

O uso do Canabidiol no tratamento da epilepsia: uma revisão da literatura baseada em estudos clínicos

The use of Cannabidiol in the treatment of epilepsy: a literature review based on clinical studies

El uso de cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia: una revisión de la literatura basada en estudios clínicos

DOI: 10.55905/asuscv2n1-003

Recebido: 05/03/2024

Aceito: 06/03/2024

Izabel Feltrin Fabro¹, Ana Paula Bazo²

RESUMO

A Cannabis sativa foi introduzida ao nosso país através de escambos comercializados durante o descobrimento do Brasil, sendo utilizada há mais de 5000 mil anos com diversas finalidades terapêuticas, inclusive para o tratamento antiepiléptico. Partindo dessa informação, o objetivo geral do estudo foi analisar uso terapêutico do canabidiol para epilepsia, com base em estudos clínicos. Os objetivos específicos foram indicar os tipos de terapias para o tratamento da epilepsia com o canabidiol; apontar os efeitos dessas terapias; e, descrever as principais reações adversas das terapias. A fim de atingir os objetivos, foi realizada uma pesquisa descritiva, de abordagem qualitativa, do tipo revisão narrativa. Os dados foram coletados no PubMed com o seguinte termo de busca: “Cannabidiol epilepsy”. Para tanto, foi designado critérios de inclusão como artigos científicos do tipo estudo clínico em humanos e de acesso livre e que tenham sido publicados no período de 2017 a 2021, no idioma inglês, excluindo-se artigos de revisão. Utilizou-se como terapia soluções orais e uma formulação de cápsulas PTL-101, ambas de via oral e a solução Epidiolex (100mg/ml) foi a mais utilizada. Com isso, observou-se uma variabilidade de posologia com um intervalo de 5-50mg/kg/d, evidenciando-se uma redução maior de crises mensais no estudo de cápsulas PTL-101 e uma redução média de aproximadamente 40% das crises epiléticas nos demais estudos. Além disso, existe a probabilidade de interação medicamentosa entre o canabidiol e o clobazam e a reação adversa mais preocupante é a elevação das enzimas hepáticas devido a administração de canabidiol com valproatos.

Palavras-chave: Cannabidiol epilepsy.

ABSTRACT

Cannabis sativa was introduced to our country through barter traded during the discovery of Brazil, and has been used for over 5,000,000 years for various therapeutic purposes, including antiepileptic treatment. Based on this information, the general objective of the

¹ Mestrando em Neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina, Joinville, Santa Catarina, Brasil. E-mail: izabelfeltrinfabro@gmail.com

² Doutora em Ciências Biológicas. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: apbazo@gmail.com

study was to analyze the therapeutic use of cannabidiol for epilepsy, based on clinical studies. The specific objectives were to indicate the types of therapies for the treatment of epilepsy with cannabidiol; point out the effects of these therapies; and, describe the main adverse reactions of the therapies. In order to achieve the objectives, a descriptive research, with a qualitative approach, of the narrative review type was carried out. Data were collected from PubMed with the following search term: “Cannabidiol epilepsy”. For this purpose, inclusion criteria were designated as scientific articles of the clinical study type in humans and open access and that have been published from 2017 to 2021, in English, excluding review articles. The therapy used oral solutions and a formulation of PTL-101 capsules, both taken orally, and the Epidiolex solution (100mg/ml) was the most used. Thus, there was a variability in dosage with an interval of 5-50mg/kg/d, showing a greater reduction in monthly seizures in the study of PTL-101 capsules and an average reduction of approximately 40% in epileptic seizures in other studies. In addition, there is a likelihood of drug interaction between cannabidiol and clobazam and the most worrying adverse reaction is the elevation of liver enzymes due to administration of cannabidiol with valproates.

Keywords: Cannabidiol epilepsy.

