval by the Animal Ethics Committee of Universidade Vila Velha – ES (CEUA UVV: No. 666-2023), twenty males C57BL/6 mice were randomly assigned to three experimental groups: control (CON, n=8), cannabidiol (CBD, n=6), and pentylenetetrazol (PTZ, n=6). The CON group received no treatment; the CBD group was treated with cannabidiol (10 mg/kg); and the PTZ group received saline solution. Treatments were administered daily for five consecutive days. On the sixth day, both the CBD and PTZ groups received PTZ (60 mg/kg). Following the injection, behaviors were recorded on video for 30 minutes and subsequently analyzed using the Modified Racine Scale, considering behavioral scores, total number of seizures, latency period, and seizure types. In addition, biomarkers of oxidative stress and neuronal apoptosis were evaluated. The results demonstrated that cannabidiol treatment significantly reduced seizure frequency and severity, increased latency time, and decreased reactive oxygen species production and neuronal apoptosis. It is concluded that cannabidiol exhibits potential therapeutic effects in the treatment of epilepsy, highlighting its promising antioxidant and neuroprotective properties.

KEYWORDS: Epilepsy; Racine's scale; Oxidative stress; Neuroinflammation; Pentylenetetrazol.

1. INTRODUÇÃO

A convulsão representa um evento clínico agudo, caracterizado por uma descarga elétrica anormal, excessiva e súbita no cérebro, que pode se manifestar através de sintomas motores, sensitivos, autonômicos ou psíquicos, isoladamente ou em combinação (Fisher et al., 2017). Uma convulsão pode ocorrer de forma isolada, em resposta a fatores agudos, como febre, hipoglicemia, intoxicações ou traumas, sem que isso configure necessariamente epilepsia (Falco-Walter, 2020).

Por sua vez, a epilepsia é uma condição neurológica caracterizada por crises recorrentes pela atividade cerebral anormal, afetando cerca de 100 milhões de pessoas mundialmente (Manreza, 2021; Sen, 2024; Ciltaş, 2022). No Brasil, entre 2020 e 2024, foram registrados quase 300.000 novos casos anuais, segundo o Ministério da Saúde (Araújo et al., 2025).

Na prática clínica, é definida pela ocorrência de ao menos duas crises não provocadas ou reflexas, com intervalo superior a 24 horas, ou uma única crise com risco de recorrência superior a 60% nos 10 anos seguintes (Falco-Water, 2020). Os mecanismos fisiopatológicos são diversos, incluindo alterações nos canais iônicos, desequilíbrios entre as transmissões excitatórias e inibitórias, além de disfunções nos sistemas reguladores do cérebro (Chow et al., 2020). Adicionalmente, fatores como estresse oxidativo, neuroinflamação e apoptose celular contribuem significativamente para a progressão da doença (Shin, 2011; Vezzani, 2011, 2015).

As manifestações clínicas variam desde alterações motoras até sintomas psíquicos e cognitivos, dependendo da área cerebral afetada (Fuentes et al., 2008; Santo, Maineri & Portuguese, 2004). As crises convulsivas recorrentes aumentam os níveis de estresse oxidativo e aceleram a neurodegeneração, levando a déficits cognitivos, transtornos de humor como ansiedade e depressão, além de elevados custos financeiros com o tratamento farmacológico (Goldberg, 2013; Bagheri et al., 2019; Helmstaedter, 2017).

Embora os mecanismos da epileptogênese ainda estejam em investigação, estudos recentes destacam a importância das alterações estruturais cerebrais, da disfunção da Barreira hematoencefálica (BHE), do estresse oxidativo e de alterações nos neurotransmissores (Abdennadher, 2024; Zang, 2024). A permeabilidade aumentada da BHE, induzida por processos inflamatórios e oxidativos, favorece o surgimento de novos focos epilépticos (Kazm et al., 2020). Assim, a manutenção de sua integridade é essencial para a proteção do Sistema Nervoso Central (SNC) contra agentes endógenos e exógenos (Goldim, Della Giustina & Petronilho, 2019).

No tratamento atual, a utilização de fármacos antiepiléticos (FAEs) é a principal estratégia terapêutica, atuando na modulação da excitabilidade neuronal e controle das crises convulsivas (Hakami, 2021). Entretanto, cerca de 40% dos pacientes apresentam resistência farmacológica, mesmo após tentativas com combinações farmacológicas (Löscher et al., 2020). Essa refratariedade reforça a urgência por novas abordagens terapêuticas, como a utilização do canabidiol (CBD), sendo capaz de atuar em múltiplos alvos, reduzir efeitos adversos e oferecer maior eficácia no controle das crises (Janson & Bainbridge, 2021).

Neste contexto, o CBD é um composto não psicoativo da planta *Cannabis sativa*, tem sido investigado por suas propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias (Reddy, 2023; Jitca et al., 2023). Estudos mais recentes também apontam benefícios sistêmicos do CBD, como efeitos positivos sobre o sistema imunológico e gastrointestinal (Mujahid et al., 2025).

1.1 Epilepsia

A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por uma predisposição duradoura do cérebro para gerar crises convulsivas recorrentes, com consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (Symonds, 2021). Estima-se que a prevalência global varie entre 0,5% e 1% da população, afetando indivíduos de todas as idades (Beghi, 2020; Manreza, 2021; Ciltas, 2022; Neha, 2024; Sen, 2024; Jiao, 2025).

Segundo a Classificação da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), as crises epiléticas são divididas em crises focais, que originam-se em uma área específica do cérebro e podem ser com ou sem alteração da consciência; crises generalizadas, que envolvem ambos os hemisférios cerebrais desde o início e incluem crises de ausência, tônico-clônicas, mioclônicas, entre outras; e crises de início desconhecido, quando não é possível determinar o início da crise (Trinka, 2015; Fisher, 2017; Fisher, 2018).

A etiologia da epilepsia é multifatorial, podendo ser classificada em genética, estrutural (Xu, 2024), metabólica (Gowda, 2019) e desconhecida (Shuming, 2023). A forma genética está relacionada a mutações hereditárias ou espontâneas que afetam canais iônicos e neurotransmissores (Xu, 2024). A forma estrutural envolve lesões cerebrais adquiridas, como traumatismos cranioencefálicos, acidentes vasculares cerebrais e tumores (Xu, 2024). As causas metabólicas incluem distúrbios como hipoglicemia e hipocalcemia (Gowda, 2019). Quando a causa não pode ser determinada após investigação adequada, é considerada desconhecida (Shuming, 2023).

No sistema nervoso, essa condição promove um desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios, especialmente envolvendo os neurotransmissores glutamato e GABA, respectivamente, o que leva a uma hiperexcitabilidade neuronal que pode desencadear crises convulsivas (Thijs et al., 2019). Essas descargas podem causar danos estruturais ao tecido cerebral, como neurodegeneração e remodelação sináptica, principalmente em áreas como o hipocampo e o córtex frontotemporal, regiões frequentemente associadas à epilepsia focal (Gleichgerricht et al., 2022). Além disso, a repetição de crises pode induzir alterações na plasticidade neuronal, promovendo circuitos de excitabilidade persistente, que perpetuam o ciclo das crises e potencializam a déficit cognitivo (Thijs et al., 2019).

Além do impacto local no sistema nervoso central, a epilepsia exerce efeitos sistêmicos importantes. Durante as crises, ocorre uma intensa ativação do sistema nervoso autônomo, que pode resultar em alterações cardíacas como taquicardia, arritmias e, em casos extremos, síndrome de morte súbita na epilepsia (SUDEP), cujo mecanismo envolve disfunção autonômica e respiratória (Scorza, 2021). Metabolicamente, as crises elevam o consumo cerebral de oxigênio e glicose, o que pode levar a estados de hipoxia e acidose local, causando estresse oxidativo e inflamação neuroglial, que, se persistentes, comprometem a integridade cerebral a longo prazo (Ryvlin et al., 2021).

Do ponto de vista imunológico, evidências recentes indicam que a epilepsia envolve uma resposta inflamatória crônica no cérebro, com aumento de citocinas pró-inflamatórias, ativação da microglia e aumento da permeabilidade da BHE, fenômenos que não só facilitam a geração de crises, mas também contribuem para a neurodegeneração progressiva e alterações comportamentais (Vezzani et al., 2020). Essa neuroinflamação também está associada a comorbidades frequentes na epilepsia, como depressão e ansiedade, evidenciando uma interação entre sistemas imunológico, neurológico e psicológico (Vezzani et al., 2020; Beghi et al., 2020).

Sistemicamente, a epilepsia pode impactar negativamente o sistema cardiovascular e respiratório, devido às mudanças autonômicas e ao risco aumentado de apneia durante crises tônico-clônicas generalizadas (Scorza, 2021). Indivíduos com epilepsia também apresentam maior incidência de disfunção metabólica, incluindo resistência à insulina e alterações no perfil lipídico, possivelmente associadas ao uso crônico de anticonvulsivantes e ao estilo de vida alterado pela doença (Li et al., 2021). Além disso, reações adversas podem afetar órgãos como fígado e rins, especialmente em regimes polifarmacológicos, aumentando o risco de toxicidade sistêmica (Li, 2021; Ryvlin et al., 2021).

O diagnóstico da epilepsia é essencialmente clínico, baseado na anamnese detalhada e no relato de testemunhas das crises. Exames complementares, como eletroencefalograma (EEG) e neuroimagem (ressonância magnética ou tomografia computadorizada), auxiliam na confirmação e classificação das crises (Stafstrom, 2021; French, 2023; Köken, 2024).

O tratamento da epilepsia visa controlar as crises e minimizar os efeitos adversos, melhorando a qualidade de vida do paciente (Mutanana, 2020). As abordagens incluem o uso de FAEs específicos para o tipo de crise (Giussani, 2025), intervenção cirúrgica em casos refratários onde uma lesão focal pode ser ressecada (Yang, 2025), estimulação do nervo vago ou cerebral profunda para pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico, dieta cetogênica especialmente em crianças com epilepsias refratárias (Camargo, 2024; Suresh, 2024), e o uso do CBD como terapia em casos específicos de epilepsia refratária (Peters, 2023), como presente na síndrome Lennox-Gastaut, na síndrome de Dravet e na síndrome de Rett (Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022; Desnoux et al., 2024).

Por fim, a epilepsia pode acarretar diversos prejuízos à saúde e à qualidade de vida, incluindo morbidade devido a lesões físicas durante as crises e comorbidades psiquiátricas como depressão e ansiedade (Spruill, 2021); mortalidade, com risco aumentado de morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP) (Salanova, 2021); e impacto socioeconômico, como absenteísmo no trabalho ou escola (Scheffer, 2021).

1.2 Epileptogênese

Os processos de epileptogênese envolvem desde o surgimento das alterações patológicas até o desenvolvimento da epilepsia (Vezzani et al., 2022). Com a fisiopatologia não sendo completamente compreendida, há evidências que os distúrbios da BHE (Zabrodskaya et al., 2023) estresse oxidativo (Łukawski & Czuczwar, 2023) e alterações de neurotransmissores (Zaitsev et al., 2021) reduzem a latência de convulsões com danos cerebrais, bem como favorecem o novo desenvolvimento (Zaitsev et al., 2021).

