

USO DE CANABINOIDES NO CONTROLE DE CRISES CONVULSIVAS EM ASTROCITOMA PÓS NEUROCIRURGIA

Rilvan Galileu Fernandes Oliveira do Nascimento¹, Laise Gisele de Souza²,
Felipe Reynan Paiva Vieira Santos³, Antônio de Souza Andrade Filho⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os astrocitomas são tumores de baixo grau que apresentam característica de refratariedade ao tratamento medicamentoso de controle das crises convulsivas. **APRESENTAÇÃO DO CASO:** G.M.S, homem, 29 anos, iniciou quadro depressivo e de episódios frequentes de tontura não rotatória associada a cefaleia holocraniana de moderada intensidade, com piora significativa mediante abalos emocionais. Evoluiu com uma hemiparesia facial esquerda. Apresentou desmaio súbito, rebaixamento do nível de consciência e pupilas midriáticas, necessitando ser intubado. A TC de Crânio evidenciou formação de aspecto cístico e loculado frontotemporal à direita. A avaliação pela neurocirurgia determinou a drenagem e exérese de lesão, sendo confirmado diagnóstico patológico de Astrocitoma Difuso Grau II. Durante a internação, paciente evoluiu com AVE isquêmico e déficit visual de topografia cortical associada. Após alta hospitalar, apresentou episódios de crises convulsivas tônico-clônico generalizadas e importante comprometimento cognitivo. Fez uso dos anticonvulsivantes, desde intra-hospitalar, sem atenuação plena das crises. Devido ausência de controle pleno, fez-se um teste terapêutico com o óleo de CBD/THC 1:1, acarretando melhora do controle das crises convulsivas. **DISCUSSÃO:** Em consonância com achados de ensaios clínicos randomizados na literatura, observou-se que o paciente do presente estudo apresentou redução na frequência de crises convulsivas com uso do óleo. Ensaios clínicos recentes de fase II indicaram resultados positivos em relação à sobrevivência de pacientes com GBM, após o tratamento com canabinoides. **CONCLUSÃO:** Os Canabinoides têm implicado em significativa melhora das crises convulsivas, além de possíveis efeitos positivos na interação cognitiva e social de paciente com astrocitoma em estado de recuperação pós neurocirurgia.

Palavras-chave: Canabinoides; Astrocitoma; Neurocirurgia.

CANNABINOIDES USE IN THE CONTROL OF CONVULSIVE CRISIS IN ASTROCYTOMA AFTER NEUROSURGERY

ABSTRACT

INTRODUCTION: Astrocytomas are low-grade tumors that are refractory to drug treatment to control seizures. **CASE REPORT:** G.M.S, a 29-year-old man, started to suffer from depression and frequent episodes of non-rotating dizziness associated with moderate-intensity holocranial headache, with significant worsening through emotional shock. He evolved with a left facial hemiparesis. He presented with sudden fainting, decreased level of consciousness and mydriatic pupils, needing to be intubated. Cranial CT showed formation of a cystic and loculate aspect in frontotemporal right region. The neurosurgery evaluation determined the drainage and excision of the lesion, and pathological diagnosis of Grade II Diffuse Astrocytoma was confirmed. During hospitalization, the patient evolved with ischemic stroke and visual deficit in associated cortical topography. After hospital discharge, he presented episodes of generalized tonic-clonic seizures and significant cognitive impairment. He used anticonvulsants, since in-hospital, without fully mitigating crises. Due to the absence of full control, a therapeutic test was performed with CBD/THC 1:1 oil, leading to improved control of seizures. **DISCUSSION:** In line with findings from randomized clinical trials in the literature, it was observed that the patient in the present study showed a reduction in the frequency of seizures with the use of oil. Recent phase II clinical trials have shown positive results regarding the survival of patients with GBM after treatment with cannabinoids. **CONCLUSION:**

¹ Médico Especializando (E1) em Neurologia pela Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

² Graduanda de medicina na UniFTC, Salvador, BA. Estagiária da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

³ Graduando de medicina na Escola Bahiana de Medicina, Salvador, BA. Estagiário da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

⁴ Coordenador de Neurologia na Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA. Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Coordenador da Especialização de Neurologia da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro, Salvador, BA. E-mail: andradeneuro2@gmail.com

Cannabinoids has resulted in a significant improvement in seizures, in addition to possible positive effects on the cognitive and social interaction of a patient with astrocytoma in a state of recovery after neurosurgery.