RESUMEN

El Cannabis sativa fue introducido a nuestro país a través del trueque realizado durante el descubrimiento de Brasil, y ha sido utilizado durante más de 5.000 años con diversos fines terapéuticos, incluido el tratamiento antiepiléptico. Con base en esta información, el objetivo general del estudio fue analizar el uso terapéutico del cannabidiol para la epilepsia, con base en estudios clínicos. Los objetivos específicos fueron indicar los tipos de terapias para el tratamiento de la epilepsia con cannabidiol; señalar los efectos de estas terapias; y describir las principales reacciones adversas de las terapias. Para alcanzar los objetivos se realizó una investigación descriptiva, con enfoque cualitativo, de tipo revisión narrativa. Los datos se recopilaban de PubMed utilizando el siguiente término de búsqueda: “Epilepsia por cannabidiol”. Para tal efecto, se designaron como criterios de inclusión artículos científicos de tipo estudio clínico en humanos y de acceso abierto y que hayan sido publicados entre 2017 y 2021, en idioma inglés, excluyendo los artículos de revisión. Se utilizaron como terapia soluciones orales y una formulación en cápsula de PTL-101, ambas para administración oral, y la solución de Epidiolex (100 mg/ml) fue la más utilizada. Así, se observó una variabilidad en la dosis con un rango de 5-50 mg/kg/día, evidenciándose una mayor reducción de las convulsiones mensuales en el estudio de la cápsula PTL-101 y una reducción promedio de aproximadamente el 40% en las convulsiones epilépticas en los otros estudios. Además, existe la posibilidad de interacción farmacológica entre el cannabidiol y el clobazam y la reacción adversa más preocupante es la elevación de las enzimas hepáticas debido a la administración de cannabidiol con valproatos.

Palabras clave: Epilepsia por cannabidiol

1 INTRODUÇÃO

Através do descobrimento do Brasil, várias plantas e escambos foram introduzidos no nosso país, destacando-se a planta exótica *Cannabis sativa*. Esta planta, é utilizada há mais de 5000 mil anos com finalidades terapêuticas e possui uma facilidade de cultivo em diversos climas, devido à sua capacidade de adaptação, ressaltando o Estados Unidos como o principal produtor no mundo (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

Por ser considerada uma droga ilícita, é responsável por estimular fatores políticos e econômicos no Brasil. Diante disto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 2015 retirou da lista de substâncias ilegais o canabidiol, um dos componentes presente na *Cannabis sativa* (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017). O canabidiol constitui cerca de 40% das substâncias ativas encontrada na planta e possui ação terapêutica para ansiedade, epilepsia, distúrbio de sono, anticonvulsivante, propriedades anti-inflamatórias e para o tratamento do câncer, evidenciando-se principalmente as propriedades ansiolíticas e antipsicóticas deste composto (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

No entanto, o Ministério da Saúde (2018, p. 2) estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, que define a epilepsia como “uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais destas crises”. Com isso, diversos estudos vinculados com as propriedades farmacológicas e o potencial terapêutico surgiram nas últimas décadas, desvendando o sistema endocanabinóide presente nos seres humanos, porém estudos clínicos direcionados ao efeito terapêutico do canabidiol para o tratamento epilético são muitos recentes (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

A partir das informações elencadas acima, surgiu o seguinte problema de pesquisa: quais são os efeitos terapêuticos da utilização do canabidiol para o tratamento da epilepsia? Para responder tal questão, o objetivo geral da pesquisa foi analisar o uso terapêutico do canabidiol para o tratamento da epilepsia, com base em estudos clínicos. Seguindo dos seguintes objetivos específicos: indicar os tipos de terapias para o tratamento da epilepsia com o canabidiol; apontar os efeitos dessas terapias; e, descrever as principais reações adversas das terapias.

2 A HISTÓRIA DA *CANNABIS SATIVA*

A história da *Cannabis sativa* é relatada aproximadamente há 4000 mil anos antes de Cristo na China, na qual, utilizavam sementes e os frutos como forma terapêutica para determinadas doenças, tais como: convulsões, malária, picadas de cobras, distúrbios gastrintestinais, entre outros (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Souza *et al* (2019) relata a existência de dois tipos de *Cannabis sativa*, uma utilizada para a obtenção de fibras e a outra como fonte medicamentosa. Diante disto, a *Cannabis sativa* do tipo fibra foi denominada de “cânhamo” e sua serventia estava relacionada com a fabricação de cordas, cabos, velas e materiais de vedação para as navegações, além de fontes de papéis, roupas, extração de óleos e lubrificação de máquinas. Enquanto isso, a *Cannabis sativa* do tipo droga era utilizada principalmente para a farmacoterapia de determinadas patologias.