A BHE modula de maneira seletiva os ambientes intracelulares do SNC, protegendo-o das variações rápidas de natureza bioquímica e biofísica que podem ocorrer na circulação sistêmica (Sweeney et al., 2019). Dessa forma, o aumento do estresse oxidativo e da inflamação, tanto no SNC de forma sistêmica, resultante das convulsões, compromete as junções endoteliais, elevando a permeabilidade da BHE e favorecendo o aparecimento de novas crises convulsivas (Patel & Fabisiak, 2022; Madireddy & Madireddy, 2023).

O estresse oxidativo tem um papel crucial na patogênese e progressão da epilepsia (Łukawski & Czuczwar, 2023). O excesso de estresse oxidativo gera espécies reativas de oxigênio (ROS), elevando a concentração de Ca^{2+} , ativando excessivamente os receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Patel & Fabisiak, 2022) e reduzindo os níveis de antioxidantes (GSH, SOD, CAT) (Łukawski & Czuczwar, 2023). Além disso, contribui para danos na estrutura das membranas lipídicas, proteínas celulares e ácido desoxirribonucleico (DNA) (Sun, Li & Guo, 2022).

A inflamação, tanto sistêmica quanto neuronal, é outro fator relevante na epileptogênese, pois afeta a excitabilidade neuronal (Vezzani et al., 2022). As citocinas inflamatórias intensificam a resposta imune e alteram a regulação da hiperexcitabilidade neuronal (Khaboushan, Yazdanpanah & Rezaei, 2022). O aumento dessas citocinas causa disfunções celulares, levando à hiperexcitabilidade e excitotoxicidade, o que contribui para crises epiléticas, morte neuronal e déficits cognitivos (Khalife, Scott & Hernan, 2022).

Há evidências de que o desequilíbrio entre o inibidor do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a neurotransmissão estimuladora do glutamato promove a perda seletiva de neurônios inibitórios (GABAérgicos) (Sarlo & Holton, 2021). Nos modelos experimentais de epilepsia, destaca-se a indução por pentilenotetrazol (PTZ) (Rubio et al., 2024). O PTZ atua como antagonista do receptor GABA-A, bloqueando a ação do neurotransmissor inibitório endógeno (GABA) e removendo o tônus inibitório normal (Singh, Mishra & Goel, 2021; Wu et al., 2022; Rubio et al., 2024). Esse modelo provoca convulsões repetitivas nos animais, imitando a fisiopatologia da epilepsia e permitindo a análise da vulnerabilidade a novas crises, agravamento das convulsões e investigação de danos neuronais pós-crise (Khan et al., 2024; Ruszczak et al., 2024).

1.3 Farmacologia

Os FAEs são a principal estratégia terapêutica no tratamento da epilepsia porque atuam diretamente na modulação da excitabilidade neuronal, reduzindo a ocorrência de crises convulsivas (Tabassum; Shorter; Ovsepian, 2024). Eles promovem essa ação de três formas principais: diminuindo a excitabilidade das células neuronais, aumentando a inibição pós-sináptica e modulando a sincronização das redes neuronais, que são essenciais para a propagação das crises (Zhou et al., 2021). Os mais utilizados são o valproato de sódio, a lamotrigina, a carbamazepina e a oxcarbazepina, que inibem os canais de sódio (Tang et al., 2021). A terapêutica inicial baseia-se na monoterapia antes de combinação entre fármacos para

evitar efeitos adversos e sua adesão terapêutica (Lattanzi et al., 2022; Wirrell et al., 2021; Perucca & Asadi-Pooya, 2021).

Os FAEs atuam por diferentes mecanismos para prevenir as crises epilêpticas, pois podem modular canais iônicos, como os de sódio e cálcio, estabilizando a membrana neuronal e reduzindo a excitabilidade (Giussani, 2025). Além disso, alguns FAEs aumentam a atividade do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do SNC, enquanto outros reduzem a liberação de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório (Hakami, 2021; Giussani, 2025).

Nesse contexto, a oxcarbazepina e a carbamazepina bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem, reduzindo a propagação de potenciais de ação (Eyal, 2024). O valproato de sódio atua aumentando os níveis de GABA no cérebro, inibindo a enzima GABA transaminase (Abinaya, Kalaichelvan e Gopalasatheeskumar, 2025). O topiramato possui múltiplos mecanismos, incluindo o bloqueio de canais de sódio, modulação de receptores GABA-A e antagonismo de receptores AMPA (Parveen et al., 2024).

Considerando a sintomatologia dos efeitos adversos dos FAEs, é comum a ocorrência de fadiga, náuseas, sonolência e hiperatividade física (Akyüz, 2021; Zaccara, 2021). Estes efeitos também perturbam a comunicação, com repercussões no raciocínio, planejamento, memória e linguagem (Emerton & Morgan, 2022; Strzelczyk & Schubert-Bast, 2022). Além das repercussões no bem-estar e comportamental, há evidências de outras mudanças, como a disbiose intestinal, a perda de peso e o estresse oxidativo (Ilhan, 2022; Mallhi, 2022).

No entanto, cerca de 40% dos pacientes não respondem adequadamente aos FAEs, mesmo com o uso de múltiplos fármacos (Perucca et al., 2023). A epilepsia refratária destaca a necessidade de explorar novas abordagens que possam atingir múltiplos alvos para um controle mais eficaz das crises, além de aprofundar o entendimento dos fatores que influenciam a eficácia dos tratamentos disponíveis (Vezzani et al., 2022).

1.4 Canabidiol

O CBD é um fitocanabinoide, ou seja, um composto químico naturalmente produzido por plantas do gênero *Cannabis*, como *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* (Masoumi et al., 2024). Extraído principalmente da *Cannabis sativa*, o CBD é uma substância não psicoativa, amplamente reconhecida por seu uso medicinal ao longo da história (Anceschi, 2022). Diferentemente do Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC), principal composto psicoativo da planta, o CBD não produz efeitos psicotrópicos, o que favorece seu uso terapêutico em diversas

condições clínicas (Pintori et al., 2023). O avanço no uso medicinal da cannabis foi historicamente limitado pela complexidade da planta, que contém numerosos fitocanabinoides com perfis farmacológicos distintos (Anceschi, 2022; Pintori et al., 2023). Essa diversidade dificultou o desenvolvimento de formulações farmacêuticas padronizadas e seguras (Jugl et al., 2021).

Nas últimas décadas, o CBD tem sido amplamente estudado por suas propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias (Cásedas, 2022). Seu mecanismo de ação, embora tenha baixa afinidade pelos receptores canabinoides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), atua como modulador alostérico negativo do CB₁ e antagonista funcional do CB₂, influenciando processos neuroinflamatórios e imunológicos (Navarro, 2021; Yuan, 2022; Pandey, 2025). Além disso, interage com receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, canais TRPV1 e receptores acoplados à proteína G, como o GPR55, envolvidos na regulação da excitabilidade neuronal, inflamação e percepção da dor (Filipiuc, 2021; Miao, Zhao & Guan, 2025).

O CBD também atua na modulação da neurotransmissão via inibição da enzima FAAH, o que eleva os níveis de anandamida, um endocanabinoide com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes (Farrelly et al., 2021; Mallick, Khan & Banerjee, 2024). Além disso, ativa receptores PPAR γ , regulando a expressão gênica associada à neuroproteção e ao metabolismo celular (Jitca et al., 2023). Por meio desses mecanismos, o CBD influencia a homeostase do cálcio intracelular e a liberação de neurotransmissores, fatores diretamente implicados na excitabilidade neuronal e na prevenção de crises epiléticas (Zavala-Tecuapetla et al., 2022).

Diante desse perfil farmacológico abrangente, o CBD tem se destacado como uma alternativa terapêutica promissora, especialmente no tratamento de epilepsias refratárias, como demonstrado por estudos com formulações purificadas, como o Epidiolex® (Abu-Sawwa et al., 2022; Georgieva et al., 2023). No entanto, a eficácia dos efeitos antiepiléticos está diretamente relacionada à padronização do composto, cuja ausência na literatura ainda representa um desafio para sua ampla aplicação clínica (Jugl et al., 2021).

Embora considerado seguro, o CBD pode causar efeitos adversos, incluindo sonolência, fadiga, sedação e distúrbios gastrointestinais, sendo tais reações geralmente leves e dose-dependentes (Souza et al., 2022; Bonn-Miller et al., 2024). Apesar dessas limitações, seu potencial terapêutico permanece um campo fértil de investigação, especialmente em doenças neurológicas e psiquiátricas, devido à sua atuação pleiotrópica sobre múltiplos alvos moleculares no SNC (Viana et al., 2022; Khanal et al., 2024).

2. JUSTIFICATIVA

O tratamento inicial da epilepsia baseia-se no uso FAEs, geralmente em monoterapia. Contudo, muitos pacientes não respondem adequadamente a esse tratamento, exigindo a combinação de vários FAEs. Essa associação aumenta o risco de efeitos colaterais, como alterações cognitivas e hepatotoxicidade, além de elevar os custos financeiros, especialmente considerando o contexto socioeconômico nacional.

Diante dessas limitações, há a necessidade de terapias alternativas, que reduzam efeitos adversos e diminuam custos. Nesse cenário, o CBD, derivado da planta *Cannabis sativa*, surge como uma alternativa promissora. O CBD possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras, e estudos recentes indicam seu potencial para reduzir a excitabilidade neuronal e a frequência das crises epiléticas de forma segura e eficaz. Apesar dos desafios relacionados ao custo e ao acesso, o CBD destaca-se como uma opção complementar ou alternativa ao tratamento farmacológico convencional na epilepsia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito antioxidante do canabidiol como agente terapêutico no tratamento farmacológico em modelo experimental de epilepsia.

3.2 Objetivos específicos

-Avaliar os efeitos do canabidiol sobre:

- O peso corporal;
- A incidência de crises convulsivas, o período de latência, o escore das crises, o período imóvel e a taxa de mortalidade;
- O estresse oxidativo neuronal;
- A apoptose de células neuronais;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

O projeto foi realizado com 20 camundongos machos da linhagem C57BL/6, com peso entre 25 e 35 gramas. Os animais foram mantidos em condições controladas de biotério, alojados em gaiolas com sistema de filtragem de ar. Os exemplares foram obtidos no biotério da Universidade Vila Velha (UVV), instituição que possui aprovação ética para uso de animais em pesquisa, conforme parecer do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA UVV: nº 666-2023).

4.2 Desenho experimental

O experimento foi conduzido no Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Translacional (LFFT) da Universidade Vila Velha (UVV). Os camundongos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais distintos: grupo controle negativo (CON – sem intervenção), grupo controle positivo (PTZ – tratado com solução salina a 0,9% via gavagem) e grupo tratado com canabidiol (CBD – administrado na dose de 10 mg/kg via gavagem) (Lu et al., 2023). Os animais receberam o respectivo tratamento uma vez ao dia, durante cinco dias consecutivos. No sexto dia, foi administrado o agente pró-convulsivante PTZ (PTZ, Sigma-Aldrich) na dose de 60 mg/kg, *i.p.*, com o objetivo de induzir crises convulsivas (Shimada & Yamagata, 2018; Hamed Shafarood et al., 2018).

