

Campus Realengo

Curso de Graduação em
Farmácia

Marina Carla de Souza de Sales

Alcâmidas: uma revisão
bibliográfica de seu potencial
anticonvulsivante

Rio de Janeiro

2025

MARINA CARLA DE SOUZA DE SALES

**ALCAMIDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE SEU
POTENCIAL ANTICONVULSIVANTE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal de
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio
de Janeiro como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Anne Caroline
Candido Gomes

Rio de Janeiro
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Elaborada por Bibliotecária

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza - CRB-7/6321

S163a Sales, Marina Carla de Souza de
Alcamidas : uma revisão bibliográfica de seu potencial
anticonvulsivante / Marina Carla de Souza de Sales - Rio de Janeiro,
2025.
57 f. : il.

Orientação: Anne Caroline Candido Gomes.
Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em
Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do
Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2025.

1. Alquilamidas. 2. Convulsão. 3. Epilepsia. 4. Sistema
Endocanabinoide. 5. Receptores CB1 e CB2. I. Gomes, Anne
Caroline Candido, **orient.** II. Instituto Federal de Educação,
Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

MARINA CARLA DE SOUZA DE SALES

**ALCAMIDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE SEU POTENCIAL
ANTICONSULSIVANTE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 13/03/2025.

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 ANNE CAROLINE CANDIDO GOMES
Data: 14/03/2025 16:38:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Anne Caroline Candido Gomes
(Orientadora – IFRJ / *Campus* Realengo)

Documento assinado digitalmente
 MARIANA MARTINS GOMES PINHEIRO
Data: 17/03/2025 11:30:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Documento assinado digitalmente
 RAISSA MARA KAO YIEN
Data: 14/03/2025 14:32:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

MSc. Raissa Kao Yien
(Membro Externo - PPGCF/UFRJ)

Rio de Janeiro
2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois tudo é para Ele, por meio Dele e por causa Dele. Agradecer pela oportunidade incrível a qual Ele me proporcionou, por cada cuidado, por ter me sustentado do início ao final desse grande milagre, presente, sonho, que Ele me deu. Foi uma jornada longa e difícil, mas o Senhor sempre esteve comigo.

Aos meus pais, Carlos e Márcia Sales, por todo apoio, por acreditarem em mim, por toda dedicação, por todo esforço que fizeram para eu tivesse a melhor condição de vida. Sou eternamente grata à Deus por Ele me dar pais tão maravilhosos e incríveis, como vocês. Obrigada por serem os melhores pais do mundo, espero em tudo, honrar vocês.

A minha irmã, Milena Sales, por ser uma das minhas maiores incentivadoras e mãe do “rapazinho” mais maravilhoso que eu já conheci, Carlinhos Miguel.

Ao meu marido, Lucas Moreno, por acreditar em mim, mesmo quando eu duvidava de mim mesma, pela compreensão e paciência durante os momentos de dedicação a essa graduação. Obrigada pelo seu amor, dedicação e cuidado.

A minha filha, Elisa Sales, por seu amor tão genuíno, tão cheio da graça de Deus. Por ser minha maior motivação. A sua alegria e amor me deram forças para superar todos os desafios e chegar até aqui. Ainda que você ainda seja pequena, sua chegada trouxe uma grande transformação na nossa família, mas principalmente em mim.

A minha orientadora, Anne Caroline, pela sua dedicação, paciência e orientação valiosa ao longo de todo este processo, você literalmente segurou na minha mão. Tenho uma gratidão imensurável por me inserir na vida acadêmica no início da graduação e por estar comigo agora na reta final. Você é uma pessoa maravilhosa e de coração enorme, uma professora incrível, sua expertise e apoio foram essenciais nessa jornada. Muito obrigada por acreditar em mim e por me guiar com tanta sabedoria.

A todos os professores do IFRJ, pelo conhecimento transmitido, pelas experiências enriquecedoras e pelo apoio ao longo da minha trajetória acadêmica. Cada um de vocês contribuiu de maneira única para a minha formação. Em especial, à Profa. Mariana Martins, pelo seu carinho, pela sua paciência. Principalmente, durante as etapas mais desafiadoras nessa reta final, cheguei a pensar que não conseguiria. Obrigada por estar comigo.

Aos meus queridos amigos, por tornarem os dias mais leves e por me apoiarem. Choramos juntos, mas também nos alegamos muito. Cada conversa, cada momento de descontração e cada palavra de incentivo foram essenciais.

SALES, Marina Carla de Souza de. Alcamidas: Uma revisão bibliográfica de seu potencial anticonvulsivante. 57f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2025.

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico grave e crônico caracterizado por convulsões recorrentes, resultantes de descargas elétricas excessivas nos neurônios. A resistência aos medicamentos, ou refratariedade, é um desafio, com aproximadamente um terço dos pacientes não conseguindo controlar as crises mesmo após tentativas com pelo menos dois medicamentos apropriados. A *Cannabis* medicinal, particularmente o canabidiol (CBD) tem mostrado um potencial promissor como tratamento, devido às suas propriedades terapêuticas e perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais raros e baixa probabilidade de dependência. No entanto, a liberação legal de compostos canabinoides, como o CBD, enfrenta desafios no Brasil, dificultando o acesso a esses tratamentos inovadores. Assim, a busca por novas alternativas terapêuticas continua sendo um campo de pesquisa crucial. As alcamidas, também conhecidas como alquilamidas, são metabólitos secundários encontrados em diversas plantas, os quais têm demonstrado uma gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antimicrobianas, antivirais, analgésicas e imunomoduladoras. Sua estrutura é semelhante à da anandamida, um neurotransmissor endógeno que através da modulação dos receptores CB1 e CB2 atua no Sistema Endocanabinoide. O potencial das alcamidas como ligantes dos receptores canabinoides sugere que elas possam oferecer uma nova abordagem para o tratamento de condições neurológicas, como a epilepsia, especialmente em contextos onde a *Cannabis* medicinal enfrenta restrições legais. No presente estudo foram analisados 4 artigos, contendo um total de 6 estudos *in vivo*, 1 estudo *in vitro* e 1 estudo *in silico*, publicados entre 2014 e 2024. Estes estudos demonstraram que as alcamidas atuam em múltiplas vias para exercer efeitos anticonvulsivantes, incluindo modulação do Sistema Endocanabinoide por meio da interação com receptores CB2; bloqueio de canais iônicos, como os canais de Na⁺ e Ca²⁺, associados à atividade neuronal; atividade GABAérgica, aumentando a inibição neuronal; modulação dos receptores colinérgicos, reduzindo a excitabilidade neuronal; inibição de receptores TRPV1, associados à epileptogênese. Dessa forma, as alcamidas representam uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da epilepsia, especialmente em casos de refratariedade aos medicamentos convencionais, devido até mesmo seus múltiplos mecanismos de ação. Pesquisas futuras são necessárias para explorar ainda mais seu potencial clínico e permitir que elas figurem como candidatas a fitofármacos.

Palavras-chave: Alquilamidas; Convulsão; Epilepsia; Sistema Endocanabinoide; Receptores CB1 e CB2;

SALES, Marina Carla de Souza de. Alkamides: A bibliographic review of its anticonvulsant potential. 57p. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2025.

ABSTRACT

Epilepsy is a severe and chronic neurological disorder characterized by recurrent seizures resulting from excessive electrical discharges in neurons. Medication resistance, or refractoriness, poses a significant challenge, with approximately one-third of patients failing to achieve seizure control despite trials with at least two appropriate medications. Medicinal cannabis, particularly cannabidiol (CBD), has demonstrated promising potential as a treatment due to its therapeutic properties and favorable safety profile, characterized by rare side effects and a low risk of dependence. However, the legal approval of cannabinoid compounds, such as CBD, faces significant obstacles in Brazil, limiting access to these innovative treatments. Consequently, the search for new therapeutic alternatives remains a critical area of research. Alkamides, also known as alkylamides, are secondary metabolites found in various plants. These compounds exhibit a wide range of biological activities, including antimicrobial, antiviral, analgesic, and immunomodulatory properties. Their structural similarity to anandamide, an endogenous neurotransmitter that modulates the Endocannabinoid System through CB1 and CB2 receptors, suggests their potential as ligands for cannabinoid receptors. This characteristic positions alkamides as a promising alternative for the treatment of neurological conditions, such as epilepsy, particularly in contexts where medicinal cannabis faces legal restrictions. In the present study, four articles were analyzed, encompassing a total of six *in vivo* studies, one *in vitro* study, and one *in silico* study, published between 2014 and 2024. These studies demonstrated that alkamides exert anticonvulsant effects through multiple mechanisms, including modulation of the Endocannabinoid System via interaction with CB2 receptors; blockade of ion channels, such as sodium and calcium channels, which are associated with neuronal activity; enhancement of GABAergic activity, increasing neuronal inhibition; modulation of cholinergic receptors, reducing neuronal excitability; inhibition of TRPV1 receptors, which are linked to epileptogenesis. Therefore, alkamides represent a promising therapeutic approach for the treatment of epilepsy, particularly in cases refractory to conventional medications, owing to their multifaceted mechanisms of action. Further research is essential to fully explore their clinical potential and allow them to appear as candidates for phytopharmaceuticals.

Key words: Alkylamides; Seizure; Epilepsy; Endocannabinoid System; CB1 and CB2 Receptors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ 9-THC/ THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
2-AG	2-araquinoilglicerol
5-HT, 5-HT1 5-HT1A	Receptores de serotonina
AA	Ácido araquidônico
AEA	Anandamida
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
CB1 e CB2	Receptores endocanabinoides
CBD	Canabidiol
COX-2	Ciclooxigenase-2
DAGL	Diacilglicerol lipase
EEG	Eletroencefalograma
EMT	Transportador de endocanabinoides
FAAH	Hidrolase de Amidas de Ácidos Graxos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPR55	Receptor transmembrana
ILAE	International League Against Epilepsy/Liga Internacional contra Epilepsia
MAGL	Monoacilglicerol lipase
NAPE-PLD	Fosfolipase D específica

PTZ	Pentilenotetrazol
SEC	Sistema Endocanabinoide
SNC	Sistema Nervoso Central
SR144528	Antagonista do receptor CB2
TRPV1	Receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Classificação atualizada dos tipos de crises epiléticas.

Figura 2: Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

Figura 3. Estrutura química da Anandamida e do 2-Araquidonilglicerol.

Figura 4. Vias metabólicas envolvidas na síntese e degradação de anandamida e 2-araquidonilglicerol.

Figura 5. Estrutura química Canabidiol (CBD) e Δ -9-tetrahidrocanabinol (Δ 9-THC ou THC)

Figura 6. Alcamidas características de diferentes gêneros de plantas.

Figura 7. Estrutura molecular básica das alcamidas.

Figura 8. Ilustração da provável rota biossintética das alcamidas.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Terapia farmacológica disponível na atenção básica para o tratamento de convulsões.

Tabela 2: Levantamento bibliográfico acerca do potencial anticonvulsivante das alcamidas.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 EPILEPSIA E CONVULSÕES	11
1.1.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL	15
1.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE X CONVULSÃO	20
1.2.1 TRATAMENTO ALTERNATIVO: <i>Cannabis</i> medicinal	24
1.3 ALCAMIDAS	27
1.3.1 ALCAMIDAS X SISTEMA ENDOCANABINOIDE	31
1.4 OBJETIVOS	33
1.4.1 OBJETIVO GERAL	33
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
1.5 METODOLOGIA	33
2 DESENVOLVIMENTO	34
2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA E CONVULSÕES

A epilepsia é reconhecida como um dos distúrbios neurológicos crônicos mais graves, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Para ampliar a compreensão e uniformizar os critérios diagnósticos, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) aceitou as recomendações de uma força-tarefa, que definiu a epilepsia como uma doença cerebral. Segundo essas recomendações, a condição é diagnosticada quando ocorre pelo menos uma das seguintes situações: a presença de duas ou mais crises epiléticas não provocadas ou reflexas, com intervalo maior que 24 horas entre elas; a ocorrência de uma única crise epilética não provocada ou reflexa, associada a um risco elevado de recorrência (estimado em pelo menos 60%) nos próximos 10 anos, com base em características clínicas e diagnósticas; ou ainda, quando há o diagnóstico de uma síndrome epilética específica (FISHER *et al.*, 2014).

Essas convulsões, que são eventos de curta duração, podem se manifestar como movimentos involuntários ou alterações nas sensações, podendo afetar uma área específica do corpo (convulsões focais) ou o corpo inteiro (convulsões generalizadas). As crises são causadas por descargas elétricas excessivas nos neurônios, resultando em uma hiperatividade neuronal. Dependendo da região do cérebro onde ocorrem essas descargas, alguns tipos de epilepsia recebem nomes que refletem as áreas mais impactadas, como a epilepsia do lobo temporal. As convulsões podem variar desde pequenas interrupções de consciência ou contrações musculares até episódios prolongados e intensos (CHEUNG *et al.*, 2019). Embora todas as pessoas com epilepsia tenham convulsões, nem todos os indivíduos com convulsões têm epilepsia (BEGHI, 2020).

É importante destacar que a epilepsia não é uma condição única, sendo essencial diferenciar os conceitos de crise epilética, epilepsia e síndrome epilética.