Para os assírios a *Cannabis sativa* era classificada conforme sua utilização, ou seja, era chamada de *qunnabu* quando utilizada em rituais religiosos e de *gan-zi-gun-nu* com ação cerebral, que significa “a droga que extrai a mente”. Esta planta, tinha uma grande importância para o povo e inclusive era o principal medicamento da sua farmacopeia (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Com isso, a disseminação desta planta na Europa ocorreu por volta da época das Cruzadas, sendo utilizada como mercadoria de grande carácter econômico, como por exemplo, a confecção das primeiras bíblias do mundo, encontrando-se um exemplar desta bíblia no acervo da Biblioteca Nacional no Rio de Janeiro. Na Índia, a *Cannabis sativa* passou a ser considerada uma planta sagrada e era utilizada nos rituais religiosos, a fim de combater males e perturbações, como diarreias, epilepsia, delírio, reumatismo, gastrites, anemia, entre outros (SOUZA *et al.*, 2019).

No Brasil, a introdução da *Cannabis sativa* ocorreu na época do descobrimento do país, ou seja, da colonização, sendo transportada pelos escravos africanos no ano de 1500. Era utilizada apenas para fins recreativos, sendo denominada de maconha por meio do anagrama “cânhamo” contendo todas as letras para a formação da palavra (GONÇALVES; SCHLICHTING, 2014).

Chega ao Brasil em meados do século XIX a notícia do uso terapêutico desta planta, porém em 1930 ocorreu a proibição do plantio e do consumo da *Cannabis sativa*

no solo brasileiro por meio do Decreto Lei Nº 891 de 25 de novembro de 1938. Deste modo, os escravos continuaram a introdução desta planta de forma irregular, através das sementes que eram inseridas nas bonecas de pano e com o passar dos anos, o uso desta planta no Brasil cresceu alcançando a população indígena para o uso recreativo e medicinal. Como também, há evidências de comercialização de cigarros de *Cannabis* no século XIX para o tratamento de bronquite, asma e insônia e extrato fluído para efeitos hipnóticos e sedativos (SOUZA *et al.*, 2019).

Atualmente, a *Cannabis sativa* é cultivada e utilizada de forma legal e ilegal em diversos países, tais como: China, Peru, México, Brasil, Bolívia, Índia, Paraguai, Oriente Médio, entre outros (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

3 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DA *CANNABIS SATIVA*

A *Cannabis sativa* é um arbusto da família *Cannabaceae* e se diferencia de outras espécies pelo seu hábito de crescimento, por aspectos morfológicos e pela quantidade de princípios ativos, sendo a mais comum no Brasil (GONÇALVES; SCHLICHTING, 2014).

Pode atingir diferentes estaturas que variam de 60 centímetros a 5 metros de altura dependendo do seu modo de cultivo, como também é classificada como uma planta dioica por apresentar uma espécie masculina e feminina. Desta forma, as plantas femininas são maiores e possuem mais folhas quando comparadas às masculinas, e após a polinização das plantas femininas as masculinas morrem. No entanto, a planta feminina possui uma concentração maior de canabinóides que as masculinas (SOUZA, 2017).

Essas plantas necessitam de luz e calor em um período de três meses para alcançar sua estatura e sua floração. Durante o processo de floração percebe-se odores cítricos característicos, na qual, a planta não deve ser utilizada, pois contém altos níveis de tetra-hidrocanabinol, conhecido popularmente como THC (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

Segundo Souza (2017, p. 4) “a *Cannabis* tem um crescimento rápido anual como arbustos, suas folhas são geralmente densas e pegajosas e os talos são fibrosos de crescimento ereto, utilizados na produção de cordas e roupas”. Na região equatorial, suas folhas são mais longas e finas e apresentam uma coloração verde clara, variando de acordo com

a intensidade da luz, como por exemplo, em lugares mais frios os botões possuem uma coloração roxa (SOUZA, 2017).

No quadro 1 é possível visualizar a taxonomia completa da *Cannabis sativa*.