Após a indução, os animais foram filmados por 30 minutos utilizando um smartphone, para posterior análise comportamental das crises. Em seguida, foram submetidos à eutanásia mediante administração de tiopental sódico (THIOPENTAX®) na dose de 150 mg/kg *i.p.*, visando à coleta do material biológico.

4.3 Indução das crises convulsivas

No sexto dia de protocolo, cada camundongo foi transferido para uma gaiola individual e recebeu via intraperitoneal, uma dose única de PTZ (60 mg/kg), diluído em solução salina a 0,9%. Esse procedimento foi responsável por desencadear as crises epiléticas no modelo experimental (Monteiro et al., 2024).

4.4 Análise comportamental segundo a Escala de Racine Modificada

Após a indução das crises convulsivas por PTZ, os camundongos foram colocados individualmente em gaiolas e filmados com um smartphone posicionado na horizontal, durante 30 minutos. Para as análises das filmagens, foi realizada de forma cega por um único avaliador, utilizando a Escala de Racine Modificada (Van Erum et al., 2019). Foram quantificados os estágios das crises convulsivas, o período de latência até a primeira crise leve, crise grave e morte do animal (Tabela 1).

Tabela 1 - Escala de Racine Modificada

Estágio "0" (zero)	Sem resposta.
Estágio "1" (um)	Hiperatividade, inquietação e vibração.
Estágio "2" (dois)	Movimentos verticais repetidos, mioclonias.
Estágio "3" (três)	Clônus em patas uni ou bilateral.
Estágio "4" (quatro)	Crises clônicas em patas dianteiras.
Estágio "5" (cinco)	Movimentos tônico-clônicos generalizados com queda.
Estágio "6" (seis)	Extensão das patas traseiras.
Estágio "7" (sete)	Morte.

Fonte: Van Erum et al. (2019)

4.5 Isolamento das células cerebrais

Após a administração do PTZ e a gravação dos animais por 30 minutos, foram submetidos a eutanásia com tiopental sódico (150 mg/kg). Após ausência de reflexos, foi realizado a remoção do encéfalo, com exposição da região frontal. O tecido cerebral foi imediatamente transferido para uma placa de Petri resfriada contendo solução tampão fosfato-salina (PBS).

Em seguida, fragmentos do tecido foram seccionados utilizando lâmina de bisturi e encaminhados para uma malha de separação celular. Após esse processo, o material foi centrifugado a 200x g por 10 minutos, e o sobrenadante descartado. As células obtidas foram ressuspensas em 1 mL de solução crioprotetora, composta por 95% de soro fetal bovino (SFB) e 5% de dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, as amostras foram mantidas a -20 °C até o momento das análises, realizadas no dia seguinte.

4.6 Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)

A produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) foi avaliada por fluorescência, utilizando o corante DCFH-DA. Esse composto entra nas células, onde é convertido por enzimas em um produto que reage com o H_2O_2 , gerando diclorofluoresceína (DCF), um marcador fluorescente detectável. As células cerebrais isoladas foram ressuspensas em 1 mL de PBS, na concentração de 1×10^8 células/mL, e incubadas com DCFH-DA (20mM) por 30 minutos a $37^\circ C$, no escuro. Para controle positivo, as amostras foram expostas a H_2O_2 (50mM) por 5 minutos. Em seguida, as células foram lavadas, ressuspensas em PBS e mantidas no gelo, protegidas da luz, até a análise. A fluorescência foi detectada por citometria de fluxo, utilizando o equipamento FACSCanto II (BD Biosciences) e os dados foram analisados com o software FCS Express (DeNovo Software) (Campagnaro et al. 2013).

4.7 Avaliação de apoptose neuronal

Para avaliação da apoptose das células neuronais, foi realizada a marcação utilizando o Annexin V-FITC® (BD Pharmingen, San Diego, CA, EUA), composto pela proteína anexina V conjugada à fluoresceína (FITC) e pelo corante intracelular de iodeto de propídeo (PI: Propidium Iodide), seguida pela análise em citômetro de fluxo. Este teste envolveu a ligação específica da proteína anexina V aos resíduos de fosfatidilserina, um fosfolípido exposto na superfície das células apoptóticas. O PI, como marcador convencional de viabilidade celular, foi empregado para diferenciar células viáveis de não-viáveis, pois células com membranas intactas não são coradas. Adicionalmente, o PI foi combinado com a anexina V para permitir a identificação de células em estágios iniciais e finais de apoptose. Os dados foram coletados utilizando o citômetro de fluxo FACSCanto II (BD Biosciences) e os dados foram analisados com o software FCS Express (DeNovo Software) (Campagnaro et al. 2013; Barbosa et al., 2018).

4.8 Análise estatística

Todo o processo de coleta e interpretação dos dados foi conduzido sem o conhecimento prévio dos tratamentos aplicados aos grupos, a fim de garantir imparcialidade na análise. Os dados foram processados no GraphPad Prism 8, utilizando a análise de variância (ANOVA)

one-way seguida de teste post hoc de Tukey. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Diferenças consideradas significativas para $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Análise do peso corporal

Ao longo dos 6 dias de experimento, foi observado que a média de peso corporal, em gramas (g), não apresentou alterações significativas entre os grupos ao longo do tempo. O grupo CON manteve um padrão estável de peso, com uma leve tendência de aumento nos dias subsequentes, alcançando $29,48 \pm 0,16$ g, sem diferenças significativas. O grupo PTZ também apresentou estabilidade no peso corporal, com o maior valor registrado no quarto dia (aproximadamente 30,8g), seguido por uma leve redução no quinto e sexto dia, mas sem alterações significativas ao final ($29,94 \pm 0,14$ g). Por fim, o grupo CBD demonstrou uma discreta tendência de redução no peso corporal, embora com maior variabilidade individual no último dia, sem apresentar significância estatística ($29,5 \pm 0,16$ g).

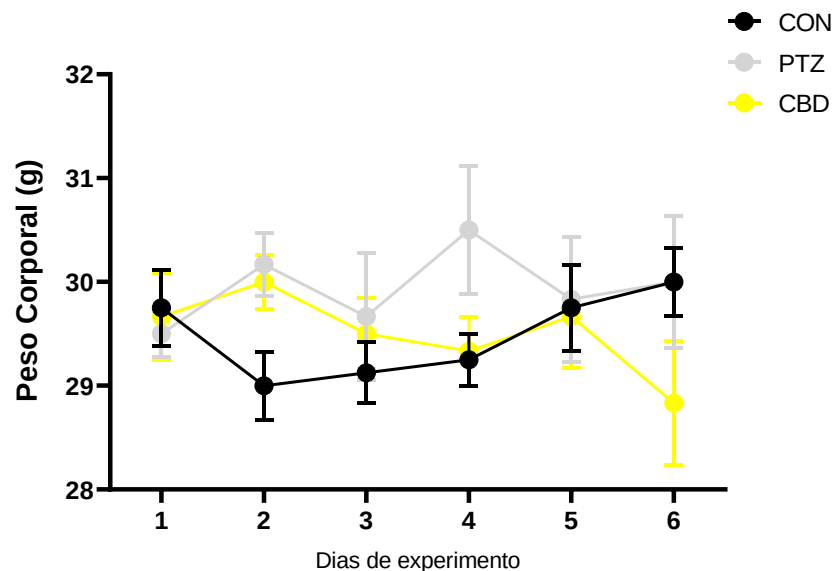


Figura 1 - Análise da média do peso corporal dos grupos entre o 1º ao 6º dia de experimento (n=20). Resultado do peso do 1º e 6º dia expresso como média $\pm$ EPM (ANOVA-1 way, Tuckey post hoc test)

5.2 Análise comportamental pela Escala de Racine Modificada

A figura 2 apresenta uma análise comportamental, em quatro parâmetros: incidência de crises (Figura 2A), escore de gravidade das crises (Figura 2B), latência até a primeira crise, em

segundos (Figura 2C), tempo de imobilidade pós- crise, em segundos (Figura 2D). Além disso, a figura 3 apresenta a taxa de mortalidade, em porcentagem.

Na incidência de crises convulsivas (Figura 2A), a porcentagem de animais que apresentaram crises foi maior no grupo PTZ ($81,8 \pm 9,56\%$), enquanto o grupo CON não apresentou incidência de crises ($0,0 \pm 0,0\%$). Já o grupo CBD ($30 \pm 5,5\%$) demonstrou redução significativa na incidência de crises em comparação ao grupo PTZ, sugerindo efeito protetor do CBD.

Em relação a gravidade das crises convulsivas (Figura 2B), com escore de 1 a 6, todos os 6 animais do grupo PTZ atingiram crises generalizadas (que correspondem aos escores 4, 5 e 6), com escores 5 e 6. Simultaneamente, no grupo CBD 5 animais atingiram crises generalizadas, com escores 5 e 6, mas 1 animal atingiu crise parcial (escores 1, 2 e 3), com escore 3.

A latência até a primeira crise (Figura 2C), expressa em segundos, representa o tempo decorrido até o início da primeira crise convulsiva. O grupo PTZ ($38 \pm 10,54s$) apresentou latência reduzida comparado aos demais grupos, refletindo rápida indução das crises. O grupo CBD ($111,0 \pm 19,5s$) apresentou aumento na latência em comparação ao grupo PTZ, sugerindo retardo no início da crise epilética, indicando ação moduladora do CBD sobre a excitabilidade neuronal.

O tempo de imobilidade (Figura 2D), em segundos, representa o período que os animais permaneceram imóveis após os episódios epiléticos. Os grupos PTZ ($1511 \pm 30,05s$) e CBD ($1430 \pm 102,9s$) apresentaram tempos de imobilidade semelhantes, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

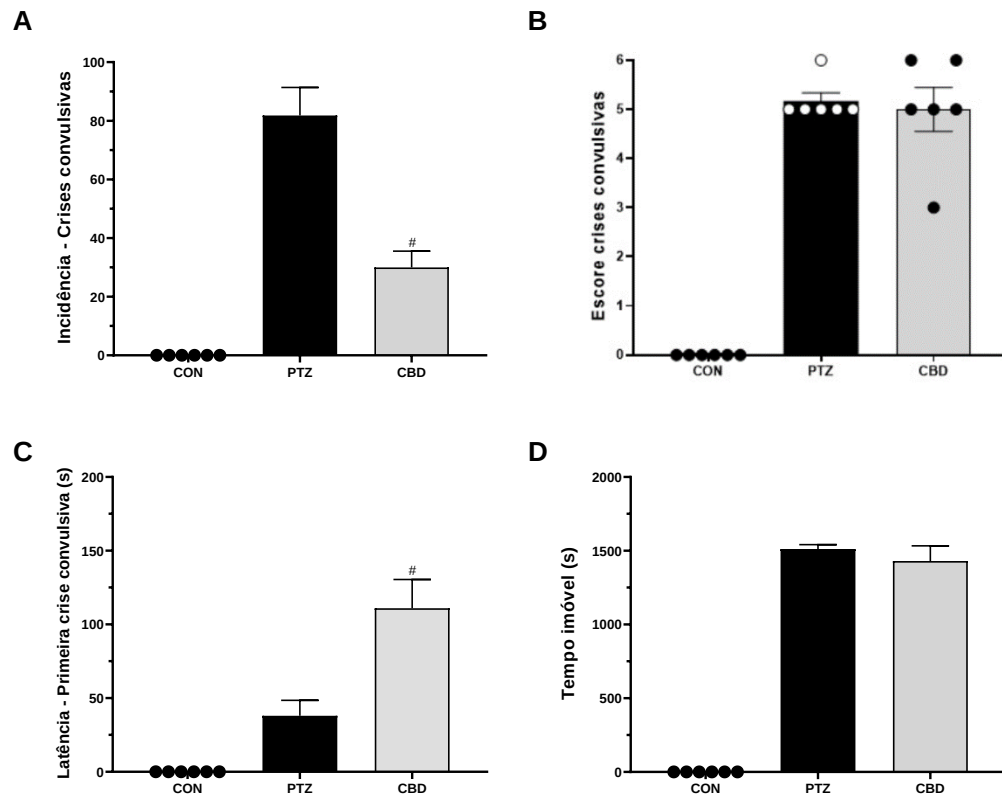


Figura 2 - Efeitos do canabidiol em convulsões induzidas por PTZ. Foi analisado a incidência de crises (A), escore das crises convulsivas (B), período de latência da primeira crise (C) e o tempo imóvel (D). Resultado da incidência de crises, período de latência e tempo imóvel expresso como média $\pm$ EPM, já o escore das crises é expresso pela mediana. # $p < 0,05$ vs PTZ (ANOVA-1 way, teste post hoc de Tukey).