A crise epilética é um evento transitório e autolimitado, com início e fim bem definidos, exceto no caso do estado de mal epilético. Este evento resulta da hipersincronização da atividade neuronal no SNC e pode se manifestar de maneiras variadas, como alterações motoras, cognitivas, perceptivas ou emocionais,

dependendo da área cerebral afetada. Por outro lado, a epilepsia é uma condição crônica caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma crise epilética associada a uma disfunção cerebral duradoura, que aumenta o risco de crises futuras. Além disso, a epilepsia está frequentemente relacionada a alterações neurobiológicas, cognitivas e sociais. Já a síndrome epilética abrange um conjunto mais amplo de características que incluem sinais e sintomas clínicos, como idade de início, tipos de crises, evolução progressiva ou não, além de achados em exames como EEG, neuroimagem e estudos genéticos. (YACUBIAN *et al.*, 2014).

Essas informações, em conjunto, permitem compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na epilepsia e a importância de uma abordagem terapêutica individualizada. O tratamento farmacológico atual, além de depender do estilo de vida do paciente, depende principalmente do tipo de crise epilética apresentada. Dessa forma, a escolha do fármaco mais adequado leva em consideração a classificação das crises, que orienta o manejo clínico e terapêutico. A Figura 1 apresenta a classificação dos tipos de crises epiléticas segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE, 2017), destacando os critérios utilizados para a categorização e sua relevância na prática clínica.

Figura 1: Classificação atualizada dos tipos de crises epiléticas.

Classificação dos Tipos de Crises da ILAE 2017



Legenda: Um mesmo paciente pode apresentar diferentes tipos de crises. **Fonte:** Fisher *et al.*, 2017 (adaptado).

Como dito anteriormente, as crises epiléticas podem ser classificadas como focais ou generalizadas, com base na extensão do cérebro envolvida. As crises focais se restringem a um único hemisfério cerebral, podendo ter uma localização bem definida ou serem mais amplamente distribuídas. Por outro lado, as crises generalizadas afetam ambos os hemisférios e múltiplas estruturas cerebrais, podendo manifestar-se principalmente por alterações motoras, sensitivas ou comportamentais (LIMIRO, 2020).

A epilepsia pode surgir devido a anormalidades cerebrais, déficits neurológicos ou danos no sistema nervoso, incluindo lesões traumáticas, processos infecciosos, condições neoplásicas, alterações vasculares ou problemas no desenvolvimento. Além disso, a epilepsia não tem cura, e as terapias medicamentosas com anticonvulsivante podem suprimir as convulsões em até

dois terços de todos os indivíduos, mas não altera o prognóstico a longo prazo. Ao obter melhor entendimento sobre a epilepsia, temos uma nova perspectiva de estratégias de tratamento, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, que possam modificar a doença ou até mesmo curá-la (LEVADA, 2024).

A epilepsia é o transtorno neurológico grave mais comum, afetando cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, das quais 40 milhões vivem em países em desenvolvimento (GALLUCCI *et al.*, 2005).

O Brasil registrou de 2013 a 2023 um total de 591.998 hospitalizações relacionadas à epilepsia, sendo a Região Sudeste responsável pela maior parcela, com 42% dos casos. A predominância foi entre pacientes do sexo masculino (58%) e na faixa etária de 1 a 4 anos, que representou 17% das internações. No mesmo período, foram contabilizados 14.524 óbitos, com a Região Sudeste novamente liderando, respondendo por 47,61% do total. A maior incidência de mortes foi observada entre pessoas de 60 a 69 anos (17,08%), com homens sendo maioria (61,71%). A população parda apresentou a maior proporção entre os falecimentos, representando 39,22% das ocorrências. A taxa de mortalidade média nacional foi estimada em 2,45 por 100 mil habitantes, com destaque para a Região Nordeste, que registrou a maior taxa, atingindo 2,90 pessoas (MADEIRA *et al.*, 2024).

Todos os anos, cerca de 5 milhões de pessoas são diagnosticadas com epilepsia em todo o mundo. No entanto, a frequência do diagnóstico varia bastante entre os países, dependendo do seu nível de desenvolvimento. Em países de alta renda, a taxa de novos casos é de aproximadamente 49 por 100 mil habitantes por ano. Já em países de baixa e média renda, esse número pode ser quase três vezes maior, alcançando até 139 por 100 mil habitantes. Essa disparidade pode ser explicada por fatores como a prevalência de doenças endêmicas, como a malária e a neurocisticercose, além de maiores índices de acidentes de trânsito e complicações no parto. Também pesa a diferença na infraestrutura de saúde, incluindo menor acesso a cuidados médicos e à prevenção de doenças. Por isso, é nos países de baixa e média renda que se concentra a maior parte das pessoas vivendo com epilepsia, representando aproximadamente 80% dos casos globais (OMS, 2024).

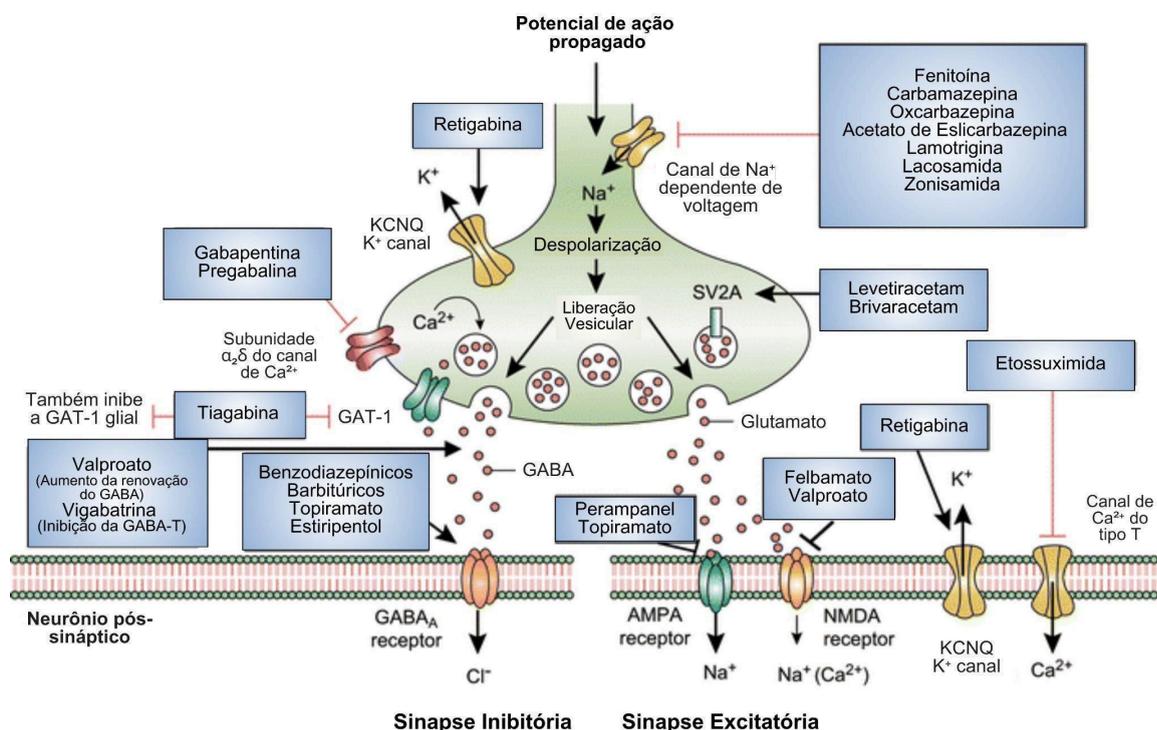
O tratamento da epilepsia conta com uma ampla variedade de medicamentos disponíveis atualmente, cuja escolha é determinada por fatores como o tipo de

crise, a frequência de sua ocorrência, a idade do paciente e seu estilo de vida. Aproximadamente 70% dos pacientes conseguem alcançar um controle eficaz das crises por meio do uso de fármacos antiepilépticos. No entanto, em casos de resistência ao tratamento medicamentoso, a cirurgia para remoção do foco epiléptico surge como uma alternativa viável para melhorar a qualidade de vida do paciente (LIMIRO, 2020).

1.1.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL

O tratamento inicial das epilepsias se dá através do uso de fármacos antiepilépticos, também conhecidos como anticonvulsivantes, que desempenham um papel crucial no controle das crises. Esses medicamentos agem aumentando o limiar de excitação neuronal, o que reduz a probabilidade de ocorrência das crises epiléticas. Uma das estratégias fundamentais é diminuir a excitabilidade do tecido cerebral, promovendo o fortalecimento das respostas inibitórias, elemento essencial para o sucesso do tratamento inicial das convulsões. Os principais mecanismos de ação dos anticonvulsivantes disponíveis (Figura 2) incluem o bloqueio de canais de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem, a amplificação da atividade do neurotransmissor inibitório GABA (facilitando a abertura dos canais de Cl^-) e a inibição dos receptores de glutamato, contribuindo para a redução da atividade excitatória no sistema nervoso central (LIMIRO, 2020).

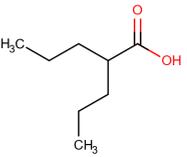
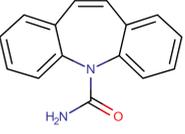
Figura 2: Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

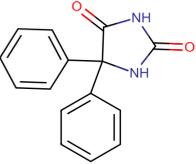
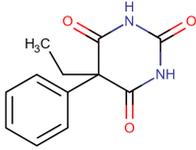


Legenda: AMPA, amino-3-ácido hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico; GABA, ácido gamaaminobutírico; GAT-1, sódio e transportador GABA 1 dependente de cloreto; SV2A, glicoproteína 2A da vesícula sináptica. **Fonte:** LÖSCHER *et al.*, 2016 (adaptado).

A escolha do fármaco deve considerar, além da eficácia, outros fatores importantes, como os efeitos adversos, especialmente em grupos específicos de pacientes (crianças, mulheres em idade fértil, gestantes e idosos), bem como a tolerância individual e a facilidade de administração (BRASIL, 2018). Com base nos medicamentos disponibilizados na Atenção Básica – ácido valproico, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital –, foi elaborada uma tabela comparativa (Tabela 1) que apresenta as principais características desses fármacos utilizados no tratamento da epilepsia.

Tabela 1: Terapia farmacológica disponível na atenção básica para o tratamento de convulsões.

Fármaco	Tipo de crise	Mecanismo de ação	Prós	Contras	Efeitos adversos
<p>Ácido Valpróico</p> 	<p>Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, espasmos, mioclonias, crises parciais (amplo espectro)</p>	<p>Reduz a frequência de disparos dos canais de Na⁺, ativa a condutância de K⁺. Possui efeito GABAérgico, elevando os níveis cerebrais de GABA por mecanismos como inibição da GABA-transaminase, aumento da liberação de GABA e inibição de sua recaptção.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Um dos principais antiepiléticos; - Eficaz para múltiplos tipos de crises; - Usado como monoterapia ou terapia adjuvante em pacientes com mais de 10 anos de idade e qualquer forma de epilepsia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maior incidência de efeitos adversos em mulheres; - Alto risco de teratogenicidade ; - Em crianças menores de 2 anos, especialmente em politerapia ou com doenças metabólicas, há maior risco de hepatotoxicidade e fatal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Relacionados ao sistema digestivo: náuseas, vômitos; - Efeitos neurocognitivos; - Pele: queda e alterações de cabelos; - Alterações metabólicas: ganho de peso, irregularidade menstrual; - Teratogenicidade: relacionada a dose (defeitos fechamento tubo neural, malformações crânio-faciais e outras); - Alterações hematológicas: trombocitopenia. <p>Efeitos idiossincrásicos: Hepatotoxicidade, pancreatite, discrasia sanguínea.</p>
<p>Carbamazepina</p> 	<p>Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas.</p>	<p>Atua nos canais de Na⁺ neuronais dependentes de voltagem, reduzindo os potenciais de ação de alta frequência. Também influencia a transmissão sináptica e receptores de neurotransmissores, incluindo purinas, monoaminas, acetilcolina e</p>	<ul style="list-style-type: none"> - FAE de primeira escolha para crises parciais em adultos e crianças. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos transitórios no início do tratamento; - Não possui formulação parenteral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos neurocognitivos, síndrome vestibulo-cerebelar; - SNP: Neuropatia periférica; - Alterações metabólicas: retenção hídrica e hiponatremia; - Teratogenicidade: defeitos tubo neural <p>Efeitos idiossincrásicos: Rash cutâneo,</p>

		NMDA.			síndrome de Stevens Johnson, discrasia sanguínea.
<p>Fenitoína</p> <p>Classe: Hidantoinatos</p> 	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas.	Bloqueia canais de Na ⁺ dependentes de voltagem, sendo altamente eficaz contra crises epiléticas de início focal.	<ul style="list-style-type: none"> - Alta eficácia em crises focais e secundariamente generalizadas; - Ampla aplicação em crianças, adolescentes e adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicada em crises de ausência e mioclônicas; - Janela terapêutica estreita, com necessidade de monitoramento frequente dos níveis séricos; - Dificuldades na administração crônica devido a efeitos adversos de curto e longo prazos, especialmente em mulheres. 	<p>Efeitos neurocognitivos, sintomas vestibulo-cerebelares;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pele e tecido conjuntivo: hipertrofia gengival, embrutecimento facial, hirsutismo; - Sistema esquelético: osteomalácia; - SNP: Neuropatia periférica; - <p>Teratogenicidade: síndrome da fenitoína fetal.</p> <p>Efeitos idiossincrásicos: <i>Rash</i> cutâneo, síndrome de Stevens Johnson, hepatotoxicidade, discrasia sanguínea, linfadenopatia.</p>
<p>Fenobarbital</p> <p>Classe: Barbitúricos</p> 	Crises parciais, crises tônico-clônicas primária ou secundariamente generalizadas.	Prolonga a abertura dos canais de Cl ⁻ , dos receptores GABA-A e leva à hiperpolarização da membrana pós-sináptica. Além disso, bloqueia os canais de Na ⁺ e K ⁺ , reduz o influxo de Ca ²⁺ pré-sináptico e reduz as correntes mediadas pelo glutamato.	<ul style="list-style-type: none"> - Baixo custo; - Mais de um século de efetividade; - Boa segurança - Fármaco de escolha para crises neonatais; - Eficaz no estado de mal epilético refratário e na profilaxia de crises febris. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os efeitos colaterais, principalmente na área cognitiva. - Pode acelerar o metabolismo de certos medicamentos por ser um indutor do metabolismo hepático. 	<p>Efeitos neurocognitivos, alterações do humor, hiperatividade, diminuição da libido, impotência sexual, dependência física;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sistema músculo-esquelético: osteomalácia, contratura de Dupuytren; - Sistema digestivo: náuseas e vômitos; - <p>Teratogenicidade: malformações cardíacas</p>

					Efeitos idiossincrásicos: Rash cutâneo, angioedema, síndrome de Stevens Johnson, hepatotoxicidade
--	--	--	--	--	---

Legenda: SNP - Sistema nervoso periférico; FAE - Fármaco antiepilético. **Fontes:** BRASIL, 2018; YACUBIAN, CONTRERAS-CAICEDO & RÍOS-POHL, 2014; Pubchem, 2025.