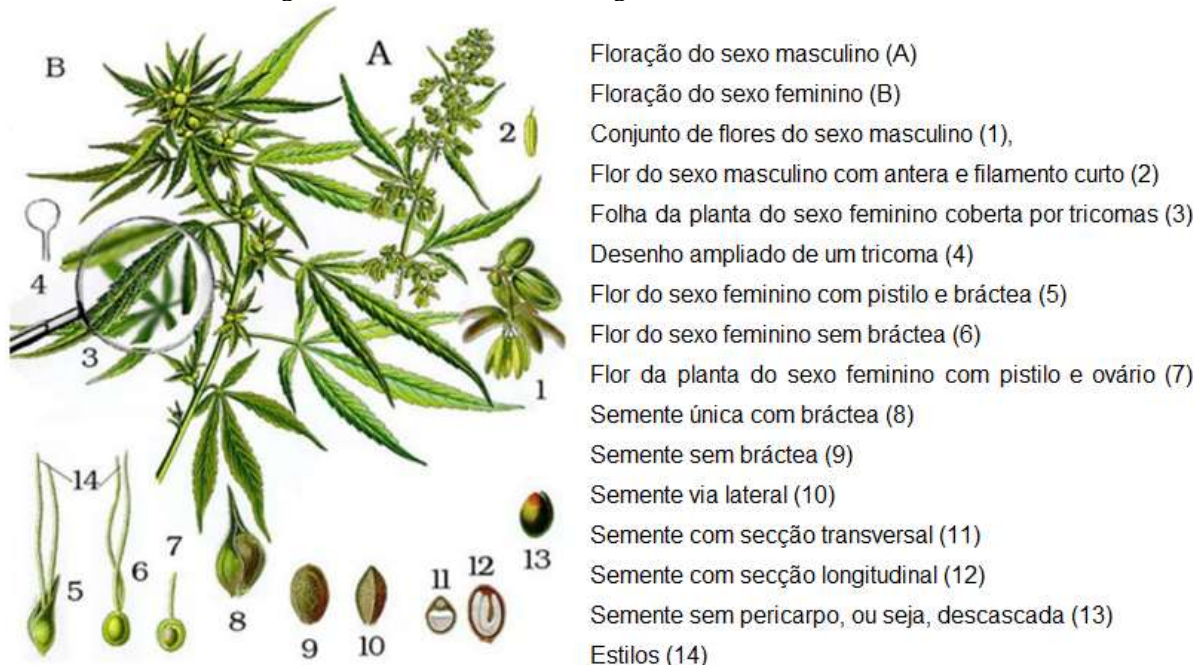
Quadro 1 – Taxonomia da Cannabis

Reino	<i>Plantae</i>
Subreino	<i>Tracheobionta</i>
Subdivisão	<i>Spermatophyta</i>
Divisão	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Subclasse	<i>Hamamelididae</i>
Ordem	<i>Urticales</i>
Família	<i>Cannabaceae</i>
Gênero	<i>Cannabis</i>
Espécie	<i>Cannabis sativa</i>
Subespécies	<i>sativa, indica, ruderalis, spontanea</i>

Fonte: Adaptado de Borrile (2016).

Na figura1 é possível visualizar as características morfológicas da *Cannabis sativa*.

Figura 1- Características morfológicas da *Cannabis sativa*.



Fonte: Adaptado de UNODC (2009).

4 PRINCIPAIS COMPONENTES DA *CANNABIS SATIVA*

Encontram-se mais de 500 substâncias nesta planta, porém as principais são denominadas de canabinóides e estão relacionadas, diretamente, com os efeitos psicoativos e terapêuticos da *Cannabis* (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017).

Segundo Souza (2017, p. 5):