A taxa de mortalidade (Figura 3), evidenciou a morte de um animal no grupo PTZ (17%) e um animal no grupo CBD (17%), com taxa de mortalidade igual nos respectivos grupos.

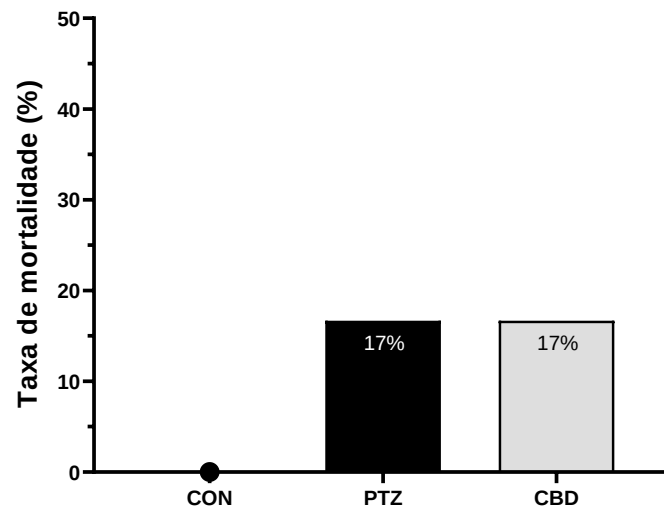


Figura 3 - Efeitos do canabidiol na taxa de mortalidade. Resultado expresso como porcentagem.

5.3 Análise do estresse oxidativo e da apoptose neuronal

Na figura 4, verificamos que o grupo CBD ($190,8 \pm 5$ a.u.) apresentou redução na produção de ROS quando comparados ao grupo PTZ ($508,7 \pm 14,56$ a.u.), com valores próximos ao grupo CON ($182,1 \pm 2,92$ a.u.).

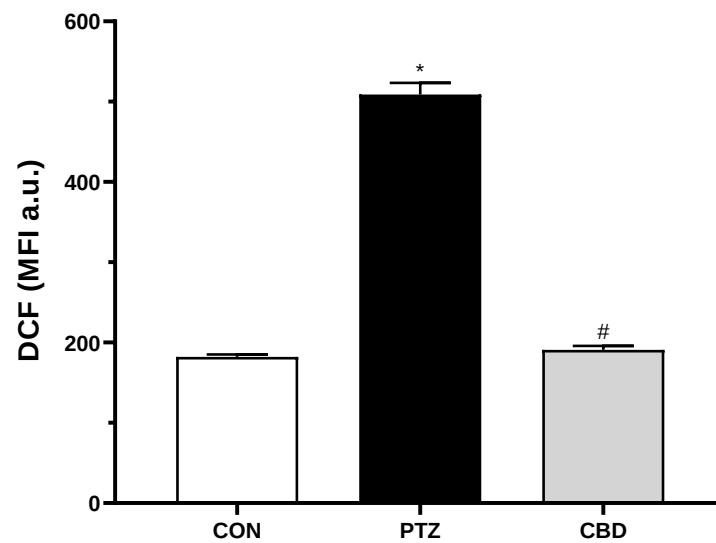


Figura 4 - Análise do estresse oxidativo por DCF. Resultado expresso como média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ vs CON e # $p < 0,05$ vs PTZ (ANOVA-1 way, Tuckey post hoc test)

Paralelo a isso, na figura 5, nota-se, também, que o grupo CBD ($5 \pm 0,3$ %) obteve menor morte celular cerebral, destacando-se a baixa porcentagem de apoptose no grupo tratado com canabidiol quando comparado ao grupo PTZ ($27,75 \pm 2,18$ %) e próximo ao grupo CON ($4,95 \pm 0,25$ %).

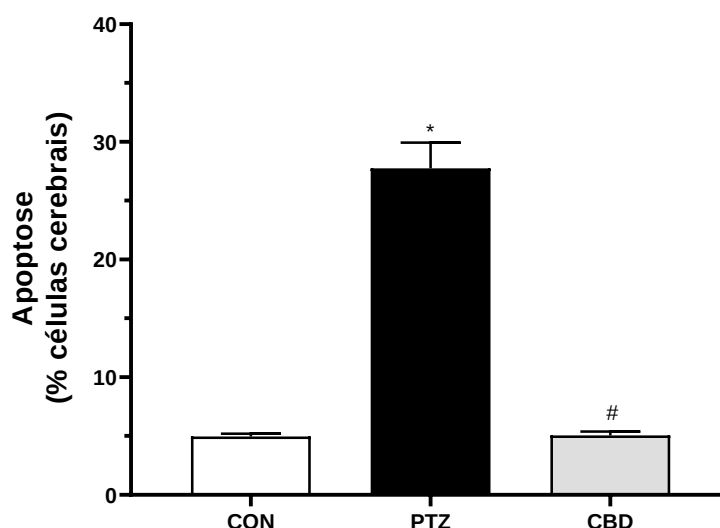


Figura 5 - Análise de apoptose celular. Resultado expresso como média $\pm$ EPM. * $p < 0,05$ vs CON e # $p < 0,05$ vs PTZ (ANOVA-1 way, Tuckey post hoc test).

6. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que o tratamento com CBD por cinco dias exerceu efeito neuroprotetor diante da indução aguda de crises convulsivas por PTZ, reduzindo o estresse oxidativo e apoptose dos cérebros dos camundongos. Além disso, o CBD promoveu uma redução significativa na incidência e gravidade das crises convulsivas. No entanto, o tempo de imobilidade pós- crise não apresentou diferença estatística entre os grupos, assim como não foram observadas alterações significativas no peso corporal dos animais ao longo do protocolo experimental. Concomitantemente, observou-se um aumento no período de latência até a primeira convulsão, sugerindo um efeito protetor precoce.

Sabe-se que o uso do CBD demonstra-se potencial redutor na incidência de crises epiléticas, bem como ação neuroprotetora, antioxidante e anti-inflamatória (Reddy, 2023; Jitca et al., 2023). Logo, apresenta grande importância no tratamento de epilepsias, principalmente em epilepsias refratárias, como presentes nos espasmos infantis, na esclerose tuberosa, na síndrome Lennox-Gastaut, na síndrome de Dravet e na síndrome de Rett (Silvinato, Floriano &

Bernardo, 2022; Desnoux et al., 2024), o que corrobora com nossos achados de que o tratamento com o CBD reduziu os escores de crises generalizadas, como crises clônicas e tônico-clônicas, bem como redução no total de crises e aumento do período de latência, que é o tempo entre a exposição a um fator desencadeante, em questão a aplicação do PTZ, e o início da primeira crise epiléptica (Sagi, 2020). Ademais, Mazurkiewicz-Bełdzińska e Zawadzka (2022) demonstraram que o CBD também possui efeitos antiepilépticos com utilização isolada, sendo um tratamento promissor para epilepsias refratárias, o que corrobora com os achados do presente estudo utilizando o tratamento isolado. Além disso, os resultados também evidenciaram uma redução do estresse oxidativo e da apoptose neuronal, reforçando os efeitos neuroprotetores do CBD.

Os canais de sódio são essenciais para a geração e propagação dos potenciais de ação neuronal (Wengert & Patel, 2020). Mutações e alterações na expressão dos canais Nav1.1, Nav1.2 e Nav1.6, codificados pelos genes SCN1A, SCN2A e SCN8A, aumentam a excitabilidade neuronal (Barbieri et al., 2023; Yamakawa, Meisler & Isom, 2024). Durante crises epiléticas, a maior expressão e modulação desses canais promovem influxos excessivos de sódio, resultando em despolarizações prolongadas e repetitivas, o que contribui para a manutenção das crises e danos neuronais progressivos (Müller, Draguhn & Egorov, 2024).

Assim, a disfunção da BHE combinada à modulação aberrante dos canais de sódio cria um ambiente cerebral propício à excitabilidade excessiva, neuroinflamação e perpetuação das crises (Müller, Draguhn & Egorov, 2024). Fatores adicionais como estresse oxidativo e inflamação crônica agravam o quadro, promovendo a epileptogênese (Ryvlin et al., 2021; Vezzani et al., 2022). A neuroinflamação, mediada pela ativação de astrócitos e microglia, resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que amplificam a excitabilidade neuronal e favorecem crises convulsivas (Suleymanova, 2021; Khaboushan, Yazdanpanah & Rezaei, 2022). A ativação dos receptores inflamatórios Toll-like receptor 4 (TLR4) e receptor para produtos finais da glicação avançada (RAGE) contribui para a manutenção da inflamação crônica no sistema nervoso central, reforçando o ciclo entre neuroinflamação e hiperexcitabilidade (Ping et al., 2021).

Na presente investigação, em relação à composição corporal, Cavalheiro et al. (2022) demonstraram que o CBD pode influenciar o metabolismo energético ao promover a lipólise e reduzir a lipogênese em células adiposas, sugerindo um potencial efeito modulador sobre o peso corporal. No presente estudo, embora os animais do grupo CBD tenham apresentado uma leve tendência de redução de peso em comparação ao grupo PTZ, essa diferença não foi estatisticamente significativa, o que indica que a administração do CBD na dose e período

utilizados não foi suficiente para provocar alterações evidentes no peso corporal dos camundongos.

Esses achados estão em concordância com estudos como o de Pinto & Martel (2022), que realizaram uma revisão sistemática sobre os efeitos do CBD no peso corporal e observaram resultados inconsistentes entre diferentes modelos animais. Em alguns casos, foi observada redução de peso; em outros, não houve alteração significativa, indicando que fatores como dose, tempo de exposição, linhagem animal e condições experimentais influenciam substancialmente os efeitos do CBD.