A resistência aos tratamentos farmacológicos convencionais é uma condição conhecida como epilepsia refratária. Tal diagnóstico ocorre quando o indivíduo continua a apresentar crises epiléticas, apesar do uso de diversas abordagens terapêuticas, como medicamentos antiepiléticos, dietas cetogênicas, doses elevadas de esteroides ou intervenções de neuroestimulação (KWAN CHEUNG *et al.*, 2019). Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia apresenta resistência aos tratamentos medicamentosos, tornando difícil o controle completo das crises com as terapias disponíveis (LEVADA, 2024).

A cirurgia é uma alternativa de tratamento não farmacológico indicada para pacientes com crises epiléticas focais que não respondem aos medicamentos, sendo descontroladas e incapacitantes. Essa intervenção é considerada quando as crises têm origem em uma região cerebral que pode ser removida com segurança, apresentando risco inexistente ou mínimo de provocar disfunções neurológicas ou cognitivas (BRASIL, 2019).

Estudos recentes destacam a inflamação como um dos mecanismos mais relevantes no desenvolvimento e progressão da epilepsia, mais especificamente, a neuroinflamação. A atividade convulsiva, por exemplo, é capaz de induzir a síntese e liberação de moléculas pró-inflamatórias no cérebro, o que parece ser uma característica comum das epilepsias resistentes a medicamentos, independentemente de suas etiologias (LIMIRO, 2020). Além disso, foi observado que a neuroinflamação pode ocorrer não apenas como consequência de eventos epiléticos, mas também precedendo o início da doença, sugerindo seu papel potencial como fator causal nas convulsões (KWAN CHUENG *et al.*, 2019).

As terapias antiepilépticas disponíveis atualmente concentram-se em aliviar os sintomas, mas são incapazes de prevenir ou curar a epilepsia, o que evidencia a necessidade urgente de novas abordagens profiláticas e terapêuticas. Nesse contexto, a neuroinflamação tem ganhado destaque como um alvo promissor, pois se acredita que ela desempenhe um papel fundamental no aumento da excitabilidade neural associada às crises epiléticas (LIMIRO, 2020). A presença de diversos ligantes e receptores do Sistema Endocanabinoide (SEC) desempenham papéis importantes em processos inflamatórios, por isso, acredita-se que o SEC esteja profundamente envolvido no surgimento e na progressão de neuropatologias, com suas complexas vias de sinalização sendo potencialmente moduladas em diferentes etapas do processo (KWAN CHUENG *et al.*, 2019).

1.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE X CONVULSÃO

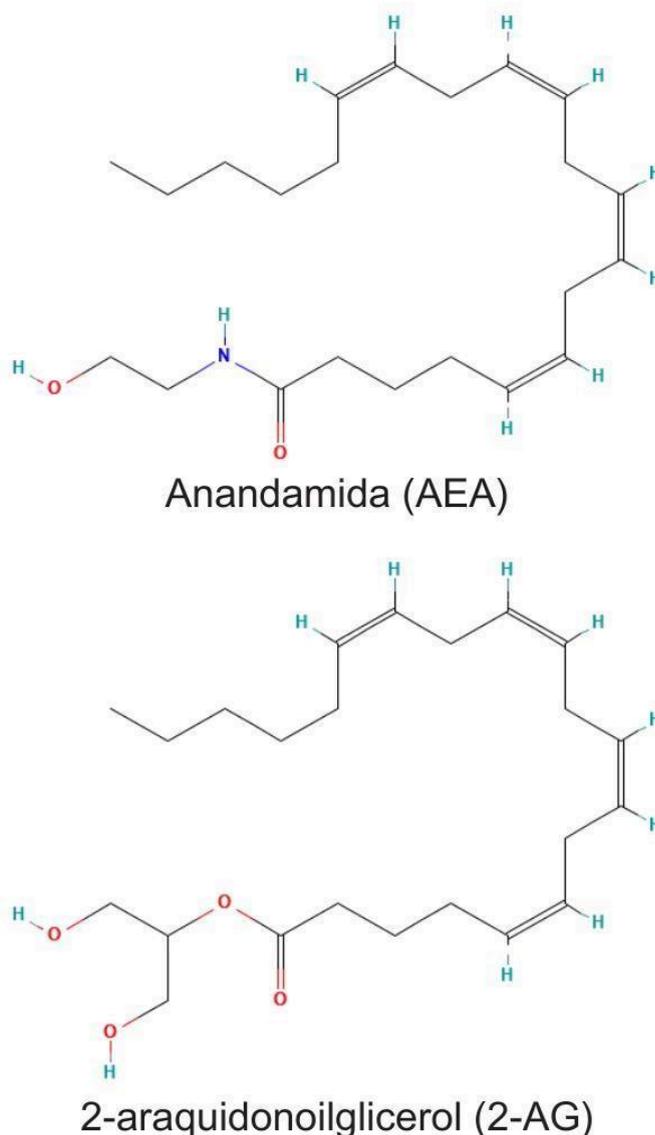
O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador, amplamente distribuído pelo corpo, que atua no desenvolvimento do SNC, na plasticidade sináptica e na resposta para insultos endógenos e ambientais. (LÓSS *et al.*, 2021). Ele é composto por canabinoides endógenos (endocanabinoides), receptores canabinoides CB1 e CB2 acoplados à proteína G, e enzimas envolvidas na biossíntese e inativação de ligantes. (BARRIE *et al.*, 2017).

Os receptores CB1, predominantemente localizados nos terminais nervosos pré-sinápticos, são os principais mediadores dos efeitos neurocomportamentais e psicotrópicos dos canabinoides. No SNC, os receptores CB1 estão associados a funções como controle motor, memória, cognição e resposta emocional. Apesar de menos densos em tecidos periféricos, são os receptores acoplados à proteína G mais abundantes no SNC humano (LÓSS *et al.*, 2021).

Os receptores CB2 estão predominantemente localizados no sistema imunológico e em áreas específicas do sistema nervoso central, como a micróglia e a região pós-sináptica. Eles desempenham um papel na regulação da liberação de citocinas por células imunológicas e na migração dessas células, contribuindo para a atenuação de processos inflamatórios e certos tipos de dor. Além disso, estudos indicam a presença de receptores CB2 em células neurais envolvidas na percepção e modulação da dor (LÓSS *et al.*, 2021).

A expressão dos receptores CB2 tem sido observada em níveis aumentados em pacientes com condições como Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e Parkinson. Esse aumento sugere que a suprarregulação dos CB2 pode ser uma resposta adaptativa a diferentes tipos de "lesões crônicas" no SNC, possivelmente relacionada ao componente neuroinflamatório associado a doenças neurodegenerativas (LÓSS *et al.*, 2021).

Figura 3. Estrutura química da Anandamida e do 2-Araquidonoilglicerol.

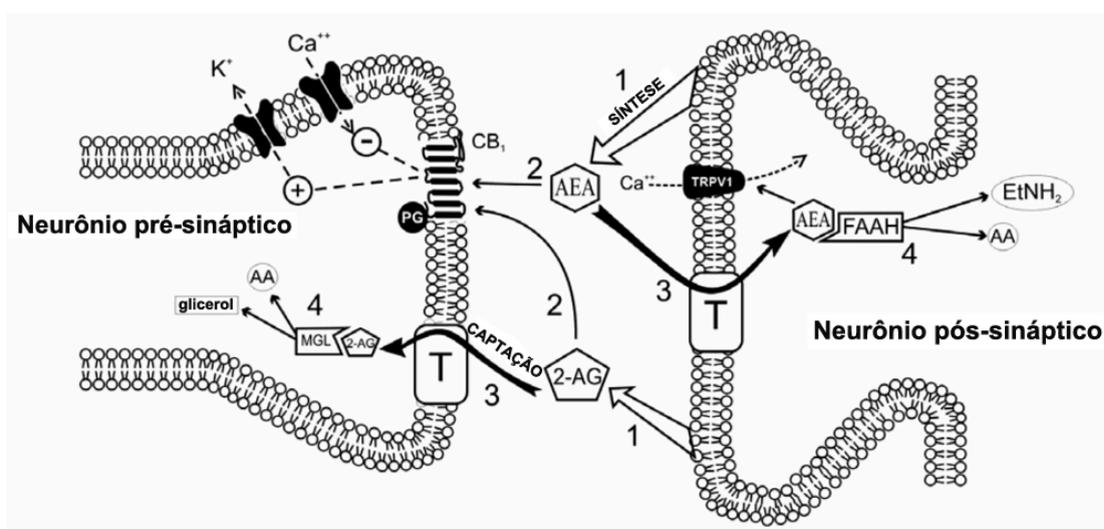


Fonte: PubChem, 2025.

O Sistema Endocanabinóide é composto por 4 ligantes endógenos, sendo os 2 mais estudados o N-araquidonoil-etanolamina (anandamida ou AEA) e

2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Figura 3). Os endocanabinoides são moléculas lipídicas que atuam na sinalização sináptica retrógrada. Elas se originam no sítio pós-sináptico, deslocam-se até o pré-sináptico e se ligam a receptores canabinoides na membrana, modulando a transmissão sináptica (Figura 4). Diferentemente de neurotransmissores armazenados em vesículas, os endocanabinoides são sintetizados sob demanda a partir de precursores presentes na membrana celular (KWAN CHEUNG *et al.*, 2019).

Figura 4. Representação esquemática da ação endocanabinoide.



Legenda: Os endocanabinoides são produzidos e liberados da membrana dos neurônios pós-sinápticos sob demanda, em resposta ao influxo de cálcio (1). Esses compostos ativam os receptores CB1 localizados na membrana pré-sináptica, reduzindo a atividade neural (2). A remoção da anandamida e do 2-AG da fenda sináptica ocorre por meio de captura neuronal, sendo a anandamida absorvida pela pós-sinapse e o 2-AG pela pré-sinapse (3). Dentro dos neurônios, a anandamida pode se ligar ao receptor TRPV1, desencadeando efeitos opostos aos da ativação do CB1, além de ser degradada pela enzima FAAH. Já o 2-AG é hidrolisado pela MGL (4). **Fonte:** SAITO *et al.*, 2010.

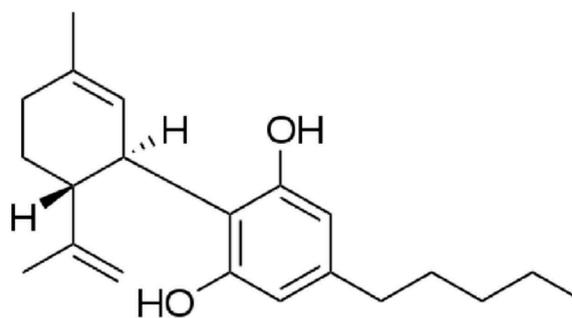
A síntese da anandamida e 2-AG ocorre no neurônio pós-sináptico. Esse processo é iniciado quando a enzima N-araquidonoil fosfatidil etanolamina (NAPE) é quebrada por uma fosfolipase D específica (NAPE-PLD), resultando na liberação de anandamida e ácido fosfatídico. Já o 2-AG é sintetizado pela enzima DAGL (diacilglicerol lipase). Após a síntese, ambos os compostos ligam-se ao transportador de endocanabinoides (EMT), que os disponibiliza para interação com os receptores canabinoides, e também, desempenha um papel na remoção desses

compostos. A AEA é degradada rapidamente pela FAAH (Hidrolase de Amidas de Ácidos Graxos), formando ácido araquidônico (AA) e etanolamina. O 2-AG, por sua vez, é degradado tanto pela FAAH quanto pela MAGL (Monoacilglicerol lipase), resultando em AA e glicerol. Alternativamente, a ciclooxigenase-2 (COX-2) pode atuar na AEA, convertendo-a em prostaglandina-etanolaminas (FONSECA *et al.*, 2013).