Keywords: Cannabinoids; Astrocytoma; Neurosurgery.

INTRODUÇÃO

Os astrocitomas difusos de baixo grau de malignidade são tumores celulares, heterogêneos, geralmente pouco delimitados e infiltrativos, que apresentam pleomorfismo nuclear, sem sinais de anaplasia (mitoses, proliferação endotelial e necrose) e podem ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso central (SNC) (1). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define-os como astrocitomas grau II. O aumento de celularidade, quando discreto, simula um processo de gliose reacional, que dificulta o diagnóstico anatomopatológico. A presença de microcistos, o citoplasma escasso e a cromatina mais espessa são características úteis para o diagnóstico diferencial (1,2). Microcalcificações podem estar presentes em 15% dos casos (2,3).

A classificação de St. Anne-Mayo definem-os como astrocitomas grau I e II, astrócitos tipo 1 ou células da linhagem O2 que originam os astrocitomas grau II (4). Aventa-se que mutações do p53 e a perda da heterozigose do cromossomo 17p relacionem-se a gênese desses tumores (5). Astrócitos protoplasmáticos são encontrados com frequência no córtex e nos núcleos da base, enquanto os astrócitos fibrilares são mais encontrados na substância branca, em estruturas perivasculares. A distinção entre os astrocitomas fibrilares (mais frequentes) e os astrocitomas protoplasmáticos é feita com base na presença de fibrilas neurogliais, associadas com os astrocitomas fibrilares. Ambos são difusos e infiltrativos, expressando proteína glial fibrilar acídica (GFAP) na análise imuno-histoquímica (2,3).

Astrocitomas gemistocíticos são mais raros e predominam em córtex. Tais tumores contêm células com material hialino relacionados a sua aparência globosa. Embora considerados como astrocitomas grau II, esses tumores podem comportar-se de forma mais agressiva/virulenta, com maior propensão a evoluir para tumores anaplásicos (astrocitoma anaplásico e glioblastoma multiforme) (3,5-8).

Os astrocitomas grau II não se classificam como “benignos” devido fatores como: sua localização, a natureza infiltrativa, a morbidade e o risco de evolução para graus mais malignos. Os pacientes têm prognóstico ruim quanto evolução dos Astrocitomas Grau II para graus mais malignos, e há evidente relação desta evolução com aumento na mortalidade dos pacientes (1-3,5,6,9,10).

Descrevemos a evolução clínica de um paciente diagnosticado com Astrocitoma difuso grau II, o qual pós intervenção neurocirúrgica apresentou recorrência e escapes de crises convulsivas.

APRESENTAÇÃO DO CASO

G.M.S., sexo masculino, solteiro, residente em Salvador (BA), após abalo emocional apresentou quadro depressivo. Além da queixa de humor deprimido, apresentou episódios de tontura não rotatória associada e relato de cefaleia holocraniana de moderada intensidade acentuada mediante fatores de estresse, com impacto em suas atividades laborais. Em setembro de 2017, iniciou acompanhamento com psicólogo. A primeira consulta médica psiquiátrica ocorreu no dia 05 de janeiro de 2018, na qual iniciou-se uso de Rivotril (0,5mg, 01 vez ao dia) e Escitalopram (10mg, 01 vez ao dia). Também foram solicitados exames complementares de neuroimagem, porém o paciente não conseguiu realizá-los.