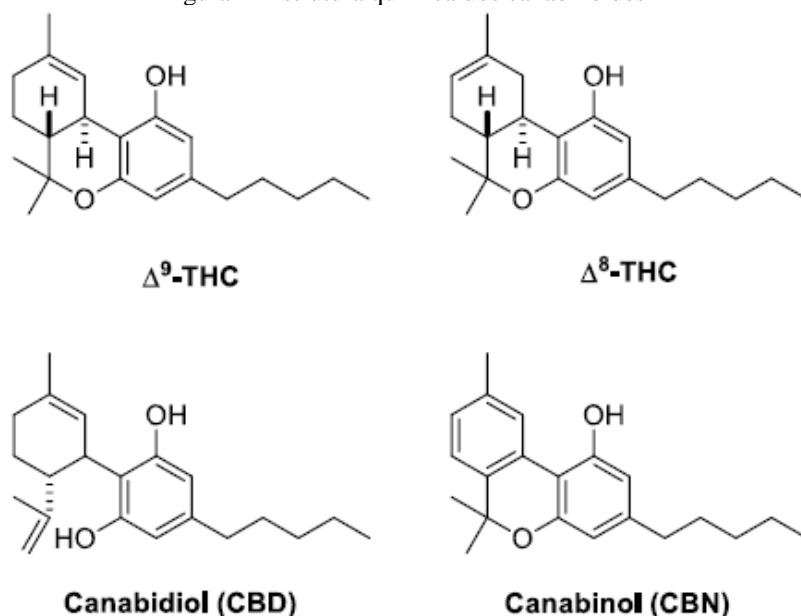
O termo canabinoide representa uma série de compostos com 21 átomos de carbonos formados por três anéis, um cicloexeno, anel A, tetraidropirano, anel B, e um benzeno, anel C. Estes são responsáveis pelos efeitos psicoativos da planta e estão classificados em dois grupos: os canabinóides psicoativos, aonde se encontra o Δ^9 - tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o Δ^8 - tetraidrocanabinol (Δ^8 -THC) e os não psicoativos que são o Canabidiol (CBD) e o Canabinol (CBN).

O Δ^9 -THC apresenta uma grande influência sobre o Sistema Nervoso Central, aonde é responsável pelos efeitos psicóticos que estão relacionados com o aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no cérebro, resultando em anormalidades perceptivas, disforia, alucinações, e sonolência (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Atualmente o Δ^9 -THC é utilizado como analgésico, anti-inflamatório e antitérmico, enquanto isso, o Δ^8 -THC é utilizado para a diminuição da pressão intraocular e apresenta um efeito psicoativo menor quando comparado ao Δ^9 -THC. Como também, o Canabidiol é utilizado como sedativo e anticonvulsivante por não apresentar efeitos psicoativos e o Canabinol é responsável pela atividade anti-inflamatória, porém, observa-se efeito psicoativo, quando administrado por via intravenosa (SOUZA, 2017).

Na figura 2 é possível observar as estruturas químicas dos canabinóides presentes na *Cannabis sativa*.

Figura 2- Estrutura química dos canabinóides



Fonte: Souza (2017).

5 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O primeiro receptor endocanabinóide foi identificado em 1988 e denominado de receptor endocanabinóide 1 (CB1), em 1993 foi descoberto o receptor endocanabinóide 2 (CB2). Os receptores CB1 estão localizados no sistema nervoso central e periférico, principalmente no cerebelo, hipocampo, gânglios da base, córtex, medula espinhal e nos nervos periféricos, sendo responsáveis pelos efeitos psicotrópicos. Enquanto isso, os receptores CB2 estão localizados no sistema imune, explicando os efeitos sobre a dor e a inflamação. Os receptores endocanabinóides pertencem à classe das proteínas acopladas às proteínas G (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

A etanolamina araquidonoil conhecida popularmente como anandamida (AEA) e o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) são os principais endocanabinóides encontrados no corpo humano e são sintetizados a partir do ácido araquidônico (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

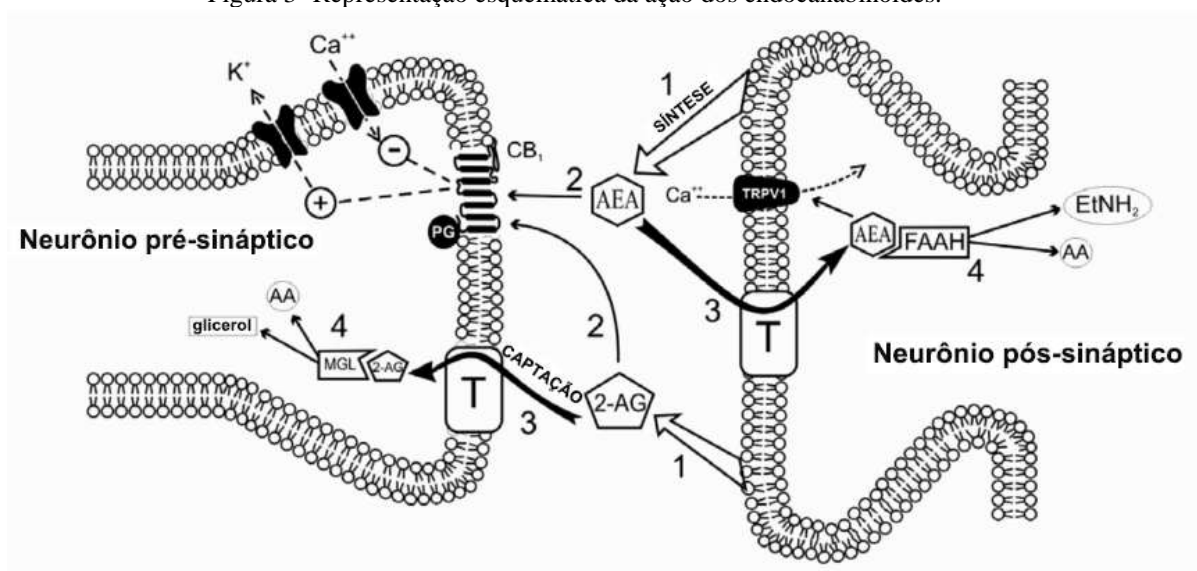
De acordo com Saito, Wotjak e Moreira (2010, p. 8):