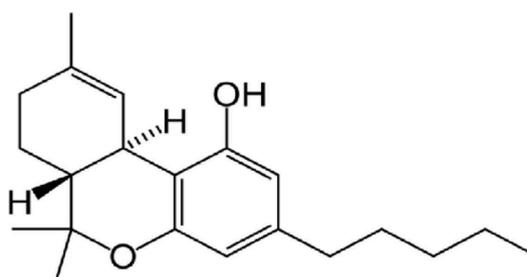
A teoria da deficiência endocanabinoides sugere que diversos distúrbios cerebrais podem estar relacionados a um déficit na função dos neurotransmissores (REZENDE *et al.*, 2023). Desta forma, o papel do SEC em diversas funções fisiológicas e patológicas tem atraído o interesse de empresas farmacêuticas para o desenvolvimento de novas moléculas que modulam esse sistema, visando regular sua sinalização. As principais abordagens terapêuticas incluem o uso de agonistas e antagonistas dos receptores canabinoides, derivados da estrutura do delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC ou THC) ou dos endocanabinoides, além de inibidores da recaptção ou degradação dessas moléculas. A ampla influência dos endocanabinoides em funções fisiológicas destaca o potencial do sistema como alvo para a criação de fármacos mais eficazes, com maior aceitação social e menos efeitos adversos (FONSECA *et al.*, 2013).

Os fitocanabinoides, conhecidos como canabinoides, são compostos bioativos da planta *Cannabis sativa* e amplamente reconhecidos por seu uso terapêutico desde a antiguidade, especialmente no tratamento de condições neurológicas, como a epilepsia. Entre os mais estudados estão o Δ 9-THC e o canabidiol (CBD). O THC é conhecido devido aos efeitos psicotrópicos da planta, enquanto o CBD, embora possua semelhanças estruturais com o THC, não apresenta propriedades psicoativas (Figura 5). Pesquisas indicam que o CBD tem potencial anticonvulsivante e neuroprotetor, atuando em áreas específicas do sistema nervoso central, o que sugere sua viabilidade como alternativa terapêutica aos tratamentos tradicionais da epilepsia (KWAN CHEUNG *et al.*, 2019).

Figura 5. Estrutura química Canabidiol (CBD) e Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC ou THC).



Canabidiol (CBD)



Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC)

Fonte: PERUCA, 2017 (adaptado).

1.2.1 TRATAMENTO ALTERNATIVO: *Cannabis* medicinal

A *Cannabis sativa* é uma planta utilizada por milhares de anos devido suas propriedades terapêuticas, tais como ação analgésica, antiemética e anticonvulsivante, além de também ser utilizada para fins recreativos. Em sua composição há mais de 120 terpenos conhecidos como fitocanabinoides, dentre eles os que se destacam são o THC e o CBD. A identificação e o isolamento da estrutura molecular do Δ 9-THC ocorreu em 1964, o que também impulsionou a descoberta do SEC (REZENDE *et al.*, 2023; FONSECA *et al.*, 2013).

O THC é o principal canabinoide psicoativo responsável pelos efeitos psicotrópicos característicos associados ao uso da *Cannabis*, efeitos como: analgesia, euforia, alterações sensoriais, comprometimento da memória de curto prazo, aumento do apetite e prejuízo cognitivo. Estudos indicam que o THC atua como um agonista parcial nos receptores canabinoides CB1 e CB2. Apesar do potencial terapêutico do THC, seus efeitos psicoativos e a forte interação com os receptores endocanabinoides, especialmente o CB1, podem representar um risco,

especialmente em crianças e adolescentes. Em razão dessas preocupações relacionadas à segurança do THC em longo prazo, o CBD tem ganhado destaque na área médica como um canabinoide promissor, graças à sua ausência de propriedades psicoativas e ao seu perfil de segurança relativamente elevado (KWAN CHEUNG *et al.*, 2019).

O CBD, foi identificado em 1940, mas sua estrutura química completa só foi elucidada na década de 1960. Em 1964, o cientista Raphael Mechoulam sintetizou o CBD, descobrindo suas propriedades medicinais e a ausência de efeitos psicoativos. Desde então, o CBD tem sido amplamente investigado por seu potencial terapêutico. Embora a *Cannabis* contenha diversos canabinoides em concentrações variáveis, o CBD destaca-se como o mais abundante e estudado. Apesar de seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente compreendido, acredita-se que ele possa inibir a recaptação e degradação da AEA, além de apresentar interação com receptores de serotonina (GAROFALO, 2022).

Diferente do THC, o CBD não apresenta efeitos psicotrópicos, podendo, inclusive, mitigar os efeitos psicoativos e ansiolíticos causados por altas doses de THC. O CBD, ao contrário de outros canabinoides, não se liga com alta afinidade aos receptores CB1 e CB2. No entanto, ele exerce uma função como modulador alostérico negativo no receptor CB1, interferindo na ação de substâncias como o THC e o 2-AG. Essa interação alostérica do CBD pode oferecer uma ampla gama de possibilidades terapêuticas, sugerindo um potencial promissor para tratamentos que envolvam a modulação desses receptores. Esse potencial sinérgico foi comprovado em medicamentos como o Sativex®, aprovado no Canadá em 2005. O Sativex® combina proporções equilibradas de THC e CBD, sendo comercializado em forma de spray de administração oral, permitindo uma rápida absorção e maior eficácia terapêutica (FONSECA, 2021; GAROFALO, 2022).

Estudos indicam que o CBD exerce efeitos importantes ao interagir com receptores transmembrana, canais iônicos e transportadores de neurotransmissores, funcionando tanto como agonista quanto antagonista em diversos mecanismos biológicos. Ele também interage com receptores da família 5-HT, que estão envolvidos na neurotransmissão no SNC, ao estimular a serotonina e a liberação de neurotransmissores e hormônios. O receptor 5-HT1, por exemplo, está acoplado a

proteínas Gi/Go e adenilato ciclase, o que induz a produção de AMPc. Especificamente, o subtipo 5-HT_{1A} desses receptores modula a neurotransmissão por meio de canais iônicos, regulando a entrada de íons K⁺ e Ca⁺², o que resulta em efeitos anticonvulsivantes. Em experimentos com camundongos, a administração de CBD seguida da indução de crises epiléticas com pentilenotetrazol demonstrou uma redução significativa na intensidade das crises, evidenciando o potencial terapêutico do CBD nesse contexto (GAROFALO, 2022).

Outro alvo do CBD é o receptor transmembrana GPR55, com o qual o composto possui alta afinidade, este é responsável por diversos processos fisiológicos e desempenha um papel importante na modulação da atividade epileptiforme. Ao interagir com o GPR55, o CBD pode atenuar a atividade do receptor CB₁, bloqueando a transmissão de neurotransmissores e oferecendo benefícios no tratamento de pacientes com epilepsia resistente a medicamentos. Em um modelo experimental de camundongos com síndrome de Dravet, o CBD demonstrou reduzir a frequência das crises epiléticas espontâneas e melhorar a hiperatividade associada à doença, destacando a importância da dose administrada durante o tratamento. Esses achados reforçam a necessidade de mais pesquisas sobre os alvos do CBD para aprimorar seu uso terapêutico no tratamento da epilepsia. (GAROFALO, 2022).

As evidências científicas que sustentam as diversas alegações sobre os benefícios da *Cannabis* para a saúde, como sua influência na saúde mental, ainda são limitadas. Essa limitação decorre, em grande parte, do status da planta como substância ilegal na maioria dos países, além das restrições impostas por governos à realização de pesquisas sobre seus efeitos. Apesar disso, o interesse da comunidade em produtos canabinoides, especialmente no contexto do tratamento da epilepsia, tem crescido significativamente, levando a um contraste com a cautela ainda adotada por parte da comunidade médica e científica na prescrição da *Cannabis* medicinal. Esse aumento de interesse tem impulsionado mudanças em políticas governamentais de algumas nações a disponibilizar produtos herbais e preparações farmacêuticas derivadas da planta para uso medicinal, bem como medicamentos alopáticos. Países como Uruguai e Canadá avançaram na regulamentação, legalizando tanto o uso medicinal quanto o recreativo da *Cannabis*

em 2013 e 2018, respectivamente. Outros, como Israel e 37 estados norte-americanos, já permitem o uso medicinal da planta. Luxemburgo, por sua vez, tem planos de ser o primeiro membro da União Europeia a legalizar integralmente a *Cannabis*, enquanto países como México e Nova Zelândia avaliam seguir o mesmo caminho. Na Austrália, embora a posse e o cultivo individual em pequenas quantidades tenham sido legalizados no território da capital australiana desde 2019, a prescrição de *Cannabis* medicinal permanece limitada e regulamentada pela *Therapeutic Goods Administration* (TGA) (CARVALHO *et al.*, 2017; KWAN CHEUNG *et al.*, 2019).

O uso terapêutico do CBD no Brasil tem gerado debates recentes, mobilizando a comunidade científica a refletir sobre os aspectos éticos, médicos e sociais associados aos medicamentos derivados da *Cannabis sativa*. Estudos demonstram que apesar de avanços na flexibilização para o uso desses compostos como opção terapêutica, ainda existem limitações legais que dificultam sua ampla adoção. Decisões recentes não garantem a legalidade plena para o uso medicinal, restringindo a importação do CBD e obrigando pacientes a recorrerem a processos administrativos ou judiciais para obtenção da substância. Além disso, a conexão entre questões criminais e o uso terapêutico da *Cannabis* também é destacada como um ponto importante nas discussões em andamento (VIEIRA, 2020).

1.3 ALCAMIDAS

As plantas medicinais desempenharam um papel crucial na sociedade ao longo da história, sendo os principais recursos terapêuticos até o século XIX. No entanto, com os avanços tecnológicos e o aprofundamento dos estudos científicos sobre essas plantas no século XX, houve um crescimento significativo na utilização de substâncias ativas isoladas (VIDAL, 2019).

As alcanidas, também chamadas como N-alquilamidas, são um grupo de metabólitos secundários presentes em plantas, os quais podem ser encontrados em mais de 25 famílias botânicas, principalmente: Asteraceae, Piperaceae, Rutaceae, Brassicaceae, Euphorbiaceae, Aristolochiaceae, Menispermaceae e Poaceae (MOLINA-TORRES, 2001; BOONNEN *et al.*, 2012).

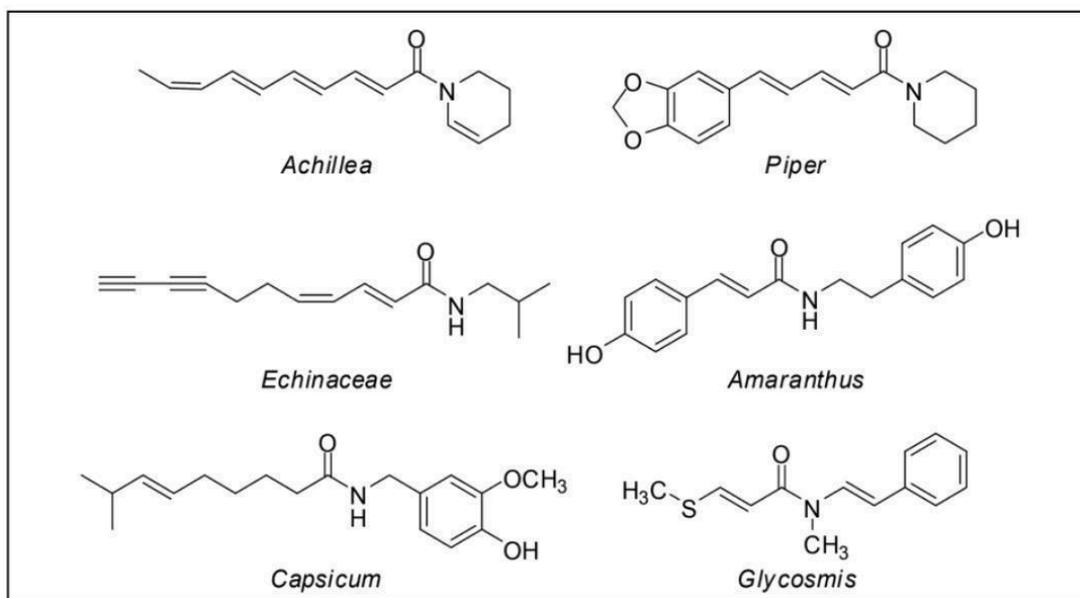
A espécie *Heliopsis longipes* da família Asteraceae, nativa de Guanajuato, México, é amplamente reconhecida na medicina tradicional por suas propriedades

anestésicas locais, sendo utilizada para alívio de dores de dente, além de apresentar atividades analgésicas, anti-inflamatórias e antiulcerogênicas. O principal composto ativo responsável por esses efeitos farmacológicos é a afinina (espilantol), uma alcalamida majoritária presente na espécie. Estudos recentes têm investigado o potencial antiproliferativo *in vitro* de extratos enriquecidos em alcalamidas de *H. longipes* sobre linhagens celulares tumorais, sugerindo sua possível aplicação no combate ao câncer (OLIVEIRA, 2016). Além disso, a espécie também demonstra atividades bactericidas e inseticidas, embora os mecanismos neurológicos relacionados à modulação da dor pela afinina ainda não sejam completamente compreendidos. Sabe-se, no entanto, que o sistema GABA está envolvido nesse processo (VILLALOBOS *et al.*, 2018). Outra espécie relacionada, *Heliopsis scabra*, contém a scabrina, uma alcalamida com propriedades inseticidas, encontrada em suas raízes, que exibe ação paralisante e toxicidade contra insetos (GARCÍA-CHÁVEZ *et al.*, 2024).