Em fevereiro de 2018, evoluiu com quadro de hemiparesia facial esquerda, diminuição da mímica facial. Foi orientado para encaminhar-se ao médico com urgência, mas retardou a procura por atendimento, alegando tais comemorativos clínicos ao aparelho ortodôntico que havia colocado recentemente. Após alguns dias, realizou viagem para Argentina com a família e durante o período em Buenos Aires apresentou sintomas descritos anteriormente com episódios mais acentuados e constantes: tontura não rotatória, acentuada vertigem, sensação de desmaio, mal-estar e cefaleia holocraniana de forte intensidade em caráter opressivo com predomínio à direita. Apresentou ainda dificuldade para elevação do tronco quando em decúbito dorsal, comprometimento para iniciar a marcha (devido tontura), necessitando em tempo integral de acompanhante durante a viagem. Retornou para Salvador em 16 de fevereiro de 2018, com sintomas mantidos, e apresentando náusea e vômitos, vários episódios (mais de 06 episódios).

Paciente deu entrada em unidade hospitalar no dia 17 de fevereiro de 2018, apresentando quadro de cefaleia holocraniana de forte intensidade com as mesmas características citadas acima, além de mal-estar, náusea, vômitos (03 episódios) e astenia. Durante abordagem em emergência, apresentou inicialmente diagnóstico de infecção do trato urinário, evoluindo com desmaio súbito, rebaixamento do nível de consciência, pupilas midriáticas; necessitando de intubação orotraqueal, ventilação mecânica, monitorização e oximetria de pulso. A Tomografia Computadorizada de Crânio Simples (TAC) evidenciou formação de aspecto cístico e loculado frontotemporal à direita, apresentando conteúdo com

densidade, discretamente superior ao líquido, com aparente realce periférico linear e medindo cerca de 7,0x6,7x5,0 cm. Notou-se, na imagem, hipodensidade perilesional, correspondendo a edema e efeito compressivo da lesão, determinando redução dimensional do ventrículo lateral direito, apagamento dos sulcos corticais, herniação do úncus e corno temporal do ventrículo lateral direito, herniação subfalcina e desvio contralateral da linha média em cerca de 1,8 cm.

A avaliação pelo neurocirurgião determinou a realização de drenagem e exérese de lesão cística intracraniana/craniectomia. Foi interrogado hemorragia intracraniana/hipertensão intracraniana, sendo a peça cirúrgica encaminhada para análise anatomopatológica. O laudo de análise anatomopatológica evidenciou em amostras de fragmentos (01 e 02) irregulares de tecido pardo medindo em conjunto 0,6x0,4x0,1 cm - macroscopicamente, em descrição de microscopia - fragmentos de população celular difusamente distribuída composta predominantemente por células semelhantes a gemistócitos exibindo núcleos hipercromáticos, rechaçados para periferia e citoplasma eosinofílico amorfo; em amostra 02, tumor com tecido de aspecto pardo-acinzentado, medindo 6,4x2,5x1,9 cm, aos cortes tecido esbranquiçado e compacto; microscopia com células gliais com núcleos redondos, hipercromáticos, regulares e citoplasma escasso. Após procedimento cirúrgico, foi realizada TAC de controle a qual demonstrou melhora no pós-cirúrgico da região frontotemporal direita e região adjacente à lesão (figura 1).

Em estudo imunoistoquímico, bem como pelos aspectos morfológicos, confirmam o diagnóstico de Astrocitoma Difuso Grau II WHO na amostra. Após isto, o paciente foi encaminhado para Unidade de Terapia Intensiva, no dia 20 de fevereiro de 2018 evoluiu com diagnóstico de Acidente Vascular Encefálico isquêmico com cegueira cortical associada. No dia 07 de março de 2018, apresentou diagnóstico de infecção do trato respiratório com suspeita de sepse de foco pulmonar. No período de 13 de abril de 2018, paciente apresentou quadro de coma não induzido/espontâneo cessado. Ressalta-se ausência de uso de quaisquer sedativos. Realizada gastrostomia no período de 15 de abril de 2018, procedeu-se com alta hospitalar com encaminhamento ao serviço de Home Care. Nesse período, paciente apresentou 02 episódios de crises convulsivas tônico clônico generalizadas, sem precisão de datas segundo responsável. No ano de 2019, apresentou 01 crise convulsiva tônico clônico generaliza de mesmo padrão, em 16 de fevereiro, 02 minutos de duração. Apresentou ainda alteração comportamental com episódios de irritabilidade.