Os endocanabinóides são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. As sínteses ocorrem nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (fosfolipase D no caso da anandamida e diaciglicerol lipase no caso da 2-AG), que convertem os fosfolípidios em endocanabinóides. Eles parecem atingir imediatamente a fenda

sináptica por meio da difusão livre ou assistida e se acoplar aos receptores CB1 pré-sinápticos. Por meio de uma rede complexa de processos de sinalização intracelular, a ativação dos receptores CB1 resulta finalmente em uma diminuição no influxo de cálcio nos terminais axônicos e, dessa forma, na diminuição da liberação do transmissor. Ademais da ativação do CB1, a ativação dos receptores TRPV1 pela anandamida leva à despolarização aumentada das membranas pós-sinápticas. Portanto, a ativação do CB1 e do TRPV1 parece exercer efeitos opostos.

Na figura 3 é possível visualizar o mecanismo de ação dos endocanabinóides AEA e o 2-AG.

Figura 3- Representação esquemática da ação dos endocanabinóides.



Fonte: Saito; Wotjak; Moreira (2010).

Os receptores endocanabinóides são degradados nos neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos, na qual, a AEA sofre hidrólise pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) resultando em ácido araquidônico e na etanolamina, enquanto o 2-AG é degradado pela lipase monoacilglicerol (MGL) resultando em ácido araquidônico e glicerol (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

O sistema endocanabinóide atua de forma retrógrada, ou seja, medeia informações do pós-sináptico para o pré-sináptico, modulando as ações de outros neurotransmissores tais como: acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina e opióides endógenos. Com isso, este sistema possui a capacidade de modular respostas com hiperpolarização e despolarização neuronal (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

6 LEGISLAÇÃO SOBRE O USO DO CANABIDIOL NO BRASIL

A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 327/2019 é responsável pela fabricação, importação, comercialização, prescrição, monitoramento e fiscalização de produtos oriundos da *Cannabis sativa* para fins medicinais e de uso humano. Desta forma, todos os produtos fabricados e comercializados em nosso país deve conter predominantemente o canabidiol e nada mais que 0,2% de tetrahydrocanabidiol (THC) em sua composição, permitindo apenas THC superior a 0,2% para pacientes sem opções alternativas terapêuticas e que apresentam quadros clínicos irreversíveis ou terminais, na qual, a administração do fármaco deve permanecer restrita ao uso compassivo. Além disso, as empresas deverão importar o derivado vegetal, a granel ou fitofármaco, com a finalidade de não cultivar a matéria-prima no Brasil (BRASIL, 2019).

No entanto, o cultivo desta planta permanece sem regulamentação no país, mesmo para os fins medicinais ou científicos conforme a Lei 11.343/06, na qual, prevê a possibilidade para autorização (BRASIL, 2006).

Através da Resolução nº 335/2020 é estabelecido os critérios e os procedimentos para a importação dos produtos derivados de *Cannabis sativa*, para o uso próprio, mediante a prescrição médica permitindo assim, que a pessoa física ou seus representantes legais importem o produto por dois anos (Brasil, 2020). Na imagem abaixo, é possível visualizar as etapas necessárias para realizar a solicitação dos derivados da *Cannabis sativa*.