As espécies do gênero *Piper* são predominantes em regiões tropicais e subtropicais, sendo comumente encontradas no Brasil, especialmente em florestas úmidas e sombreadas dos domínios Amazônico e Atlântico (BARDELLI *et al.*, 2008). As alcalamidas encontradas nas espécies do gênero *Piper* também são chamadas de piperamidas. Estudos destacam a atividade antifúngica de piperamidas (SILVA *et al.*, 2018), a ação antimicrobiana do extrato metanólico de *Piper crocatum* (LISTER *et al.*, 2014), a atividade tripanocida de *Piper arboreum* e *Piper tuberculatum* (REGASINI *et al.*, 2009). Além disso, derivados de *Piper mollicomum* e *Piper lhotzkyanum* demonstraram efeitos antifúngicos significativos (LAGO *et al.*, 2007). A piperina, a primeira alcalamida isolada do gênero *Piper*, é amplamente conhecida por conferir o sabor pungente à pimenta-do-reino (*Piper nigrum*), sendo amplamente utilizada como condimento e agregando valor comercial (LEITE, 2019). Outras alcalamidas também apresentam atividades biológicas relevantes, como a deidropiperonalina, isolada de *Piper longum*, que exibe efeito vasodilatador em artérias coronárias (LEITE, 2019), e a aduncamida, encontrada em *Piper aduncum*, com atividade antimicrobiana contra *Bacillus subtilis* e *Micrococcus luteus* (NAVICKIENE *et al.*, 2000). Além disso, a tembamida e a riparina I, isoladas de *Piper mollicomum*, demonstraram atividade antifúngica comparável à nistatina contra cepas de *Cladosporium* (LEITE, 2019).

As espécies do gênero *Zanthoxylum*, integrantes da família Rutaceae, estão amplamente distribuídas em regiões tropicais e subtropicais, com maior ocorrência na Ásia, Américas e África (ASASE *et al.*, 2009; PLAZAS *et al.*, 2019; PHUYA *et al.*, 2019). Até o momento, pesquisas identificaram aproximadamente 65 alcanidas extraídas de onze espécies desse gênero. Dentre essas, destaca-se o hidroxi- ϵ -sanshool, isolado das sementes de *Z. piperitum*, e a deidro- γ -sanshool, obtida a partir de um extrato etanólico de pericarpos secos de *Z. bungeanum* (LU *et al.*, 2024). As alcanidas possuem características específicas de cada família (Figura 6).

Figura 6. Alcanidas características de diferentes gêneros de plantas.

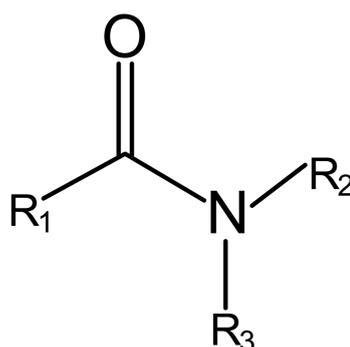


Fonte: VALLISUTA & OLIMAT, 2012.

Esses metabólitos são constituídos pela união de um ácido graxo, com cadeias de comprimento médio a longo (geralmente de oito a dezoito carbonos), alifático ou linear, e uma amina derivada de um aminoácido (Figura 7), que se forma por descarboxilação durante o processo de condensação (Figura 8). Elas são classificadas em dois grupos principais com base no número de ligações duplas: alcanidas olefínicas, que contêm apenas ligações duplas, e alcanidas acetilênicas, que possuem pelo menos uma ligação tripla, além das que apresentam anéis homo ou heterocíclicos, como aquelas observadas principalmente na família Piperaceae (MOLINA-TORRES, 2001).

Estudos apontam que os ácidos graxos mais frequentemente envolvidos na biossíntese de alcamidas incluem compostos como ácido oleico (18:1), linoleico (18:2), linolênico (18:3), láurico (12:0), mirístico (14:0) e palmítico (16:0). Durante esse processo, etapas de desidrogenação e desidratação sucessivas, frequentemente acompanhadas por isomerizações, dão origem às estruturas olefinicas e acetilênicas características das alcamidas (GREGER, 1984). Adicionalmente, diferentes reações oxidativas desempenham um papel importante, promovendo tanto o encurtamento das cadeias carbônicas quanto a formação de epóxidos. No que diz respeito à porção amida das alcamidas, esta se forma a partir da descarboxilação de aminoácidos específicos. Por exemplo, a valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina e leucina atuam como precursores para as aminas isobutil-, metilbutil-, feniletil-, 4-hidroxifeniletil- e isopentilamina, respectivamente. Já as aminas piperidina e 2,3-desidropiperidina resultam de processos de ciclização e descarboxilação de aminoácidos como a lisina ou a cadaverina (BOONEN *et al.*, 2012; GREGER, 1984). A etapa final para a formação da amida envolve a atuação de transferases especializadas, que promovem a condensação entre o tioéster do ácido graxo e a porção amina, resultando na estrutura característica das alcamidas.

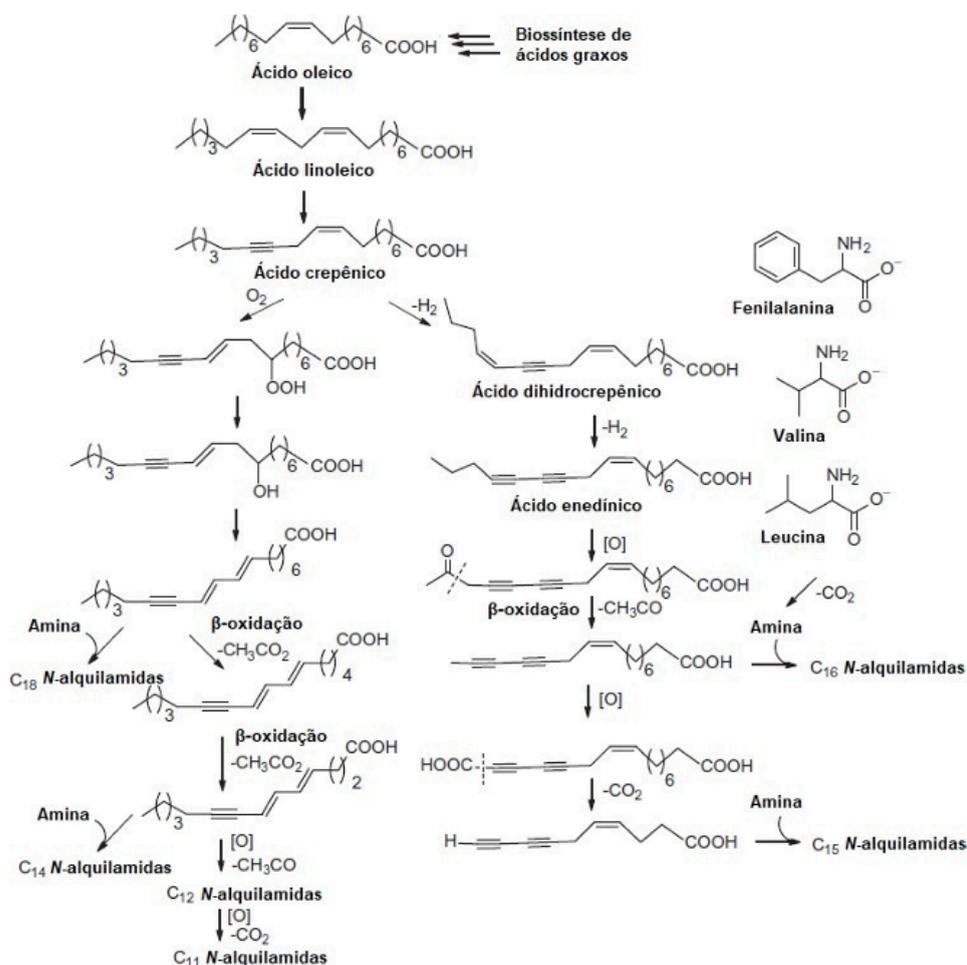
Figura 7. Estrutura molecular básica das alcamidas.



Legenda: R1 - cadeia ácida graxa; R2 - porção aminoácido residual ou derivado; R3 - H/CH₃/OH.

Fonte: BOONEN *et al.*, 2012. (adaptado).

Figura 8. Ilustração da provável rota biossintética das alcamidas.



Fonte: STEIN, 2020 (adaptado de RIOS & OLIVO, 2014).

1.3.1 ALCAMIDAS X SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Em plantas de diferentes famílias, as alcamidas exibem diversas atividades biológicas de grande interesse. Elas têm demonstrado potencial antiviral (GUTIERREZ-VILLAGOMEZ *et al.*, 2020), antiinflamatória, antidiabéticos (DOSSOU *et al.*, 2013; REN *et al.*, 2017), além de serem usadas no tratamento de aftas bucais e dores de dente (DALLAZEN *et al.*, 2018). Também possuem ação fungicida (SILVA *et al.*, 2018), sendo eficazes no tratamento de condições como o pé de atleta, além de atividade moluscicida e no combate a alguns parasitas intestinais (MOLINA-TORRES, 2001). As alcamidas ainda apresentam propriedades anestésicas locais (CHRUMA *et al.*, 2018), saborizantes (LEITE, 2019), inseticidas e

bactericidas (GARCÍA-CHÁVEZ *et al.*, 2024), tornando-as valiosas para diversas aplicações.

Devido ao fato de possuírem uma estrutura semelhante à da anandamida, as alcanidas apresentam potencial para atuar como estimuladores da imunidade inata. Elas estão sendo reconhecidas como potenciais ligantes dos receptores canabinoides, o que destaca seu papel promissor em diversas atividades biológicas, incluindo a modulação do sistema nervoso central (CARDOSO, 2020).

Estudos demonstraram que alcanidas presentes na espécie *Echinacea purpurea* tem capacidade de se ligar e modular o receptor canabinoide CB2 promovendo atividade anti-inflamatória e imunomoduladora (CHICA *et al.*, 2009), o que ocorre através da inibição do TNF- α e da produção de óxido nítrico (ZHAI *et al.*, 2009). Alcanidas encontradas na espécie *Heliopsis helianthoides var. scabra* mimetizam a ação dos endocannabinoides nos receptores CB1 e CB2 (HAJDU *et al.*, 2014).

Evidências científicas demonstram que o SEC pode atuar como um mecanismo endógeno de controle de crises epiléticas, mediado principalmente pela AEA. Foi observado efeitos neuroprotetores da anandamida através de modelos de crise induzida por ácido caínico (NAIDDO *et al.*, 2012) e de crise *in vitro* através de cultura de neurônio hipocampal, assim como, em modelos de crises convulsivas induzidas quimicamente por pentilenotetrazol e overdose de cocaína (VILELA, 2013). Estudos demonstraram atividade anticonvulsivante da AEA em modelo de epilepsia *in vitro* através da modulação do receptor CB1 (AL-HAYANI, 2005), como também a ativação do mesmo receptor em modelos animais *in vivo* com a mesma ação. (ROMIGI *et al.*, 2009).

As alcanidas são muito ativas no SNC e também muito conhecidas por suas atividades imunomoduladoras e analgésicas (RIOS *et al.*, 2014) logo, estas surgem como uma alternativa em potencial para tratamento das crises epiléticas através da modulação do SEC.

Neste contexto, as alcanidas emergem como uma alternativa promissora. Essas moléculas possuem estrutura semelhante à da anandamida, um endocanabinoide natural que modula os receptores CB1 e CB2 do Sistema Endocanabinoide (SEC), desempenhando um papel fundamental na regulação da excitabilidade neuronal e na neuroproteção (CARDOSO, 2020). Além disso, a

modulação do SEC tem sido amplamente estudada no contexto da neuroinflamação, um dos fatores envolvidos na epileptogênese e na resistência aos tratamentos convencionais (KWAN CHUENG *et al.*, 2019; LIMIRO, 2020).

Dessa forma, este estudo visa investigar o potencial das alcanidas como agentes anticonvulsivantes, explorando sua interação com o Sistema Endocanabinoide e sua possível aplicabilidade no tratamento da epilepsia, principalmente sua refratariedade. Ao contribuir para o avanço da neurociência e da farmacologia, esta pesquisa pode abrir caminho para o desenvolvimento de novos fármacos, mais eficazes, com menos efeitos colaterais e sem as restrições legais e sociais associadas aos derivados da *Cannabis*.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico sobre o potencial anticonvulsivante das alcanidas, considerando sua similaridade estrutural com a anandamida e seus efeitos neuromodulatórios, especialmente nos receptores endocanabinoides CB1 e CB2.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar famílias e espécies botânicas mais prevalentes em estudos de atividade anticonvulsivante envolvendo alcanidas
- Identificar alcanidas naturais e/ou sintéticas envolvidas em estudos de potencial anticonvulsivante
- Revisar os mecanismos neuromodulatórios de ação das alcanidas relacionados ao efeito anticonvulsivante

1.5 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura científica com o objetivo de buscar dados sobre o potencial anticonvulsivante das alcanidas através

de seu efeito neuromodulatório, principalmente envolvendo os receptores endocanabinoides CB1 e CB2, como alternativa potencial para o tratamento de convulsões.