Paralelamente, a literatura atual também relata que o CBD possui investigação nos efeitos motores durante as crises epiléticas (Calapai et al., 2022). Os dados comportamentais apresentados nas Figuras 2A-D e 3 revelam efeitos significativos do tratamento com CBD na modulação da atividade convulsiva induzida por PTZ. A redução significativa na incidência de crises convulsivas (Figura 2A) observada no grupo tratado com CBD está alinhada com estudos recentes que destacam o potencial anticonvulsivante do CBD em modelos pré-clínicos. Por exemplo, Uttl et al. (2022) demonstraram que o CBD reduz a frequência de crises em modelos de epilepsia induzida por PTZ, sugerindo um efeito robusto na modulação da excitabilidade neuronal por meio de múltiplos mecanismos, incluindo a regulação dos canais iônicos e a modulação da neurotransmissão glutamatérgica.

A diminuição da severidade das crises (Figura 2B), com redução dos escores convulsivos, corrobora estudos que mostram que o CBD pode modular a expressão dos canais de sódio Nav1.1 e Nav1.6, diminuindo a excitabilidade neuronal e a propagação das crises (Barbieri et al., 2023; Yamakawa, Meisler & Isom, 2024). Essa modulação contribui para a diminuição das crises tônico-clônicas generalizadas, que estão associadas a maior morbidade. De fato, Filipiuc (2021), Miao, Zhao e Guan (2025) ressaltam que o CBD atua em múltiplos alvos, incluindo receptores TRPV1 e GPR55, que promovem uma dessensibilização das vias excitatórias, reduzindo a severidade e a duração das crises.

O aumento significativo da latência até a primeira crise (Figura 2C) sugere que o CBD atua para retardar o desencadeamento das crises, aumentando a resistência neuronal à indução convulsiva. Isso é consistente com os achados de (Rosenberg et al. (2023), que correlacionam o aumento da latência convulsiva a uma melhora da estabilidade sináptica e a uma menor despolarização neuronal inicial. Este parâmetro é considerado um importante marcador da eficácia anticonvulsivante, refletindo a capacidade do CBD em modular a excitabilidade de redes neurais pré-convulsivas.

Em relação ao tempo de imobilidade pós-crise (Figura 2D), Calapai et al. (2022) demonstraram que o CBD reduziu significativamente o tempo de imobilidade em outro modelo experimental, sugerindo que os efeitos do CBD podem variar conforme a duração e o protocolo do modelo utilizado. Em nosso estudo, entretanto, os grupos PTZ ($1511 \pm 30,05s$) e CBD ($1430 \pm 102,9s$) apresentaram tempos de imobilidade semelhantes, sem diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, a manutenção de um tempo de imobilidade comparável pode indicar que o CBD não compromete a recuperação pós-ictal neste modelo específico.

É importante destacar que o período de imobilidade observado pode corresponder a crises de ausência. Todavia, não é possível afirmar o surgimento dessas crises baseando-se apenas no comportamento observado, uma vez que o diagnóstico preciso requer o uso do eletroencefalograma (EEG), devido ao padrão típico de descargas elétricas de pico e onda generalizadas em 3 Hz (Stafstrom, 2021; Köken, 2024).

Apesar da melhora dos parâmetros comportamentais, a mortalidade (Figura 3) foi semelhante entre os grupos PTZ e CBD, indicando que, em um modelo agudo de convulsão severa, o CBD não foi suficiente para prevenir a morte em todos os casos. Dearborn et al. (2022) indicam que, a proteção contra mortalidade pode requerer regimes terapêuticos mais prolongados, uma vez que a neuroproteção aguda pode ser limitada em crises severas. Além disso, a variabilidade individual na resposta ao tratamento pode contribuir para essa observação.

No contexto fisiopatológico da epilepsia, o SNC apresenta uma elevada vulnerabilidade ao estresse oxidativo, decorrente de sua alta taxa metabólica, abundância de lipídios polinsaturados suscetíveis à peroxidação, baixa reserva antioxidante e dependência crítica da função mitocondrial para suprimento energético (Rho & Boison, 2022; Łukawski & Czuczwar, 2023; Yilgor & Demir, 2024).

Durante as crises epiléticas, a hiperexcitabilidade neuronal intensifica a demanda metabólica e promove um aumento expressivo do influxo de cálcio intracelular, estimulando a produção de ROS e a ativação de enzimas oxidativas, como a óxido nítrico sintase (NOS), que potencializam a geração de espécies reativas de nitrogênio (RNS) (Walker, 2023). Esse ambiente oxidativo e pró-inflamatório contribui para a maior permeabilidade da BHE, alterações sinápticas e perpetuação do ciclo de excitotoxicidade e crises, caracterizando um mecanismo central na epileptogênese (Zaitsev et al., 2021; Gruenbaum et al., 2024; Guan et al., 2024).

Adicionalmente, é importante compreender que o estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a

capacidade do sistema antioxidante celular em neutralizá-las, comprometendo a homeostase redox — o equilíbrio entre os processos de oxidação e redução essenciais à função celular (Patel & Fabisia., 2022). As EROs incluem radicais como o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), gerados principalmente pelas mitocôndrias durante a fosforilação oxidativa (Rho & Boison, 2022; Ying et al., 2023; Si et al., 2024; Yilgor & Demir, 2024).

Embora as EROs exerçam funções fisiológicas importantes, como na sinalização celular e defesa imune (Martinvalet & Walch, 2022), sua superprodução leva a danos oxidativos a lipídios (lipoperoxidação), proteínas (carbonilação, nitratação) e ácidos nucleicos (danos ao DNA), o que compromete a integridade celular e favorece a disfunção mitocondrial (Demasi et al., 2021; Metcalfe; Olsson, 2022).

Estudos têm demonstrado que o CBD possui propriedades antioxidantes robustas, mediadas por sua capacidade de modular a homeostase redox, reduzir a geração de ROS e proteger contra danos oxidativos (Cásedas, 2022; Chan & Duncan, 2021). O CBD atua como um sequestrador direto de radicais livres e, indiretamente, regula a expressão de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) (Pereira et al., 2021).

Em modelos experimentais de epilepsia, foi demonstrado que o CBD reduz significativamente os níveis de peroxidação lipídica, preserva a integridade mitocondrial e diminui a apoptose neuronal associada ao estresse oxidativo (Madireddy & Madireddy, 2023; Patel et al., 2023). Os resultados do presente estudo demonstraram que o tratamento com CBD promoveu uma redução significativa na produção de ROS e na apoptose neuronal, sugerindo um potencial terapêutico relevante, ao mitigar um dos principais mecanismos associados à progressão e à gravidade das crises convulsivas.

Os achados deste estudo corroboram essas evidências, uma vez que o tratamento com CBD por cinco dias resultou em redução significativa da apoptose neuronal, com níveis de morte celular comparáveis ao grupo controle e inferiores ao grupo PTZ não tratado. Tal efeito neuroprotetor do CBD pode ser atribuído às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que modulam positivamente a disfunção da BHE, a ativação glial e a desregulação dos canais de sódio, fatores-chave envolvidos na patogênese da epilepsia (Patel & Fabisiak, 2022; Vezzani et al., 2022; Łukawski & Czuczwar, 2023; Madireddy & Madireddy, 2023; Müller, Draguhn & Egorov, 2024).

Além disso, a hiperestimulação dos receptores glutamatérgicos NMDA durante as crises epiléticas provoca um influxo excessivo de cálcio, que ativa enzimas degradativas e intensifica a produção de EROs, agravando o comprometimento mitocondrial e promovendo apoptose

neuronal (Chen et al., 2022; Fujikawa, 2023). A preservação neuronal observada com o tratamento por CBD, portanto, não apenas reduz a apoptose, mas pode contribuir para a prevenção da formação de circuitos epileptogênicos e da consequente deterioração cognitiva associada à epilepsia.

Por fim, os achados deste estudo consolidam o potencial do CBD como um agente anticonvulsivante de múltiplos mecanismos, capaz de atenuar a excitabilidade neuronal, reduzir a frequência e gravidade das crises convulsivas, bem como conferir proteção neuronal mediante a diminuição do estresse oxidativo e da apoptose neuronal.

Tais resultados encontram respaldo na literatura científica, que reconhece a eficácia do CBD em modelos experimentais e em contextos clínicos de epilepsias refratárias, destacando sua atuação abrangente que transcende a modulação dos receptores endocanabinoides, englobando ainda a regulação de canais iônicos, receptores glutamatérgicos e sistemas antioxidantes (Xu et al., 2021; Chen et al., 2023; Reddy, 2023; Jitca et al., 2023; Kosenkov et al., 2024).

Embora reconhecidas limitações do modelo experimental, como a ausência de avaliação eletroencefalográfica e a necessidade de protocolos prolongados para investigação dos efeitos sobre a mortalidade, os dados ora apresentados indicam que o CBD configura-se como uma alternativa terapêutica promissora e segura, especialmente em quadros refratários à farmacoterapia habitual. Novos estudos clínicos e experimentais são imperativos para aprofundar o entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes e otimizar estratégias terapêuticas, visando a maximização dos benefícios clínicos do CBD e a consequente melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos por epilepsia.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, é possível evidenciar que a utilização do CBD exerce efeitos anticonvulsivantes, antioxidantes e neuroprotetores em modelo experimental de crises convulsivas induzidas por PTZ, reduzindo a incidência e gravidade das crises, aumentando a latência para seu início e diminuindo significativamente os níveis de estresse oxidativo e apoptose neuronal. Esses achados indicam que o CBD possui potencial terapêutico no tratamento da epilepsia, especialmente em casos refratários aos fármacos convencionais. Considerando a complexidade da epileptogênese e os múltiplos mecanismos envolvidos na progressão da doença, propõe-se que futuras pesquisas avaliem os efeitos do CBD em

protocolos de longa duração e sua aplicabilidade clínica em humanos, visando consolidar sua eficácia e segurança na abordagem terapêutica da epilepsia.

REFERÊNCIAS

ABDENNADHER, M. et al. Water exchange across the blood-brain barrier and epilepsy: Review on pathophysiology and neuroimaging. *Epilepsia Open*, [S.l.], v. 9, n. 4, p. 1123–1135, 2024. DOI: 10.1002/epi4.12994.

ABINAYA, R.; KALAICHELVAN, V. K.; GOPALASATHEESKUMAR, K. Effect of solid lipid nanoparticles loaded with valproate and metformin on pentylenetetrazole-induced epilepsy in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, [S. l.], 5 mar. 2025. Publicação antecipada. DOI: 10.1007/s00210-025-03983-6.

ABU-SAWWA, R.; CHASE, A.; FOWOWE, O.; PARK, Y. Effects of Epidiolex® (Cannabidiol) on seizure-related emergency department visits and hospital admissions: A retrospective cohort study. *Epilepsy & Behavior*, v. 127, p. 108538, fev. 2022. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108538. Epub 2022 jan. 17. PMID: 35051868.

AKYÜZ, E. et al. Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy. *Current Neuropharmacology*, v. 19, n. 11, p. 1865-1883, 2021. DOI: 10.2174/1570159X19666210826125341. PMID: 34525933; PMCID: PMC9185788.