Figura 4- Etapas necessárias para realizar a solicitação dos derivados da *Cannabis sativa*



Fonte: ANVISA (2021)

7 A EPILEPSIA E O TRATAMENTO ANTIEPILEPTICO

A epilepsia é caracterizada por um distúrbio cerebral oriundo de descargas elétricas anormais no cérebro, e conseqüentemente afeta qualquer indivíduo e idade. Desta forma, é classificada como a patologia neurológica grave mais frequente, atingindo cerca de 50 milhões de pessoas no mundo e a sua ocorrência acontece por meio da ativação de um grupo de neurônios, na qual, resulta na interrupção das ligações inibitórias entre os neurônios cerebrais (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Segundo Costa; Corrêa; Partata (2012, p. 3) “o mecanismo patogênico das crises epiléticas está associado ao descontrole nos canais iônicos na excitação e bloqueio das sinapses”. Com isso, a manifestação das crises epiléticas dependem de vários fatores, tais como: o tamanho da área afetada, a que setor do córtex cerebral é afetado, e a disseminação da descarga elétrica ou a intensidade em que ocorre, ocasionando uma variabilidade de sintomas.

No entanto, esta patologia é um problema de saúde pública, obtendo uma ampla distribuição mundial e as crises podem ser classificadas em parciais ou crises generalizadas. As crises parciais limitam-se em uma parte específica que podem ser simples quando tem o início focalmente e baixa probabilidade de alteração na consciência quanto mais restrita for, ou podem ser complexas que resulta na perda da consciência, confusão mental

e desorientação devido os distúrbios ocasionados pela disseminação da descarga elétrica. Enquanto isso, as crises generalizadas acabam atingindo todo o cérebro (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

As crises generalizadas são subdivididas em tônico-clônicas, ausências, mioclônicas, atônicas e tônicas. A crise tônico-clônicas é a mais frequente e apresenta endurecimento dos membros, seguidos por contração musculares dos membros e da face com perda da consciência. As crises ausências é caracterizada por apresentar um olhar fixo abruptamente e lapsos de consciência. As crises mioclônicas apresentam contrações musculares breves que podem ser isoladas ou em série. As crises atônicas é muito breve e apresenta perda ou diminuição do tônus muscular, na qual, a pessoa pode desmaiar e perder a consciência, enquanto a crise tônica ocorre a perda da consciência, com possível queda do paciente e enrijecimento muscular, normalmente ocorre nas horas acordadas e em episódios de intensidade variável (ZUBERI; SYMONDS, 2015).

Contudo, o tratamento antiepiléptico vai depender da manifestação de cada tipo de crise nos indivíduos, porém existem as drogas tradicionais, sendo elas, o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina e o ácido valpróico. Como também, existem as novas drogas que são a lamotrigina, vigabatrina, gabapentina e o topiramato. Sendo assim, as drogas tradicionais ligam-se às proteínas plasmáticas e sofrem metabolização hepática, exercendo indução (PB, PHT, CBZ) ou inibição (VPA) do sistema P-450, enquanto as novas drogas possuem um perfil mais adequado de farmacocinética apresentando uma pequena ligação à proteína plasmática, ausência de indução ou inibição das enzimas, e possível excreção renal sem a metabolização (YACUBIAN, 2002).

O fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina podem ser administrados para o tratamento das crises focais e generalizadas e o ácido valpróico possui um amplo espectro, sendo utilizado para o tratamento das crises generalizadas tônico-clônicas, ausências e mioclônicas e com baixa eficácia nas crises focais, conhecida também como crises parciais. As novas drogas são utilizadas como drogas de segunda escolha e apresentam mecanismo de ação semelhantes entre si, com o desfecho do bloqueio do influxo de sódio nos canais iônicos e a inibição do ácido gama-aminobutírico, conhecido como GABA, o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (YACUBIAN, 2002).

Na figura abaixo, é possível visualizar as drogas utilizadas em cada tipo de crise.