A pesquisa foi realizada entre Outubro de 2024 até Fevereiro de 2025 onde os artigos selecionados estiveram no espaço temporal de 2014 a 2024. As bases de dados foram Google Acadêmico, PubMed, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e ScienceDirect, utilizando os seguintes descritores: alcanidas, alquilamidas, epilepsia, Sistema Endocanabinoide e convulsão, além de suas correspondentes em inglês. Os termos foram buscados de forma isolada e combinada, com o objetivo de abranger o maior número possível de estudos relevantes.

Foram considerados como critérios de inclusão os artigos publicados no período de 2014 a 2024, redigidos em português, inglês ou espanhol, que apresentassem relação direta com o tema e resultados relevantes para os objetivos deste estudo.

Foi realizada uma leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos recuperados para triagem. Os estudos selecionados, de acordo com os critérios estabelecidos, foram submetidos à leitura detalhada e organizados em uma tabela categorizando os dados relevantes sobre as alcanidas e suas diferentes vias de modulação do SNC, com destaque para o Sistema Endocanabinoide. Os resultados coletados foram analisados criticamente e incluídos no desenvolvimento deste trabalho, visando discutir o potencial das alcanidas como alternativa terapêutica anticonvulsivante, com base em evidências científicas encontradas na literatura.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a metodologia previamente estabelecida, foram selecionados 4 artigos, contendo um total de 6 estudos *in vivo*, 1 estudo *in vitro* e 1 *in silico*, considerando o período de 2014 a 2024 e publicações em inglês e espanhol. Esses estudos investigaram a atividade anticonvulsivante das alquilamidas, demonstrando seus efeitos em diferentes modelos experimentais. A Tabela 2 apresenta uma síntese dos dados encontrados na literatura, incluindo informações sobre família e

espécie vegetal, tipo de extrato, alcalamidas identificadas, tipo de ensaio (*in vitro/in vivo/in silico*), concentração testada e efeito observado.

Com base nesses resultados, será discutida a relação entre a presença das alcalamidas e seus efeitos anticonvulsivantes, analisando os modelos experimentais utilizados, possíveis mecanismos de ação e implicações para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Tabela 2. Levantamento bibliográfico acerca do potencial anticonvulsivante das alcalamidas.

Referência	Família/ Espécie vegetal	Tipo de extrato	Alcalamida(s)	Tipo de ensaio (<i>in vitro/in vivo/ in silico</i>)	Concentração	Efeito
GHOLAMI <i>et al.</i> , 2021	Asteraceae / <i>Echinacea purpurea</i>	Extrato hidroalcoólico da raiz de <i>E. purpurea</i>	Não identificadas	<i>in vivo</i> em ratos Wistar	100 e 200 mg/kg de extrato hidroalcoólico.	No modelo tônico-clônico, aumentou a latência (S2–S6), reduziu a duração (S6) e a mortalidade. No modelo de <i>kindling</i> , atrasou a epileptogênese e reduziu a mortalidade.
REN <i>et al.</i> , 2019	Não se aplica	Não se aplica	Piperina (sintética/ nanopartículas) ; Piperina (sintética/não formulada).	<i>in vivo</i> em ratos Kunming	15 mg/kg para piperina não formulada; 7,5 e 15 mg/kg para nanopartículas de piperina.	A piperina não formulada não teve diferença significativa; As nanopartículas de piperina tiveram efeito anticonvulsivante eficaz, em ambas dosagens.
REN <i>et al.</i> , 2019	Não se aplica	Não se aplica	Piperina (sintética/ nanopartículas) ; Piperina (sintética/não formulada).	<i>in vivo</i> em peixes-zebra	2,5, 5 e 10 µg/ml de nanopartículas de piperina; 20, 50 e 90 µg/ml de piperina não formulada.	As nanopartículas de piperina teve reduções significativas no movimento total, indicando o potente efeito anticonvulsivante; A piperina não formulada não demonstrou proteção efetiva.

Bezza <i>et al.</i> , 2019	Asteraceae / <i>Anacyclus pyrethrum</i> , L.	Extrato etanólico da raiz de <i>A. pyrethrum</i>	Pelitorina + alquilamidas não identificadas	<i>in vivo</i> em ratos Sprague Dawley	200 e 400 mg/kg de extrato etanólico.	Teve efeito anticonvulsivante significativo o qual o extrato produziu proteção completa contra o modelo de convulsões induzidas por pilocarpina.
Mishra <i>et al.</i> , 2015	Não se aplica	Não se aplica	Piperina (sintética)	<i>in vivo</i> em camundongos Swiss Albino	5, 10 e 20 mg/kg.	Em todas as dosagens, houve um atraso significativo no modelo de convulsões tônico-clônicas. No entanto, apenas na dosagem de 10 mg/kg resultou proteção eficaz contra a mortalidade.
Mishra <i>et al.</i> 2015	Não se aplica	Não se aplica	Piperina (sintética)	<i>in vivo</i> em camundongos Swiss Albino	5, 10 e 20 mg/kg.	Em todas as dosagens testadas houve redução da duração da extensão do membro posterior, dependente da dose, e também protegeu os animais contra a mortalidade, no modelo de convulsões induzidas por choque elétrico (MES).
Mishra <i>et al.</i> 2015	Não se aplica	Não se aplica	Piperina	<i>in silico</i> em Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS).	Não se aplica	A predição da piperina usando PASS sugeriu provável mecanismo devido suas propriedades antagonistas do canal de Na ⁺ /Ca ²⁺ , agonistas do receptor GABA ou antagonistas do receptor de kainato.

Mishra <i>et al.</i> 2015	Não se aplica	Não se aplica	Piperina	<i>in vitro</i> em células tsA-201.	10 µM de piperina	Apresentou efeitos anticonvulsivantes através da inibição da atividade do canal de Na ⁺ .
---------------------------	---------------	---------------	----------	-------------------------------------	-------------------	--

O primeiro estudo a ser analisado foi de Gholami e colaboradores (2021), o qual avaliou os efeitos anticonvulsivantes e antiepileptogênicos do extrato hidroalcoólico da raiz de *Echinacea purpurea* em ratos Wistar, investigando o possível envolvimento dos receptores CB2. Foram utilizados os modelos de convulsões tônico-clônicas induzidas por uma única injeção intraperitoneal de pentilenotetrazol (PTZ), agente convulsivante utilizado em modelos animais, com concentração de 80 mg/kg, e *kindling* de epileptogênese, o qual consiste num modelo crônico de epilepsia, caracterizado por crises recorrentes, estas foram induzidas por injeções diárias de PTZ com concentração 7 mg/kg por 15 dias. O pré-tratamento com 100 e 200 mg/kg de extrato hidroalcoólico da raiz de *E. purpurea* aumentou a latência para crises, reduziu a duração das convulsões e diminuiu a taxa de mortalidade. No modelo de *kindling*, o extrato atrasou significativamente a epileptogênese. Durante os testes foi utilizado um antagonista do receptor CB2, SR144528, o qual foi injetado em concentração 0,1 mg/kg, 20 min antes da administração do extrato de *E. purpurea*. A inibição dos receptores CB2 pelo antagonista SR144528 bloqueou os efeitos protetores do extrato, sugerindo que a atividade anticonvulsivante pode ser mediada por esses receptores.

Estudos anteriores demonstraram atividade anticonvulsivante da piperina em estudos com animais e um relato clínico (MISHRA *et al.*, 2015), possivelmente por um mecanismo GABAérgico (CRUZ *et al.*, 2013). No entanto, suas diferentes preparações podem influenciar os resultados, já que a piperina é um composto hidrofóbico, com baixa solubilidade em água. Logo, o estudo de Ren e colaboradores (2019), buscou desenvolver e analisar uma nanoformulação da piperina através do método de nanoprecipitação, visando aumentar sua solubilidade, dissolução e biodisponibilidade oral. Os efeitos anticonvulsivantes das

nanopartículas de piperina foram avaliados em modelos de convulsões induzidas por PTZ em peixes-zebra e camundongos.

No modelo de crise induzida por PTZ em peixes-zebra, para o relato inicial, realizaram uma indução em um grupo de larvas de peixe-zebra no meio sem qualquer tratamento, as quais se moveram rapidamente, demonstrando que as convulsões agudas foram induzidas com sucesso em peixe-zebra, o que poderia ser usado para avaliar o potencial antiepiléptico das nanopartículas de piperina. 7 grupos foram tratados com nanopartículas em branco (veículo) ou nanopartículas de piperina a 2,5, 5 ou 10 µg/ml ou piperina não formulada a 20, 50 ou 90 µg/ml. Não houve mudança significativa no movimento total daqueles tratados com nanopartículas em branco, demonstrando que o veículo com polímero e surfactante não influenciaria a atividade locomotora larval. As nanopartículas de piperina, em suas determinadas dosagens, demonstraram potente efeito anticonvulsivante devido à redução significativa do movimento total, enquanto a piperina não formulada não demonstrou proteção efetiva o que, segundo o autor, pode estar relacionado à solubilização insuficiente da piperina (REN *et al.*, 2019).

No modelo de crise induzida por PTZ em camundongos, eles foram divididos em 4 grupos, com tratamentos diferentes, incluindo um grupo controle, nanopartículas de piperina e piperina não formulada. A piperina não formulada a 15 mg/kg não teve efeito significativo sobre a frequência ou latência das convulsões, enquanto as nanopartículas de piperina, na mesma dose, mostraram um efeito anticonvulsivante marcante, com ausência de convulsões e maior latência para o início das convulsões, em comparação ao grupo controle. Mesmo com uma dose reduzida de 7,5 mg/kg, as nanopartículas de piperina continuaram a reduzir a frequência das convulsões e a aumentar a latência. Os resultados indicam que as nanopartículas de piperina têm um efeito antiepiléptico significativo, superior à forma não formulada da piperina (REN *et al.*, 2019).

No estudo de Bezza e colaboradores (2019), foi investigado os efeitos anticonvulsivantes do extrato etanólico de *Anacyclus pyrethrum*, e das alquilamidas presentes, dentre elas sendo identificada somente a pelitorina, utilizando ratos submetidos a convulsões induzidas por pilocarpina. Os ratos foram divididos em 16 grupos e receberam tratamentos diferentes, incluindo pilocarpina associada ao

extrato de *A. pyrethrum*, alquilamidas e antagonistas colinérgicos (atropina e escopolamina), além de diazepam. O extrato e as alquilamidas foram administrados oralmente por gavagem, enquanto os antagonistas colinérgicos e diazepam foram injetados antes da administração de pilocarpina. Os resultados mostraram que extrato produziu proteção completa contra o modelo de pilocarpina, pois reduziu significativamente a duração das convulsões e aumentou a latência das mesmas, resultados estes encontrados também nos antagonistas colinérgicos, demonstrando o efeito do extrato nos receptores colinérgicos. Quando combinado com atropina, um antagonista dos receptores muscarínicos, as convulsões induzidas por pilocarpina foram completamente abolidas, sugerindo que os efeitos anticonvulsivantes do extrato podem estar relacionados à modulação dos receptores colinérgicos.

Além disso, há relatos de que, durante as convulsões, a enzima COX-2 é rapidamente ativada em neurônios do prosencéfalo, especialmente nas células piramidais do hipocampo e células granuladas do giro denteado (SERRANO *et al.*, 2011). A análise química das raízes de *A. pyrethrum* revelou um alto teor de alquilamidas, sendo a pelitorina (N-isobutilamida) o principal constituinte ativo. Estudos indicam que essa substância possui efeitos imunomoduladores, reduzindo citocinas pró-inflamatórias como IL-8 e IL-6 e aumentando a expressão de moléculas anti-inflamatórias, como IL-10. Foi observado que extratos de *A. pyrethrum* atuam como inibidores das enzimas ciclooxigenase (COX) e 5-lipoxigenase (LOX), reduzindo processos inflamatórios associados às crises epiléticas (BEZZA *et al.*, 2019) Logo, com base nesses achados, sugere-se que *A. pyrethrum* possa apresentar efeito antiepiléptico não apenas por sua possível atuação na modulação colinérgica, mas também pela inibição da COX-2, contribuindo para a redução da neuroinflamação associada às convulsões.

O estudo de Mishra e colaboradores (2015), teve como objetivo explorar o efeito anticonvulsivante da piperina e seus mecanismos de ação utilizando técnicas *in silico*, *in vivo* e *in vitro*. O software PASS foi empregado no teste *in silico* para prever possíveis atividades e mecanismos da piperina. Este software estima o espectro de atividade de um composto com base na relação estrutura-atividade de um banco de dados contendo mais de 205.000 compostos e 3.750 tipos de atividades biológicas. Os resultados são expressos como atividade provável (Pa) e

inatividade provável (P_i), variando de 0 a 1. Os resultados obtidos sugerem que suas propriedades anticonvulsivantes podem estar relacionadas ao antagonismo dos canais de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, à ação agonista nos receptores GABA ou ao antagonismo dos receptores de cainato, sendo estes, receptores ionotrópico de glutamato presentes no SNC os quais são responsáveis por controlar o fluxo de íons através da membrana celular.