ANCESCHI, L. et al. Chemical characterization of non-psychoactive Cannabis sativa L. extracts, in vitro antiproliferative activity and induction of apoptosis in chronic myelogenous leukaemia cancer cells. *Phytotherapy Research*, v. 36, n. 2, p. 914-927, fev. 2022. DOI: 10.1002/ptr.7357. Epub 2022 fev. 2. PMID: 35107862; PMCID: PMC9304126.

ARAÚJO, G. C. et al. Análise epidemiológica das internações por epilepsia no Brasil, entre 2020 a 2024. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 4, p. 1026–1037, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n4p1026-1037

ARONIA-DOU-ANDERJASKA, V.; FRITSCH, B.; QASHU, F.; BRAGA, M. F. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Research*, v. 78, n. 2-3, p. 102-116, fev. 2008. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.11.011. Epub 15 jan. 2008. PMID: 18226499; PMCID: PMC2272535.

ARONICA, E.; RAVIZZA, T.; ZUROLO, E.; VEZZANI, A. Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia*, v. 60, n. 8, p. 1258-1268, ago. 2012. DOI: 10.1002/glia.22312. Epub 13 fev. 2012. PMID: 22331574.

BAGHERI, S.; HEYDARI, A.; ALINAGHIPOUR, A.; SALAMI, M. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy & Behavior*, v. 95, p. 43-50, jun. 2019. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.03.038. Epub 23 abr. 2019. PMID: 31026781.

BARBIERI, R. et al. Voltage-Gated Sodium Channel Dysfunctions in Neurological Disorders. *Life (Basel)*, v. 13, n. 5, p. 1191, maio 2023. DOI: 10.3390/life13051191. PMID: 37240836; PMCID: PMC10223093.

BEGHI, E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, v. 54, n. 2, p. 185-191, 2020. DOI: 10.1159/000503831. Epub 18 dez. 2019. PMID: 31852003.

BONN-MILLER, M. O. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and effects of CBN with and without CBD on sleep quality. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, v. 32, n. 3, p. 277-284, jun. 2024. DOI: 10.1037/pha0000682. Epub 2023 out. 5. PMID: 37796540.

CALAPAI, F. et al. Effects of cannabidiol on locomotor activity. *Life*, v. 12, p. 652, 2022. DOI: 10.3390/life12050652.

CAMARGO, L. et al. Evidence of bottom-up homeostatic modulation induced taVNS during emotional and Go/No-Go tasks. *Experimental Brain Research*, v. 242, n. 9, p. 2069-2081, set. 2024. DOI: 10.1007/s00221-024-06876-x. Epub 4 jul. 2024. PMID: 38963558.

CAMPAGNARO B.P., et al. Renovascular Hypertension Leads to DNA Damage and Apoptosis in Bone Marrow Cells. *DNA and Cell Biology*. 2013;32(8):458-466.

CÁSEDAS, G. et al. Evaluation of two different Cannabis sativa L. extracts as antioxidant and neuroprotective agents. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 1009868, 13 set. 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.1009868. PMID: 36176449; PMCID: PMC9513154.

CAVALHEIRO, E. K. F. F. et al. Cannabis sativa as a treatment for obesity: from anti-inflammatory indirect support to a promising metabolic re-establishment target. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 7, n. 2, p. 135-151, abr. 2022. DOI: 10.1089/can.2021.0016. Epub 2021 jul. 9. PMID: 34242511; PMCID: PMC9070748.

CHAN, J. Z.; DUNCAN, R. E. Regulatory effects of cannabidiol on mitochondrial functions: a review. *Cells*, v. 10, n. 5, p. 1251, 2021. DOI: 10.3390/cells10051251.

CHOW, C. Y. et al. Venom-derived modulators of epilepsy-related ion channels. *Biochemical Pharmacology*, v. 181, p. 114043, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114043. Epub 21 mai. 2020. PMID: 32445870.

CHEN, S. et al. Roles of N-Methyl-D-Aspartate Receptors (NMDARs) in epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 14, p. 797253, 7 jan. 2022. DOI: 10.3389/fnmol.2021.797253. PMID: 35069111; PMCID: PMC8780133.

CHEN, T.-S. et al. The role of glutamate receptors in epilepsy. *Biomedicines*, v. 11, p. 783, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11030783.

CILTAS, A. C.; TOY, C. E.; GÜNEŞ, H.; YAPRAK, M. Effects of probiotics on GABA/glutamate and oxidative stress in PTZ-induced acute seizure model in rats. *Epilepsy Research*, v. 195, p. 107190, set. 2023. PMID: 37473590.

DEARBORN, J. T. et al. Effects of chronic cannabidiol in a mouse model of naturally occurring neuroinflammation, neurodegeneration, and spontaneous seizures. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 11286, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-15134-5.

DEMASI, M. et al. Oxidative modification of proteins: from damage to catalysis, signaling, and beyond. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 35, n. 12, p. 1016–1080, out. 2021. DOI: 10.1089/ars.2020.8176. Epub 2021 abr. 26. PMID: 33726509.

DESNIOUS, B. et al. Efficacy and tolerance of cannabidiol in the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome. *Epilepsia Open*, v. 9, n. 1, p. 397-403, fev. 2024. DOI: 10.1002/epi4.12796. Epub 2023 nov. 15. PMID: 37485779; PMCID: PMC10839357.

EMERTON, B.C.; MORGAN, A.K. Neuropsychological comorbidities in pediatric epilepsy. In: DREDGE, D.C. (org.). *Handbook of Pediatric Epilepsy*. Cham: Springer, 2022. p. [número da página]. DOI: 10.1007/978-3-319-08290-5_9.

EYAL, S. Tuning sodium channel blockers to the near-atomic level. *Epilepsy Currents*, v. 24, n. 2, p. 123–125, 17 jan. 2024. DOI: 10.1177/15357597231225065.

FABISIAK, T.; PATEL, M. Crosstalk between neuroinflammation and oxidative stress in epilepsy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, 976953, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.976953.

FALCO-WALTER, J. Epilepsy - Definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Seminars in Neurology*, v. 40, n. 6, p. 617-623, dez. 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1718719. Epub 5 nov. 2020. PMID: 33155183.

FARRELLY, A. M.; VLACHOU, S.; GRINTZALIS, K. Efficacy of Phytocannabinoids in Epilepsy Treatment: Novel Approaches and Recent Advances. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 8, p. 3993, abr. 2021. DOI: 10.3390/ijerph18083993. PMID: 33920188; PMCID: PMC8070313.

FILIPIUC, L. E. et al. Major phytocannabinoids and their related compounds: Should we only search for drugs that act on cannabinoid receptors? *Pharmaceutics*, v. 13, n. 11, p. 1823, 1 nov. 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111823. PMID: 34834237; PMCID: PMC8625816.

FISHER, R.S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, v. 58, n. 4, p. 522-530, abr. 2017. DOI: 10.1111/epi.13670. Epub 8 mar. 2017. PMID: 28276060.

FISHER RS, BONNER AM. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. *Neurodiagn J*. 2018;58(1):1-10. doi: 10.1080/21646821.2018.1428455. PMID: 29562876.

FRENCH, J. et al. A randomized phase 2b efficacy study in patients with seizure episodes with a predictable pattern using Staccato® alprazolam for rapid seizure termination. *Epilepsia*, v. 64, n. 2, p. 374-385, fev. 2023. DOI: 10.1111/epi.17441. Epub 7 dez. 2022. PMID: 36268811; PMCID: PMC10107237.

FUENTES, D. et al. Neuropsychology, theory and practice. Artmed; 2007. 432 p. ISBN: 8536311193. Braz. J. Psychiatry, 30 (3) set 2008. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300028.

FUJIKAWA, D. G. Programmed mechanisms of status epilepticus-induced neuronal necrosis. *Epilepsia Open*, v. 8, supl. 1, p. S25–S34, maio 2023. DOI: 10.1002/epi4.12593. Epub 2022 abr. 17. PMID: 35278284; PMCID: PMC10173844.

GEORGIEVA, D. et al. Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, v. 141, p. 109159, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109159. Epub 2023 mar. 7. PMID: 36893722.

GIUSSANI, G. et al. Efficacy and tolerability of low versus standard daily doses of antiseizure medications in newly diagnosed focal epilepsy: A multicenter, randomized, single-blind, non-inferiority trial (STANDLOW). *Epilepsia Open*, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 643–653, abr. 2025. DOI: 10.1002/epi4.70016

GLEICHGERRCHT, E. et al. Association between anatomical location of surgically induced lesions and postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, [S.l.], v. 98, n. 2, p. e141–e151, 11 jan. 2022. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013033.

GOLDBERG, E. M.; COULTER, D. A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 14, n. 5, p. 337–349, maio 2013. DOI: 10.1038/nrn3482. Epub 18 abr. 2013. PMID: 23595016; PMCID: PMC3982383.

GOLDIM MPS, DELLA GIUSTINA A, PETRONILHO F. Using Evans Blue Dye to Determine Blood-Brain Barrier Integrity in Rodents. *Curr Protoc Immunol*. 2019 Sep;126(1). DOI: 10.1002/cpim.83. PMID: 31483106.

GOLUB, V.; REDDY, D. S. Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1264, p. 93–110, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0_7. PMID: 33332006.

GOWDA, V. K. et al. Levetiracetam versus Phenobarbitone in Neonatal Seizures – A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatrics*, [S.l.], v. 56, n. 8, p. 643–646, 15 ago. 2019.

GRUENBAUM, B. F. et al. The role of glutamate and blood–brain barrier disruption as a mechanistic link between epilepsy and depression. *Cells*, v. 13, n. 14, p. 1228, 2024. DOI: 10.3390/cells13141228.

GUAN, Z. et al. Relationship between tight junctions of the BBB and astrocyte connective function in epilepsy: Albumin and astrocyte activation. *Medicine Plus*, v. 1, n. 3, p. 100047, set. 2024. DOI: 10.1016/j.medp.2024.100047.

HAKAMI, T. Neuropharmacology of antiseizure drugs. *Neuropsychopharmacology Reports*, v. 41, n. 3, p. 336–351, set. 2021. DOI: 10.1002/npr2.12196. Epub 23 jul. 2021. PMID: 34296824; PMCID: PMC8411307.

HELMSTAEDTER, C.; WITT, J. A. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*, v. 49, p. 83-89, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.017. Epub 1 mar. 2017. PMID: 28284559.

ILHAN, Z. E. et al. Exposure to anti-seizure medications impact growth of gut bacterial species and subsequent host response. *Neurobiology of Disease*, v. 167, p. 105664, 1 jun. 2022. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105664. Epub 2022 fev. 17. PMID: 35183703.

JANSON, M. T.; BAINBRIDGE, J. L. Continuing burden of refractory epilepsy. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 55, n. 3, p. 406-408, mar. 2021. DOI: 10.1177/1060028020948056. Epub 14 ago. 2020. PMID: 32795085.

JIAO, D. et al. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of epilepsy: electromagnetic stimulation-mediated neuromodulation therapy and new technologies. *Neural Regeneration Research*, v. 20, n. 4, p. 917-935, 1 abr. 2025. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01444. Epub 3 abr. 2024. PMID: 38989927; PMCID: PMC11438347.