O paciente recobrou a capacidade de falar em 11 de março de 2019. Apresentou nova crise convulsiva de padrão semelhante ao episódio anterior, duração de aproximadamente 01

minuto, em 05 de abril de 2019; outro episódio com característica semelhante em 16 de junho de 2019. Paciente em uso de anticonvulsivantes, desde intra-hospitalar, Tegretol 200mg (02 vezes por dia), Depakene 500mg (02 vezes por dia) sem atenuação plena das crises, apesar de reajuste de medicação e posologia.

Assim, devido a refratariedade das crises convulsivas, foi introduzido o uso do Óleo THC/CBD na concentração 1:1, sendo prescrito 05 gotas, de 12 em 12 horas, via oral, no dia 16 de maio de 2019, às 19 horas, 1ª dose. Semanalmente a dose diária inicial era acrescida em 01 gota. Atualmente, paciente em uso de 17 gotas de Óleo, o que corresponde a evolução do uso do fármaco por 17 semanas. Com a introdução do Óleo, percebeu-se melhora das crises convulsivas, bem como potencializou a interação cognitiva e social do paciente, além da diminuição dos episódios de irritabilidade.

Figura 1 - Tomografia Computadoriza de crânio no pré-operatório e de controle

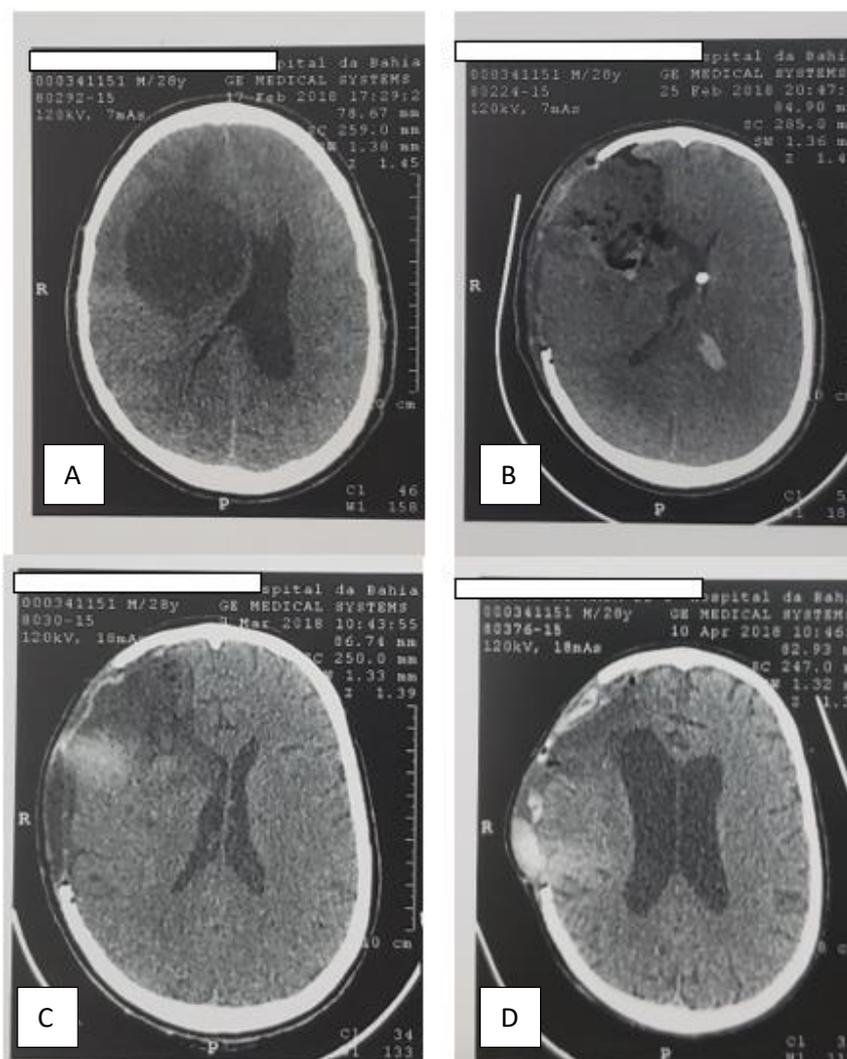


Figura 1 – **A:** Lesão cística evidente em TC de Crânio de admissão hospitalar; **B:** TC de Crânio do Pós-operatório imediato de craniectomia com exérese de lesão; **C:** TC de Crânio em pós-operatóriotardio de craniectomia; **D:** TC Crânio de controle/ acompanhamento de recuperação.

DISCUSSÃO

Sabe-se que o tratamento de alguns tumores do SNC, particularmente, os de caráter maligno, ainda não é suficiente para possibilitar ao paciente remissão da doença e melhor sobrevida (11). A ressecção cirúrgica total do tumor pode contribuir para melhorar o quadro clínico, permitindo, por exemplo, o controle de crises convulsivas e da hipertensão intracraniana (20). Por outro lado, em determinados casos, as recidivas tumorais são muito comuns. Os astrocitomas, com frequência, recidivam nas margens, mesmo após ressecção completa (20, 21).