Nos testes *in vivo*, a indução de convulsões tônico-clônicas com PTZ em camundongos resultou em convulsões graves e 100% de mortalidade. No entanto, os animais tratados com diazepam não apresentaram convulsões e não morreram, mostrando uma proteção total. A piperina, nas doses de 5, 10 e 20 mg/kg, retardou significativamente o início das convulsões, com um efeito mais pronunciado na dose de 10 mg/kg, que também proporcionou 60% de proteção contra a mortalidade. No modelo de convulsões induzidas por choque elétrico (MES), a piperina demonstrou um efeito dependente da dose, reduzindo significativamente a duração da extensão do membro posterior e protegendo os animais contra a mortalidade induzida. As doses de 5, 10 e 20 mg/kg de piperina foram eficazes em reduzir a mortalidade nesse modelo.

A previsão *in silico* realizada pelo PASS indicou a possibilidade de interação com os canais de Na^+ , e os resultados *in vitro* corroboraram essa hipótese, mostrando que a piperina reduz a corrente de pico da isoforma de $\text{Na}^+v 1.4$ do canal Na^+ , um canal de Na^+ presente nos músculos esqueléticos. O teste *in vitro* foi realizado através da eletrofisiologia por meio de voltagem-clamp de células inteiras em células tsA-201. Considerando que locais de interação são conservados entre diferentes isoformas de canais de Na^+ , é possível que a piperina também bloqueie canais de Na^+ neuronais, contribuindo para seus efeitos anticonvulsivantes. Além disso, foi observada uma possível contribuição do receptor TRPV1, um canal catiônico com alta permeabilidade ao cálcio que está associado à epileptogênese, a piperina tem demonstrado inibir esse receptor, o que pode reforçar seu efeito anticonvulsivante, possivelmente em combinação com o bloqueio do canal de Na^+ .

Aprofundando sobre os mecanismo encontrados nos ensaios, o estudo de McNamara e colaboradores (2005), realizou uma caracterização detalhada dos efeitos da piperina no TRPV1 e foi observado que, além de ser um agonista

completo do receptor, ela apresenta uma eficácia superior à da capsaicina, o ligante prototípico do receptor vaniloide. Embora a piperina seja estruturalmente semelhante à capsaicina, ainda não foi possível explicar completamente o motivo de possuir maior eficácia no estímulo desse receptor. Entretanto, evidencia-se a interação das alcanidas a esse receptor. Outras evidências científicas demonstraram que a AEA através da modulação do receptor TRPV1, atuando como um ligante endógeno (STELT *et al.*, 2004), exerceu efeitos anticonvulsivantes através da regulação do SEC em modelos de convulsões tônico-clônicas induzidas por PTZ (ZAREIE *et al.*, 2018).

As alcanidas podem interagir com o receptor CB2, desencadeando efeitos anti-inflamatórios semelhantes aos da anandamida (GERTSCH *et al.*, 2010). Visto que a neuroinflamação é sugerida como um importante mecanismo fisiopatológico diretamente relacionado à incidência e gravidade das convulsões epiléticas (VEZZANI *et al.*, 2019), é possível que a redução da neuroinflamação conduza à melhora do quadro das convulsões. Logo, devido às propriedades anti-inflamatórias (MATTHIAS *et al.*, 2007; DALLAZEN *et al.*, 2019), imunomoduladoras (YE *et al.*, 2023; LI *et al.*, 2022) e neuroprotetoras (RADUNER *et al.*, 2006) das alcanidas observada em diferentes estudos, reforça-se seu potencial terapêutico no tratamento de dores inflamatórias agudas e possivelmente na modulação da inflamação associada à epilepsia.

Sendo assim, através da análise dos estudos, pode-se concluir que existem evidências sólidas sobre a atividade anticonvulsivante das alcanidas. As diferentes abordagens experimentais, incluindo modelos *in vivo*, *in vitro* e *in silico*, sugerem que as alcanidas atuam por meio de múltiplos mecanismos, como a modulação dos canais de Na⁺ e Ca²⁺, a interação com os receptores GABA, a regulação dos receptores colinérgicos e TRPV1, e através da redução da neuroinflamação. Os resultados obtidos também indicam que a formulação destes compostos pode influenciar no efeito desejado, como a piperina, que em formas mais biodisponíveis, como as nanopartículas, pode otimizar os efeitos anticonvulsivantes, superando limitações de solubilidade e biodisponibilidade de suas formas não formuladas.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final deste trabalho, cabe ressaltar que, apesar do número limitado de estudos que investigam diretamente a atividade anticonvulsivante das alquilamidas nos receptores CB1 e CB2, a literatura sugere um potencial significativo dessas substâncias na modulação do Sistema Endocanabinoide. Embora ainda haja poucos estudos focados especificamente nesse mecanismo de ação, a relação entre alquilamidas e o SEC é promissora, especialmente considerando o histórico de tratamentos com *Cannabis sativa* que têm mostrado eficácia no tratamento de convulsões por meio da interação com esses receptores. Além disso, as alquilamidas não se limitam à modulação direta desses receptores, mas também podem atuar por meio de outras vias, como a neuroinflamação, que é um fator importante no desenvolvimento de convulsões.

A partir dessa revisão, sugere-se que as alquilamidas possam ser exploradas como metabólitos secundários com potencial terapêutico no tratamento de convulsões, principalmente considerando suas propriedades moduladoras no SEC e capacidade de interagir com vias neuroinflamatórias.

No entanto, se faz necessário mais estudos para confirmar essas hipóteses, determinar a dosagem ideal e avaliar a segurança de seu uso, de modo a avançar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da epilepsia. Nesse contexto, o papel do farmacêutico é fundamental em todas as etapas do processo. Desde a pesquisa e desenvolvimento, onde contribui com sua expertise em química farmacêutica, farmacologia e biotecnologia para a identificação e caracterização das alquilamidas, até a fundamentação dos conhecimentos que embasam a análise dos dados e a formulação de novos fármacos. O farmacêutico também atua na otimização de formulações, garantindo a estabilidade, biodisponibilidade e segurança dos medicamentos, além de participar dos ensaios clínicos que avaliam a eficácia e a toxicidade dessas substâncias.

Por fim, quando o medicamento chega ao paciente, o farmacêutico assume um papel crucial no cuidado farmacêutico, monitorando a terapia, orientando sobre o uso adequado e identificando possíveis interações medicamentosas ou efeitos adversos. Essa atuação multidisciplinar e integrada do farmacêutico, desde a

bancada do laboratório até o acompanhamento clínico, é essencial para transformar descobertas científicas em terapias seguras e eficazes, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia e outras condições convulsivas.

REFERÊNCIAS

AL-HAYANI, A.A. Anticonvulsivant action of anandamide in an in vitro model of epilepsy. **Neurosciences**, v. 10, n. 3, p. 205-209, 2005. Disponível em: <https://nsj.org.sa/content/nsj/10/3/205.full.pdf>. Acesso em: 21 de jan. de 2025.

ASASE, A.; OPPONG-MENSAH, G. Traditional antimalarial phytotherapy remedies in herbal markets in southern Ghana. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, n. 3, p. 492–499, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874109005662>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

BARDELLI, K.; KIRIZAWA, M.; SOUSA, A. O gênero Piper L. (Piperaceae) da Mata Atlântica da Microbacia do Sítio Cabuçu-Proguaru, Guarulhos, SP, Brasil. **Hoehnea**, v. 35, n. 4, p. 553-561, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hoehnea/a/sh7hFd5RjTkGW9s3fBjY7Tk/>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

BARRIE, N.; MANOLIOS, N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. **European Journal of Rheumatology**, v. 4, n. 3, p. 210–218, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164003/>. Acesso em: 04 de ago. de 2024.

BEGHI, E. The Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185–191, 2020. Disponível em: <https://karger.com/ned/article-pdf/54/2/185/3114419/000503831.pdf>. Acesso em: 12 de set. de 2024.

BEZZA K. *et al.* Ameliorative potential of Anacyclus pyrethrum extract in generalized seizures in rat: Possible cholinergic mediated mechanism. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 14, n. 4, p. 188–195, 2019. Disponível em: <https://doaj.org/article/a4af7235ca2e4420a2de7cea8a3df684>. Acesso em: 21 de fev de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_epilepsia_2019.pdf. Acesso em: 8 de jan. de 2025

BOONEN, *et al.* Alkamid database: Chemistry, occurrence and functionality of plant N-alkylamides. **Journal of ethnopharmacology**, v. 142, n. 3, p. 563–590, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874112003480>. Acesso em: 04 de fev. de 2025.

CARDOSO, D. G. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Adaptógenos e imunoestimulantes de origem vegetal”**. Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Adaptógenos e imunoestimulantes de origem vegetal”, 2021. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/93041>. Acesso em: 12 de set. de 2024

CARVALHO, C. R.; FRANCO, P. L. C.; EIDT, I.; HOELLER, A. A.; WALZ, R. Canabinoides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. VITTALLE - **Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54–63, 2017. Disponível em: <https://furg.emnuvens.com.br/vittalle/article/view/6292>. Acesso em: 16 de jan. de 2025.

CHAVEZ, A. G; MOLINA-TORRES, J. El género *Heliopsis* (Heliantheae; Asteraceae) en México y las alcanidas presentes en sus raíces. **Acta Botánica Mexicana**, n. 69, p. 115–131, 2024. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2725386>. Acesso em: 03 de fev. de 2025

CHICCA, A.; RADUNER, S.; PELLATI, F.; STROMPEN, T.; ALTMANN, K.; SCHOOP, R.; GERTSCH, J. Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in *Echinacea purpurea* herbal extracts. **International Immunopharmacology**, v. 9, n. 7–8, p. 850–858, 2009. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576909001015?via%3Dihub>. Acesso em: 21 de jan. de 2025.

CHRUMA, J. J. *et al.* Polyunsaturated fatty acid amides from the *Zanthoxylum* genus – from culinary curiosities to probes for chemical biology. **Natural Product Reports**, v. 35, n. 1, p. 54–74, 2018. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/sc/c7np00044h>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

CRUZ, G.M.; FELIPE, C.F.; SCORZA, F.A.; COSTA, M.A.; TAVARES, A.F.; MENEZES, M.L.; ANDRADE, G.M.; LEAL, L.K.; BRITO, G.A.; NAFFAH-MAZZACORATTI, M.; CAVALHEIRO E.A.; BARROS, G.S.V. Piperine decreases pilocarpine-induced convulsions by GABAergic mechanisms. **Pharmacol Biochem Behav.** 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313550/>. Acesso em: 21 de fev. de 2025.

DALLAZEN, J. L.; MARIA-FERREIRA, D.; LUZ, B. B.; NASCIMENTO, A. M.; CIPRIANI, T. R.; SOUZA, L. M.; GLUGOSKI, L. P.; SILVA, B. J. G.; GEPPETTI, P.; WERNER, M. F. P. Distinct mechanisms underlying local antinociceptive and pronociceptive effects of natural alkylamides from *Acmella oleracea* compared to synthetic isobutylalkyl amide. **Fitoterapia**, v. 131, p. 225-235, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414462/>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

DALLAZEN, J. L. *et al.* Pharmacological potential of alkylamides from *Acmella oleracea* flowers and synthetic isobutylalkyl amide to treat inflammatory pain. *Inflammopharmacology*, v. 28, n. 1, p. 175–186, = 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111412/>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

DINU, R; MOTA, M; POPA, S. The Role of the Endocannabinoid System in the Pathogeny of Type 2 Diabetes. In: Intech. **Role of the Adipocyte in Development of Type 2 Diabetes**, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/221917122_The_Role_of_the_Endocannabinoid_System_in_the_Pathogeny_of_Type_2_Diabetes. Acesso em: 1 de fev. de 2025.

DOSSOU, K. S. S.; DEVKOTA, K. P.; MORTON, C.; EGAN, J. M.; LU, G.; BEUTLER, J. A.; MOADDEL, R. Identificação de ligantes CB1/CB2 de *Zanthoxylum bungeanum*. **Revista de Produtos Naturais**, v. 76, n. 11, 2013. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np400478c>. Acesso em: 14 de fev. de 2025

PERUCCA, E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? **Journal of Epilepsy Research**, v. 7, n. 2, p. 61–76, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/322308955_Cannabinoids_in_the_Treatment_of_Epilepsy_Hard_Evidence_at_Last. Acesso em: 01 de fev. de 2025.

FISHER, R. S., *et al.* 2014. **Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia**. *Epilepsia*, 55(4), 475-82. 2014. Disponível em: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition-2014-Brazil.pdf>. Acesso em: 7 de jan. de 2025

FONSECA, B. M.; COSTA, M.A.; ALMADA, M.; SOARES, A.; CORREIA-DA-SILVA, G. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 37–44, 2013. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>. Acesso em: 12 de set. de 2024

GALLUCCI N, J.; MARCHETTI, R. L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4, p. 323–328, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/kdw6zCmYTgC4yjXf6vgk38y/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 04 de jan. de 2025.

GARCÍA, L.C.S.; BENAVIDES M.J.G.M.; MAYORGA, F. Estudio teórico de endocanabinoides análogos a anandamida. **Revista Científica**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 94–103, 2013. DOI: 10.14483/23448350.4568. Disponível em: <https://revistas.udistrital.edu.co/index.php/revcie/article/view/4568>. Acesso em: 16 de set de 2024.