JITCA, G. et al. Cannabidiol: Bridge between antioxidant effect, cellular protection, and cognitive and physical performance. *Antioxidants (Basel)*, v. 12, n. 2, p. 485, 14 fev. 2023. DOI: 10.3390/antiox12020485. PMID: 36830042; PMCID: PMC9952814.

JUGL, S. et al. Much ado about dosing: The needs and challenges of defining a standardized cannabis unit. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 4, n. 2, p. 121-124, 17 jun. 2021. DOI: 10.1159/000517154. PMID: 35224432; PMCID: PMC8832202.

KAZMI, Z. et al. Anti-epileptic activity of daidzin in PTZ-induced mice model by targeting oxidative stress and BDNF/VEGF signaling. *Neurotoxicology*. 2020 Jul;79:150-163. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.05.005. Epub 2020 May 23. PMID: 32450180.

KHABOUSHAN, K.; YAZDANPANA, N.; REZAEI, N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Molecular Neurobiology*, v. 59, n. 3, p. 1724–1743, mar. 2022. DOI: 10.1007/s12035-022-02725-6.

KHALIFE, M. R.; SCOTT, R. C.; HERNAN, A. E. Mechanisms for cognitive impairment in epilepsy: moving beyond seizures. *Frontiers in Neurology*, v. 13, p. 878991, 12 maio 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.878991.

KHAN, J. Z. et al. Chronic stress intensify PTZ-induced seizures by triggering neuroinflammation and oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 729, p. 150333, 15 out. 2024. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150333.

KHANAL, P.; PATIL, V. S.; BHATTACHARYA, K.; PATIL, B. M. Multifaceted targets of cannabidiol in epilepsy: Modulating glutamate signaling and beyond. *Computers in Biology and Medicine*, v. 179, p. 108898, set. 2024. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2024.108898. Epub 2024 jul. 23. PMID: 39047503.

KÖKEN, Ö. Y. et al. Focality in childhood absence epilepsy. *Neurological Research*, v. 46, n. 7, p. 626-633, jul. 2024. DOI: 10.1080/01616412.2024.2339114. Epub 21 abr. 2024. PMID: 38643974.

KOSENKOV, A. M. et al. The role of the endocannabinoid system in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Reviews in the Neurosciences*, v. 36, n. 4, p. 351–370, 12 dez. 2024. DOI: 10.1515/revneuro-2024-0114. PMID: 39660979.

LI, C. C.; CHANG, C. C.; CHERNG, Y. G. et al. Risk and outcomes of diabetes in patients with epilepsy. *Scientific Reports*, v. 11, p. 18888, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-98340-x.

LÖSCHER, W. et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*, v. 72, n. 3, p. 606-638, 2020. DOI: 10.1124/pr.120.019539.

LÖSCHER, W., & BRANDT, C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev.* 2010 Dec;62(4):668-700. DOI: 10.1124/pr.110.003046. PMID: 21079040; PMCID: PMC3014230.

ŁUKAWSKI, K.; CZUCZWAR, S. J. Oxidative stress and neurodegeneration in animal models of seizures and epilepsy. *Antioxidants, Basel*, v. 12, n. 5, p. 1049, 2023. DOI: 10.3390/antiox12051049.

MADIREDDY, S.; MADIREDDY, S. Therapeutic strategies to ameliorate neuronal damage in epilepsy by regulating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation. *Brain Sciences*, v. 13, 784, 2023. DOI: 10.3390/brainsci13050784.

MALLHI, T. H. et al. Relationship between the use of drugs and changes in body weight among patients: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 21, n. 4, jun. 2022. DOI: 10.4314/tjpr.v21i4.30.

MALLICK, K.; KHAN, M. F.; BANERJEE, S. The anxiolytic effects of cannabinoids: A comprehensive review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 243, p. 173828, out. 2024. DOI: 10.1016/j.pbb.2024.173828. Epub 2024 jul. 18. PMID: 39032530.

MANREZA, M. L. G. et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, São Paulo*, v. 79, n. 4, p. 290–298, abr. 2021. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0082.

MARTINVALLET, D.; WALCH, M. Editorial: The role of reactive oxygen species in protective immunity. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 832946, jan. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.832946. PMID: 35145515; PMCID: PMC8821872.

MASOUMI, M. et al. Cannabidiol anticonvulsant effects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in male rats are mediated by neuroinflammation modulation and cannabinoids 1 (CB1), but not CB2 and GABAA receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 9, n. 3, p. 797–808, jun. 2024. DOI: 10.1089/can.2023.0067.

MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA, M.; ZAWADZKA, M. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, v. 56, n. 1, p. 14-20, 2022. DOI: 10.5603/PJNNS.a2022.0020. Epub 2022 fev. 25. PMID: 35211946.

METCALFE, N. B.; OLSSON, M. How telomere dynamics are influenced by the balance between mitochondrial efficiency, reactive oxygen species production and DNA damage.

Molecular Ecology, v. 31, n. 23, p. 6040–6052, dez. 2022. DOI: 10.1111/mec.16150. Epub 2021 set. 6. PMID: 34435398.

MIAO, Y.; ZHAO, F.; GUAN, W. A novel insight into the antidepressant effect of cannabidiol: possible involvement of the 5-HT_{1A}, CB₁, GPR55, and PPAR γ receptors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 28, n. 2, p. pyae064, 4 fev. 2025. DOI: 10.1093/ijnp/pyae064. PMID: 39657242; PMCID: PMC11878560.

MONTEIRO, Á. B. et al. Pentylentetrazole: a review. *Neurochemistry International*, v. 180, p. 105841, nov. 2024. DOI: 10.1016/j.neuint.2024.105841.

MUJAHID, K. et al. Cannabidiol as an immune modulator: A comprehensive review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, [S.l.], v. 33, art. 11, maio 2025. DOI: 10.1007/s44446-025-00005-7.

MÜLLER, P.; DRAGUHN, A.; EGOROV, A. V. Persistent sodium currents in neurons: potential mechanisms and pharmacological blockers. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, v. 476, p. 1445–1473, 2024. DOI: 10.1007/s00424-024-02980-7.

MUTANANA, N. et al. General side effects and challenges associated with anti-epilepsy medication: A review of related literature. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*, v. 12, n. 1, p. e1–e5, 30 jun. 2020. DOI: 10.4102/phcfm.v12i1.2162. PMID: 32634006; PMCID: PMC7343956.

NAVARRO, G. et al. Design of negative and positive allosteric modulators of the cannabinoid CB₂ receptor derived from the natural product cannabidiol. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 64, n. 13, p. 9354–9364, 8 jul. 2021. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00561. Epub 2021 jun. 23. PMID: 34161090.

NEHA, K. C. et al. Efficacy of oral sodium chloride in reducing the incidence of hyponatremia in children with epilepsy receiving oxcarbazepine monotherapy: A randomized controlled trial (SCHO Trial). *Epilepsy & Behavior*, [S.l.], v. 158, p. 109939, set. 2024. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109939.

PANDEY, P. et al. Determination of the negative allosteric binding site of cannabidiol at the CB₁ receptor: A combined computational and site-directed mutagenesis study. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 16, n. 3, p. 311–328, 5 fev. 2025. DOI: 10.1021/acschemneuro.4c00343. Epub 2025 jan. 15. PMID: 39812521.

PARVEEN, A. et al. Emerging computational and pharmacological study of topiramate: a brief review. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, v. 21, n. 1, p. 624–633, 2024. DOI: 10.30574/wjarr.2024.21.1.0023.

PATEL, V. et al. Cannabidiol protects striatal neurons by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 8, n. 2, p. 299–308, abr. 2023. DOI: 10.1089/can.2022.0090. Epub 2022 nov. 28. PMID: 36454179.

PEARSON-SMITH, J. N. et al. Oxidative stress contributes to status epilepticus associated mortality. *Neurochemistry Research*, v. 42, n. 7, p. 2024–2032, jul. 2017. DOI: 10.1007/s11064-017-2273-1. Epub 2 mai. 2017. PMID: 28462450; PMCID: PMC5640323.

PEREIRA, S. R. et al. Cannabidiol modulation of oxidative stress and signalling. *Neuronal Signal*, v. 5, n. 3, p. NS20200080, ago. 2021. DOI: 10.1042/NS20200080. PMID: 34497718; PMCID: PMC8385185.

PERUCCA, E. et al. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurology*, v. 22, n. 8, p. 723-734, ago. 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00151-5. Epub 2023 jun. 20. PMID: 37352888.

PETERS, J. M. et al. Concomitant cannabidiol does not impact safety and effectiveness of diazepam nasal spray for seizure clusters: Post hoc analysis of a phase 3 safety study. *Epilepsy & Behavior*, v. 144, p. 109248, jul. 2023. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109248. Epub 19 maio 2023. PMID: 37210793.

PING, X. et al. Blocking receptor for advanced glycation end products (RAGE) or toll-like receptor 4 (TLR4) prevents posttraumatic epileptogenesis in mice. *Epilepsia*, v. 62, n. 12, p. 3105-3116, dez. 2021. DOI: 10.1111/epi.17069. Epub 2021 set. 18. PMID: 34535891; PMCID: PMC9111750.

PINTO, J. S.; MARTEL, F. Effects of cannabidiol on appetite and body weight: a systematic review. *Clinical Drug Investigation*, v. 42, p. 909-919, 2022. DOI: 10.1007/s40261-022-01205-y.

PINTORI, N. et al. THC and CBD: Villain versus hero? Insights into adolescent exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 5251, 2023. DOI: 10.3390/ijms24065251.

REDDY DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Exp Neurol*. 2023 Jan;359:114237. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114237. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36206806.

RHO, J. M.; BOISON, D. The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, v. 18, p. 333–347, 2022. DOI: 10.1038/s41582-022-00651-8.

ROSENBERG, E. C. et al. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. *Neuron*, v. 111, n. 8, p. 1282-1300.e8, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.01.018. Epub 2023 fev. 13. PMID: 36787750.

RUBIO, C. et al. Classification of current experimental models of epilepsy. *Brain Sciences*, v. 14, n. 10, p. 1024, 16 out. 2024. DOI: 10.3390/brainsci14101024.

RUSZCZAK, A. et al. Susceptibility to pentylentetrazole-induced seizures in mice with distinct activity of the endogenous opioid system. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 13, p. 6978, 26 jun. 2024. DOI: 10.3390/ijms25136978.

RYVLIN, P.; NGUYEN, D. K. Insular seizures and epilepsies: Ictal semiology and minimal invasive surgery. *Current Opinion in Neurology*, v. 34, n. 2, p. 153-165, abr. 2021. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000907. PMID: 33664202.

SALANOVA, V. et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, v. 62, n. 6, p. 1306-1317, jun. 2021. DOI: 10.1111/epi.16895. Epub 8 abr. 2021. PMID: 33830503.

SANTO, J., MAIDERI, N., & PORTUGUEZ, M. (2004). Epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 10 (4), 29-33.

SARLO, G. L.; HOLTON, K. F. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: a review. *Seizure*, v. 91, p. 213–227, out. 2021. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.028.