Shaw e Colaboradores, 2008 divulgaram os resultados de um ensaio fase II acerca da observação de 11 adultos jovens submetidos a ressecção extensa determinada pela neurocirurgia (22). Neste estudo, os participantes foram acompanhados de perto, efetuando ressonância magnética semestralmente e demonstraram um risco superior a 50% de progressão tumoral no pós-operatório, alertando para a necessidade de vigilância, bem como importância de terapêuticas adjuvantes (22). Diante disto, a literatura traz estudos, demonstrando além do tratamento considerado padrão ouro, seja a cirurgia de ressecção total ou associada à radio-quimioterapia adjuvante, a possibilidade de serem incluídos nos tratamentos os canabinoides, com a função de atenuar a proliferação, a angiogênese e induzir apoptose em vários tipos de tumores, incluindo tumores de alto grau de diferenciação como o astrocitoma anaplásico e o glioblastoma (12,13).

Este tratamento com canabinoides estaria fundamentado na interação dos canabinoides com os receptores (CB1 e CB2) estarem presentes em alguns tumores neurológicos, levando, dessa forma, à supressão da atividade da via molecular Akt, exibindo ação antitumoral (14). Nesse contexto, percebe-se que vários eventos e vias de transdução de sinal desencadeados pela estimulação dos receptores CB1 e CB2 já foram descritos como participantes da morte celular induzida por canabinoides em várias células tumorais (15-17). Para o paciente do presente caso, a avaliação neurocirúrgica determinou a drenagem e exérese total de lesão cística intracraniana com realização de quimiorradioterapia adjuvante. Assim sendo, a introdução do óleo CBD:THC na concentração 1:1 ocorreu posteriormente à ressecção tumoral como um tratamento adjuvante, possibilitando um possível benefício antitumoral, considerando o risco de recorrência.