GAROFALO, C. B. **Efeito do canabidiol na modulação do sistema endocanabinoide em modelo pré-clínico de neurônio maduro e de desenvolvimento neuronal.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, 2022. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/257953>. Acesso em: 13 de jan. de 2025.

GERTSCH, J.; PERTWEE, R. G.; DI MARZO, V. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - do they exist? **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 3, p. 523–529, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2931553/>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

GHOLAMI, M. *et al.* Anticonvulsive and anti-epileptogenesis effects of Echinacea purpurea root extract, an involvement of CB2 receptor. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 0, n. 0, 31 ago. 2021. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jcim-2020-0219/html>. Acesso em: 21 de fev. de 2025.

GREGER, H. Alkamides: Structural Relationships, Distribution and Biological Activity¹. **Planta Medica**, v. 50, n. 05, p. 366–375, 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6395155/>. Acesso em 04 de ago. de 2024.

GUERRA, E. M. R. **Investigação do modo de ação independente de receptores do endocanabinóide anandamida por dinâmica molecular.** Tese (Doutorado em Biofísica Molecular). Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2019. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/182231/guerra_mer_dr_sjrp.pdf?sequence=5. Acesso em: 04 de ago. de 2024.

HAJDU, Z.; NICOLOUSSI, S.; RAATZ, M.; LORÁNTFY, L.; ESGO, P.; HOHMANN, J.; CSUPOR, D.; GERTSCH, J. Identification of Endocannabinoid System-Modulating N-Alkylamides from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii*.

Journal of Natural Products, v. 77, n. 7, p. 1663–1669, 2014. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np500292g>. Acesso em: 21 de jan. de 2025.

KWAN CHEUNG, K. A. *et al.* The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 6079, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/6079>. Acesso em: 9 de jan. de 2025.

LAGO, J. H. G. *et al.* Antifungal derivatives from Piper mollicomum and P. lhotzkyanum (Piperaceae). **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1222-1224, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/zqkvvzhqCCSFTpLf5gB4sMN/?format=html>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

LEVADA, L. P. *et al.* Revisão da literatura sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 3, p. 2134–2154, 2024. Disponível em: <https://bjih.sciencedirect.com/br/bjih/article/view/1713>. Acesso em: 04 de ago. de 2024.

LI, B. *et al.* Zanthoxylum alkylamides activate the Shh/Ptch1/Smo signaling pathway to ameliorate cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. **Journal of Functional Foods**, v. 120, p. 106376, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464624003785>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

LI, X. *et al.* Neuroprotective Alkamides from the Aerial Parts of Achillea alpina L.. **Chemistry & Biodiversity**, v. 19, n. 7, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cbdv.202200218>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

LIMA, H. L. V. .; SANTOS, J. da S.; SILVA, J. E. de S. Use of Cannabis sativa in the treatment of epilepsy - a literature review. **Research, Society and Development**, [S.l.], v. 10, n. 15, p. e170101522553, 2021. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22553>. Acesso em: 04 de ago. de 2024. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.22553.

LIMIRO, R.M. **Modulação da inflamação como possível estratégia para profilaxia e tratamento das epilepsias**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Farmacologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Farmacologia, Belo Horizonte, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/35859/1/TCC_FARMACOLOGIA.pdf. Acesso em: 7 de jan. de 2025.

LISTER, I. N. E. *et al.* Antimicrobial activities of methanol extract of Sirih Merah (Piper crocatum L.) leaf. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 12, p. 650-654, 2014. Disponível em: http://assets.jurnal.unprimdn.ac.id.s3.amazonaws.com/documents/post_documents/8dc0599d03035be0c5010f667e636a25027e801e.pdf. Acesso em: 13 de fev. de 2025

LÖSCHER, W.; GILLARD, M.; SANDS, Z. A.; KAMINSKI, R. M.; KLITGAARD, H. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands in the Treatment of Epilepsy and Beyond. **CNS Drugs**, v. 30, p. 1055–1077, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-016-0384-x>. Acesso em: 1 de fev. de 2025.

LÓSS, A. C. M.I.; FURLAN JUNIOR, O.; FARIAS, J. A. M. Sistema Endocanabinoide E Suas Perspectivas Terapêuticas. **Unifacvest**. v. 20, 2021. Disponível em: [https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/60f69-sistemaendocana-binoide-e-suas-perspectivas-terapeuticas,-loss,-2019-2-\(1\).pdf](https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/60f69-sistemaendocana-binoide-e-suas-perspectivas-terapeuticas,-loss,-2019-2-(1).pdf). Acesso em: 12 de set de 2024

LU, I.-C.; HU, P.-Y.; LIN, C.-H.; CHANG, L.-L.; WANG, H.-C.; CHENG, K.-I.; GAU, T.-P.; & LIN, K.-W. Alkamides in Zanthoxylum Species: Phytochemical Profiles and Local Anesthetic Activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n.

22, p. 12228–12228, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39596294/>. Acesso em: 04 de fev de 2025.

MADEIRA, A. B. *et al.* Internações e óbitos por Epilepsia no Brasil: uma análise ecológica de 2013-2023. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 5, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/73424>. Acesso em: 6 de jan. de 2025.

MARIANO, A. S. G. **Influência das condições de extração no rendimento de extratos de Echinacea purpurea**. Dissertação (Mestrado Integrado) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/5046>. Acesso em: 21 de jan. de 2025.

MCNAMARA, F. N.; RANDALL, A.; GUNTHORPE, M. J. Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1). **British Journal of Pharmacology**, v. 144, n. 6, p. 781–790, 2005. Disponível em: 26 de fev. de 2025.

MISHRA, A.; PUNIA, J.K.; BLADEN, C.; ZAMPONI, G.W.; GOEL, R.K.. Anticonvulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid. **Channels (Austin)**. 2015;9(5):317-23. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4826125/>. Acesso em: 21 de fev. de 2025.

MOLINA-TORRES, J.; CHAVEZ, A. G. Alcamidas en plantas; distribución e importancia. **Avance y perspectiva**, v. 20, p. 337-387, 2001. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/242260227>. Acesso em: 12 de set. de 2024

MATTHIAS, A. *et al.* Alkylamides from Echinacea Modulate Induced Immune Responses in Macrophages. **Immunological Investigations**, v. 36, n. 2, p. 117–130, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365014/>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

NAIDOO V, K. D., *et al.* Equipotent Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase—Dual Targets of the Endocannabinoid System to Protect against Seizure Pathology. **Neurotherapeutics**. 9(4):801-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22270809/>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

NAVICKIENE, H. M. D. *et al.* Antifungal amides from *Piper hispidum* and *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 621-626, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11130674/>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

OLIVEIRA, J. L. de; KONRATH, E. L. **Avaliação da atividade antiproliferativa in vitro do extrato de *Heliopsis longipes* (A. Gray) Blake (Asteraceae) em linhagens celulares de câncer.** SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS (SIC), 28., 2016, Porto Alegre. Anais. Porto Alegre: UFRGS, 2016. Disponível em: [https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/154705/Resumo_47935.pdf?sequence](https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/154705/Resumo_47935.pdf?sequence=) =. Acesso em: 03 de fev. de 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Epilepsy**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em: 06 de jan. de 2025.

PLAZAS, E. *et al.* Metabolomic profiling of *Zanthoxylum* species: Identification of anti-cholinesterase alkaloids candidates. **Phytochemistry**, v. 168, p. 112128, 23 set. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942219303267>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

PHUYAL, N. *et al.* *Zanthoxylum armatum* DC.: Current knowledge, gaps and opportunities in Nepal. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 229, p. 326–341, jan. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874118318245>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

RADUNER, S. *et al.* Alkylamides from Echinacea Are a New Class of Cannabinomimetics. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 20, p. 14192–14206, 17 mar. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16547349>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

REGASINI, L. O. *et al.* Trypanocidal activity of *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum* (Piperaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1B, p. 199-203, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/TJzmYtTYpSVGvBCXG8Pq3Fw/?lang=en>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

REGASINI, L. O. *et al.* Antimicrobial activity of *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum* (Piperaceae) against opportunistic yeasts. **African journal of Biotechnology**, v. 8, n. 12, 2009. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/60928/49135>. Acesso em: 13 de fev. de 2025.

REN, T. *et al.* Piperine-loaded nanoparticles with enhanced dissolution and oral bioavailability for epilepsy control. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 137, p. 104988, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098719302519?via%3Di> hub. Acesso em: 21 de fev. de 2025.

REN, T. *et al.* Zanthoxylum alkylamides ameliorate protein metabolism disorder in STZ-induced diabetic rats. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 58, n. 3, p. 113–125, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5424265/>. Acesso em: 14 de fev. de 2025.

RIOS, M. Y.; OLIVO, H. F. Chapter 3 - Natural and Synthetic Alkamides: Applications in Pain Therapy. **Studies in Natural Products Chemistry**. v. 43, 2014, p. 79-121. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444634306000035>. Acesso em: 18 de jan. 2025.

REZENDE *et al.* Endocannabinoid system: Chemical characteristics and biological activity. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 2, p. 148, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9966761/>. Acesso em 14 de jan. 2025.

ROMIGI, A. *et al.* Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 768–772, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2009.02334.x>. Acesso em: 21 de jan. de 2025.

SANTOS, A. B.; SCHERF, J. R.; MENDES, R. C. Efficacy of cannabidiol in the treatment of convulsions and diseases of the central nervous system: systematic review. **Acta Brasiliensis**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019. ISSN 2526-4338. Disponível em: <http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra/index.php/actabra/article/view/131>. Acesso em: 04 de ago. de 2024.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A.. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 57–514, maio 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk>. Acesso em: 12 de set. de 2024

SERRANO, G. E. *et al.* Ablation of Cyclooxygenase-2 in Forebrain Neurons is Neuroprotective and Dampens Brain Inflammation after Status Epilepticus. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 42, p. 14850–14860, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4126152/> Acesso em: 26 de fev. de 2025.

SILVEIRA, N. **Investigação fitoquímica e farmacológica das alcמידas de *Acmella ciliata* (H. B. K.) Cassini (Asteraceae)**, Tese (Doutorado em Farmácia) -

Programa de Pós Graduação em Universidade Farmácia Federal de Santa Catarina, Florianópolis 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/188469>. Acesso em: 04 de ago. de 2024.

STELT V. D.; M.; DI-MARZO, V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. **European Journal of Biochemistry**, v. 271, n. 10, p. 1827–1834, 2004. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-1033.2004.04081>. Acesso em: 26 de fev de 2025.

VEZZANI, A.; BALOSSO, S.; RAVIZZA, T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 8, p. 459–472, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0217-x>. Acesso em: 26 de fev. de 2025

VIANA, L. S. *et al.* Efeito do óleo de Canabidiol (CBD) sobre a acne. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e306101422075, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/355938106_Efeito_do_oleo_de_Canabidiol_CBD_sobre_a_acne. Acesso em: 14 de jan. de 2025.

VIEIRA, L. S.; MARQUES, A. E. F.; SOUSA, V. A. DE. O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3737>. Acesso em: 14 de set de 2024.

VILLALOBOS, J.L.D.; GÓMEZ, B.C.I.; RODRÍGUEZ-GALVÁN, M. Biodisponibilidad de las alcanidas presentes en la formulación de un gel mucoadhesivo con extracto de raíz *H. longipes*. **Jóvenes en la Ciencia**, 2018. Disponível em: <http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/5101>. Acesso em: 03 de fev. de 2025.

VILELA, L. **Envolvimento do sistema endocanabinoide na modulação de crises convulsivas experimentais**. Tese (Doutorado em Neurociências) - Programa de Pós Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-9FBGKU/1/tese_final_volume_final.pdf. Acesso em: 21 de jan. de 2025.

WOELKART, K.; BAUER, R. The Role of Alkamides as an Active Principle of Echinacea. **Planta Medica**, v. 73, n. 7, p. 615–623, 2007. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2005-871290>. Acesso em: 18 de jan. de 2025.

WOODHAMS, S. G. *et al.* The role of the endocannabinoid system in pain. **Pain control**, p. 119-143, 2015. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-46450-2_7. Acesso: 04 de ago de 2024.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: **Leitura Médica Ltda**. 2014. ISBN 978-85-61125-00-1. Disponível em: https://www.ilae.org/files/dmfile/Tratamento_Medicamentoso_das_Epilepsias.pdf. Acesso em: 7 de jan. de 2025.

YE, Q.-N. *et al.* Alkylamides from *Zanthoxylum armatum* DC. and their neuroprotective activity. **Phytochemistry**, v. 211, p. 113704,. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146703/>. Acesso em: 26 de fev. de 2025.

ZAREIE, P. *et al.* Anticonvulsive effects of endocannabinoids; an investigation to determine the role of regulatory components of endocannabinoid metabolism in the Pentylenetetrazol induced tonic- clonic seizures. **Metabolic brain disease**, v. 33, n. 3, p. 939–948, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504066/> Acesso em: 26 de fev de 2025.

ZHAIA, Z.; SOLCO, A.; WU, L.; WURTELE, E.S.; KOHUT, M.L.; MURPHY, P.A.; CUNNICK, J.E.; Echinacea increases arginase activity and has anti-inflammatory properties in RAW 264.7 macrophage cells indicative of alternative macrophage activation; **J Ethnopharmacol.**; 122(1):76–85, 2009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2668539/> Acesso em: 14 de fev de 2025