SCHEFFER, I. E. et al. Safety and tolerability of transdermal cannabidiol gel in children with developmental and epileptic encephalopathies: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 9, p. e2123930, set. 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23930. PMID: 34477852; PMCID: PMC8417764.

SCHOUTEN, M.; DALLE, S.; MANTINI, D.; KOPPO, K. Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1328885, 15 jan. 2024. DOI: 10.3389/fphar.2023.1328885. PMID: 38288087. PMCID: PMC10823027.

SCORZA, F. A.; DE ALMEIDA, A. C. G.; SCORZA, C. A.; FINSTERER, J. Sudden death in a patient with epilepsy and arterial hypertension: time for re-assessment. *Clinics*, [S.l.], v. 76, art. e3023, 2021. DOI: 10.6061/clinics/2021/e3023

SEN, A. et al. Safety, tolerability, and efficacy outcomes of the Investigation of Levetiracetam in Alzheimer's disease (ILiAD) study: a pilot, double-blind placebo-controlled crossover trial. *Epilepsia Open*, [S.l.], v. 9, n. 6, p. 2353–2364, dez. 2024. DOI: 10.1002/epi4.13070.

SHIMADA T, YAMAGATA K. Pentylentetrazole-Induced Kindling Mouse Model. *J Vis Exp*. 2018 Jun 12;(136):56573. doi: 10.3791/56573. PMID: 29985308; PMCID: PMC6101698.

SHIN, E. J. et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochemical International*, v. 59, n. 2, p. 122-137, ago. 2011. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.03.025. Epub 13 jun. 2011. PMID: 21672578; PMCID: PMC3606551.

SHUMING, J. et al. The efficacy and safety of patent Foramen Ovale Closure for Refractory Epilepsy (PFOC-RE): a prospectively randomized control trial of an innovative surgical therapy for refractory epilepsy patients with PFO of high-grade right-to-left shunt. *BMC Neurology*, [S.l.], v. 23, n. 1, art. 282, 27 jul. 2023. DOI: 10.1186/s12883-023-03317-0.

SI, M. et al. Activatable Dual-Optical Molecular Probe for Bioimaging Superoxide Anion in Epilepsy. *Analytical Chemistry*, v. 96, n. 11, p. 4632–4638, mar. 2024. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c05641.

SILVINATO, A.; FLORIANO, I.; BERNARDO, W. M. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), v. 68, n. 10, p. 1345-1357, nov. 2022. DOI: 10.1590/1806-9282.2022D689. PMID: 36417631; PMCID: PMC9683917.

SINGH, T.; MISHRA, A.; GOEL, R. K. PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: relevance and reliability. *Metabolic Brain Disease*, v. 36, n. 7, p. 1573–1590, out. 2021. DOI: 10.1007/s11011-021-00823-3.

SOUZA, J. D. R. et al. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020–2022). *Pharmaceutics*, v. 14, p. 2598, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122598.

SPRUILL, T. M. et al. Telephone-based depression self-management in Hispanic adults with epilepsy: a pilot randomized controlled trial. *Translational Behavioral Medicine*, v. 11, n. 7, p. 1451-1460, jul. 2021. DOI: 10.1093/tbm/ibab045. PMID: 33963873; PMCID: PMC8320882.

STAFSTROM CE, CARMANT L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jun 1;5(6). doi: 10.1101/cshperspect.a022426. PMID: 26033084; PMCID: PMC4448698.

STAFSTROM, C. E. et al. Diagnosing and managing childhood absence epilepsy by telemedicine. *Epilepsy & Behavior*, v. 115, p. 107404, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107404. Epub 13 dez. 2020. PMID: 33323339.

SULEYMANOVA, E. M. Behavioral comorbidities of epilepsy and neuroinflammation: Evidence from experimental and clinical studies. *Epilepsy & Behavior*, v. 117, p. 107869, abr. 2021. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107869. Epub 2021 mar. 5. PMID: 33684786.

SUN, H.; LI, X.; GUO, Q. et al. Research progress on oxidative stress regulating different types of neuronal death caused by epileptic seizures. *Neurological Sciences*, v. 43, p. 6279–6298, 2022. DOI: 10.1007/s10072-022-06302-6.

SURESH, H. et al. Add-On Deep Brain Stimulation versus Continued Vagus Nerve Stimulation for Childhood Epilepsy (ADVANCE): A Partially Randomized Patient Preference Trial. *Annals of Neurology*, v. 96, n. 2, p. 405-411, ago. 2024. DOI: 10.1002/ana.26956. Epub 1 jun. 2024. PMID: 38822686.

SWEENEY, M.D. et al. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*, 2019 Jan 1;99(1):21-78. DOI: 10.1152/physrev.00050.2017. PMID: 30280653; PMCID: PMC6335099.

SYMONDS, J. D. et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*, [S.l.], v. 144, n. 9, p. 2879–2891, 22 out. 2021. DOI: 10.1093/brain/awab162.

SZAFLARSKI, Jerzy P. et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*, v. 59, n. 8, p. 1540-1548, 12 jul. 2018. Wiley. DOI: 10.1111/epi.14477.

TABASSUM, S.; SHORTER, S.; OVSEPIAN, S. V. Analysis of the action mechanisms and targets of herbal anticonvulsants highlights opportunities for therapeutic engagement with refractory epilepsy. *Journal of Molecular Medicine*, [S.l.], v. 102, p. 761–771, 2024. DOI: 10.1007/s00109-024-02445-5.

THIJS, R. D. et al. Epilepsy in adults. *The Lancet*, [S.l.], v. 393, n. 10172, p. 689–701, 16 fev. 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.

TRINKA, E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia*. 2011 Oct;52 Suppl 8:35-8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03232.x. PMID: 21967358.

UTTL, L. et al. Anticonvulsive effects and pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD) in the pentylenetetrazol (PTZ) or N-methyl-D-aspartate (NMDA) models of seizures in infantile rats. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 94, 2022. DOI: 10.3390/ijms23010094.

VAN ERUM, J.; VAN DAM, D.; DE DEYN, P. P. PTZ-induced seizures in mice require a revised Racine scale. *Epilepsy & Behavior*, v. 95, p. 51-55, jun. 2019. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.02.029. Epub 24 abr. 2019. PMID: 31026782.

VEZZANI, A.; FRENCH, J.; BARTFAI, T.; BARAM, T. Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, v. 7, n. 1, p. 31-40, jan. 2011. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.178. PMID: 21135885; PMCID: PMC3378051.

VEZZANI, A.; VIVIANI, B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, v. 96, pt. A, p. 70-82, set. 2015. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.027. PMID: 25445483.

VEZZANI, A. Brain inflammation and seizures: evolving concepts and new findings in the last 2 decades. *Epilepsy Currents*, [S.l.], v. 20, supl. 2, p. 40s-43s, 2020. DOI: 10.1177/1535759720948900

VEZZANI, A. et al. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, [S.l.], v. 18, n. 12, p. 707-722, dez. 2022. DOI: 10.1038/s41582-022-00727-5.

VIANA, M. B.; DE AQUINO, P. E. A.; ESTADELLA, D.; RIBEIRO, D. A.; VIANA, G. S. B. Cannabis sativa and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases? *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 5, n. 1, p. 207-219, nov. 2022. DOI: 10.1159/000527335. PMID: 36467781; PMCID: PMC9710321.

WALKER, M. C. Reactive oxygen species in status epilepticus. *Epilepsia Open*, v. 8, supl. 1, p. S66-S72, maio 2023. DOI: 10.1002/epi4.12691. Epub 2023 jan. 28. PMID: 36648377; PMCID: PMC10173846.

WELTHA L, REEMMER J, BOISON D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull*. 2019 Sep;151:46-54. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.008. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30468847; PMCID: PMC6527499.

WENGERT, E. R.; PATEL, M. K. The role of the persistent sodium current in epilepsy. *Epilepsy Currents*, v. 21, n. 1, 2020. DOI: 10.1177/1535759720973978.

WU, L. et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of insulin-like growth factor-1 overexpression in pentylenetetrazole (PTZ)-induced mouse model of chronic epilepsy. *Brain Research*, v. 1785, p. 147881, 15 jun. 2022. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.147881.

XU, C. et al. Channelopathy of Dravet syndrome and potential neuroprotective effects of cannabidiol. *Journal of Central Nervous System Disease*, v. 13, p. 11795735211048045, 20 dez. 2021. DOI: 10.1177/11795735211048045. PMID: 34992485; PMCID: PMC8724990.

XU, J. et al. Efficacy and safety of adjunctive cenobamate based on patient etiology: Post-hoc analysis of YKP3089C017 randomized clinical trial. *Seizure*, [S.l.], v. 118, p. 95–102, maio 2024. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.04.017.

YAMAKAWA, K.; MEISLER, M. H.; ISOM, L. L. Sodium Channelopathies in Human and Animal Models of Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders. In: NOEBELS, J. L. et al. (ed.). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2024. Cap. 44. PMID: 39637100.

YANG, Y. et al. Early assessment of responsive neurostimulation for drug-resistant epilepsy in China: A multicenter, self-controlled study. *Chinese Medical Journal (English)*, v. 138, n. 4, p. 430-440, fev. 2025. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003292. Epub 27 nov. 2024. PMID: 39593204; PMCID: PMC11845213.

YILGOR, A.; DEMIR, C. Determination of oxidative stress level and some antioxidant activities in refractory epilepsy patients. *Scientific Reports*, v. 14, p. 6688, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-57224-6.

YING, W. et al. Superoxide anion monitoring in epileptic brains with a near-infrared fluorescent probe. *Dyes and Pigments*, v. 213, p. 111155, maio 2023. DOI: 10.1016/j.dyepig.2023.111155.

YUAN, J. et al. In silico prediction and validation of CB2 allosteric binding sites to aid the design of allosteric modulators. *Molecules*, v. 27, n. 2, p. 453, 11 jan. 2022. DOI: 10.3390/molecules27020453. PMID: 35056767; PMCID: PMC8781014.

ZABRODSKAYA, Y. et al. Neuroinflammatory dysfunction of the blood–brain barrier and basement membrane dysplasia play a role in the development of drug-resistant epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, 12689, 2023. DOI: 10.3390/ijms241612689.

ZACCARA, G. et al. Drugs for patients with epilepsy and excessive daytime sleepiness. *Epilepsy & Behavior*, v. 124, p. 108311, 14 set. 2021. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108311. Epub ahead of print. PMID: 34534876.

ZAITSSEV, A. V. et al. Synaptic dysfunction in epilepsy. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, v. 57, p. 542–563, 2021. DOI: 10.1134/S002209302103008X.

ZAVALA-TECUAPETLA, C.; LUNA-MUNGUÍA, H.; LÓPEZ-MERAZ, M. L.; CUELLAR-HERRERA, M. Advances and Challenges of Cannabidiol as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 24, p. 16181, dez. 2022. DOI: 10.3390/ijms232416181. PMID: 36555823; PMCID: PMC9783044.

ZHANG, D. D. et al. Epilepsy and brain health: a large prospective cohort study. *Journal of Translational Medicine*, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 1172, 2024. DOI: 10.1186/s12967-024-06006-9.