Conforme resultados de ensaios clínicos randomizados na literatura, observou-se que o paciente do presente estudo, em uso do Óleo THC:CBD (1:1), apresentou redução na frequência de crises convulsivas, reforçando estudos que advogam o papel significativo dos canabinoides no tratamento de epilepsias refratárias (18,23). A atividade agonista nos receptores endocanabinoides CB1 e CB2 demonstrou efeitos anticonvulsivantes observados com THC, no entanto, o CBD mostra baixa afinidade e efeitos alostéricos negativos sobre eles (29). Seu mecanismo antiepilético ainda não está bem estabelecido, mas foi demonstrado que o CBD bloqueia a absorção e a hidrólise da anandamida, aumentando efetivamente sua disponibilidade para ativar os receptores CB1 e CB2, para que possa modular a ativação desses receptores indiretamente (24). Outro mecanismo possível é a ativação do potencial receptor transitório (TRP) do vanilóide tipo 1 (TRPV1), que também é um receptor de anandamida e pode modular os canais de cálcio (24).

Ademais, com o uso do óleo CBD: THC (1:1), o paciente obteve ganhos efetivos na interação cognitiva, social e comportamental, o que resultou em um impacto positivo no prognóstico e na qualidade de vida do indivíduo. Há evidência de possíveis ganhos cognitivos e comportamentais associados ao uso do CBD (25,27). O paciente deste estudo apresentou ganho significativo de atenção/interação com ambiente bem como socialização; ressalta-se as limitações intrínsecas do próprio indivíduo (visto sua história clínica). Durante a evolução e melhora, pós neurocirurgia e alta hospitalar, com o uso de óleo de CBD/THC 1:1, percebeu-se melhor interação entre o paciente e seus familiares - linguagem e atenção ao ambiente. O padrão de episódios de irritabilidade do paciente do estudo, quanto a frequência e duração, foi atenuado após uso do óleo, já sendo demonstrada a ação benéfica dos canabinóides sobre cognição e comportamento em estudos (25-28).

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra a evolução clínica de um paciente diagnosticado com tumor cerebral, o qual pós intervenção neurocirúrgica apresentou recorrência e escapes de crises convulsivas. Mesmo após o uso de drogas anticonvulsivantes em monoterapia e associadas, em suas doses máximas, o paciente permaneceu com escapes de crises convulsivas. Dessa forma, optou-se pela prescrição do óleo de CBD/THC 1:1, que tem implicado em significativa melhora das crises convulsivas, além de possíveis efeitos positivos na área da linguagem, cognição e memória, os quais tiveram impacto devido às complicações do Astrocitoma. Portanto, o uso de canabinoides é um tratamento promissor, inclusive para refratariedade de crises convulsivas

secundários a tumores do sistema nervoso central. É mister que outros estudos sejam desenvolvidos para estudar, avaliar e comparar a acurácia desta nova terapêutica. A vastidão de possibilidades sobre este fármaco e suas ações em diversos sítios de ação no corpo humano ampliam a percepção e necessidade de investimento para atenuação e cura de diversas patologias. Considerando os diversos estudos em curso, a continuidade do esclarecimento dos mecanismos de ação e atuação sobre diversos sítios tissulares do organismo humano é crucial para maiores evidências científicas sobre o tema (4,5).

REFERÊNCIAS

1. Kleihues P, Davis RL, Ohgaki H, Cavaneer WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1997;10-14.
2. Bruner JM. Neuropathology of malignant gliomas. *Semin Oncol.* 1994;21:126-138.
3. Malheiros SMF, Stávale JN, Franco CMR, Braga FM, Gabbai AA. Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade. *Rev. Neurociências.* 1998;6(2):75-80.
4. Daumas-Duport D, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. *Cancer.* 1998;62:2152-2165.
5. MacDonald DR. Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Semin Oncol.* 1994;21:236-248.
6. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumours of the Central Nervous System; 1993.
7. Krouwer HGJ, Davis RL, Silver P, Prados M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *J Neurosurg.* 1991; 74: 399-406.
8. Recht LD, Bernstein M. Low-grade gliomas. In: Wen, P.Y.; Black, P.M.; eds: *Neurologic Clinics. Brain tumors in adult*, Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1995; p. 847-859.
9. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT. Radiation therapy in the management of supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg.* 1989;70:853-61.
10. Shaw, E G, Scheithauer, B W, Dinapoli, R P. Low-grade hemispheric astrocytomas. In: Black, P.M.; Loeffler, J.S. (eds.) *Cancer of the nervous system*. Cambridge: Blackwell Science. 1997;441-463.
11. Hohmann T, Feese K, Greither T, Ghadban C, Jäger V, Dehghani F, et al. Synthetic cannabinoids influence the invasion of glioblastoma cell lines in a cell-and receptor-dependent manner. *Cancers (Basel).* 2019;11(2).

12. Solinas, M.; Massi, P.; Cinquina, V.; Valenti, M.; Bolognini, D.; Gariboldi, M.; Monti, E.; Rubino, T.; Parolaro, D. Cannabidiol, a Non-Psychoactive Cannabinoid Compound, Inhibits Proliferation and Invasion in U87-MG and T98G Glioma Cells through a Multitarget Effect. *PLoS ONE* 2013, 8, e76918.
13. Cudaback, E.; Marrs, W.; Moeller, T.; Stella, N. The expression level of CB1 and CB2 receptors determines their efficacy at inducing apoptosis in astrocytomas. *PLoS ONE* 2010,5, e8072.
14. Zhou, X.; Ren, Y.; Moore, L.; Mei, M.; You, Y.; Xu, P.; Wang, B.; Wang, G.; Jia, Z.; Pu, P.; et al. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. *Lab. Investig.* 2010,90,144–155.
15. Ellert-Miklaszewska A, Ciechomska I, Kaminska B. Cannabinoid Signaling in Glioma Cells. J. Barańska (ed.), *Glioma Signaling*, Advances in Experimental Medicine and Biology 986, DOI 10.1007/978-94-007-4719-7_11, © Springer Science Business Media Dordrecht 2013.
16. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003;3:745–755.
17. Guzman M, Sanchez C, Galve-Roperh I Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med* 2001;78(11):613-25
18. Devinsky O, Marsch E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270-278.
19. Kosgodage 3 US, Uysal-Onganer† 3 P., MacLachy‡ A., Mould‡ et al. R. Cannabidiol Affects Extracellular Vesicle Release, miR21 and miR126, and Reduces Prohibitin Protein in Glioblastoma Multiforme Cells.2018;1936-5233/19
20. Maria S, Malheiros F, Stávale JN, Franco MR, Braga FM, Gabbai A. Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–820 1998;6(2):75–80.
21. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
22. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial - Clinical article. *J Neurosurg.* 2008;109(5):835–41.
23. Suraev A, Lintzeris N, Stuart J, Kevin RC, Blackburn R, Richards E, et al. Composition and use of cannabis extracts for childhood epilepsy in the Australian community. *Sci Rep [Internet].* 2018;8(1):1–14.

24. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11).
26. Haller, J., Varga, B., Ledent, C., Freund, T.F. CB1 cannabinoid receptors mediate anxiolytic effects: convergent genetic and pharmacological evidence with CB1-specific agents. *Behav. Pharmacol.* 2004;15(4):299-304.
27. Osborne, A. L., Solowij, N. & Weston-Green, K. (2017). A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: relevance to schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2017;72:310-324.
28. Valenzano KJ, Tafesse L, Lee G, Harrison JE, Boulet JM, Gottshall SL, Mark L, Pearson MS, Miller W, Shan S, Rabadi L, Rotshteyn Y, Chaffer SM, Turchin PI, Elsemore DA, Toth M, Koetzner L, Whiteside GT. Pharmacological and pharmacokinetic characterization of the cannabinoid receptor 2 agonist, GW405833, utilizing rodent models of acute and chronic pain, anxiety, ataxia and catalepsy. *Neuropharmacology* 2005;48:658–672.
29. Barchel D, Stolar O *et al*; Oral Cannabidiol Use in Children with Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities; *Frontiers in Pharmacology*. January 2019; 9(521).
30. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 2015;172:4790–805.