Figura 5- Utilização das drogas para o tratamento das crises epiléticas

	Crises focais	Crises generalizadas			
		Tônico-clônicas	Ausências	Mioclônicas	Atônicas/tônicas
Drogas de primeira escolha	Carbamazepina Fenitoína	Carbamazepina Fenitoína Valproato	Etosuximida Valproato	Valproato Clonazepam	Valproato
Drogas de segunda escolha	Valproato Fenobarbital Topiramato Lamotrigina Vigabatrina Gabapentina	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Lamotrigina Topiramato (?)	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Nitrazepam Topiramato Lamotrigina

Fonte: Yacubian (2012).

8 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Com a finalidade de atender os objetivos deste estudo, foi realizada uma pesquisa descritiva de abordagem qualitativa, baseada na revisão bibliográfica de trabalhos científicos relacionados ao tema (o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma revisão da literatura baseada em estudos clínicos).

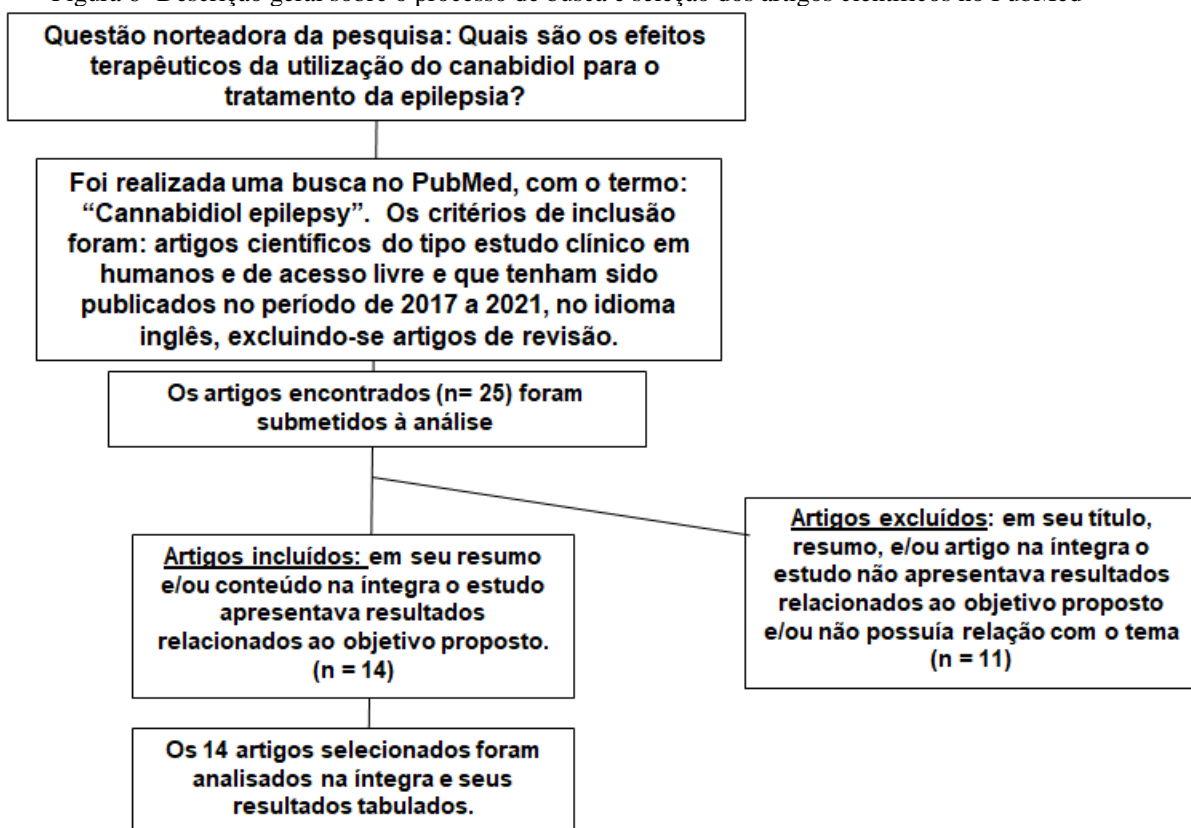
De acordo com Rother (2007, p.5):

Os artigos de revisão narrativa são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual. As revisões narrativas não informam as fontes de informação utilizadas, a metodologia para busca das referências, nem os critérios utilizados na avaliação e seleção dos trabalhos. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica pessoal do autor. Essa categoria de artigos têm um papel fundamental para a educação continuada pois, permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo; porém não possuem metodologia que permitam a reprodução dos dados e nem fornecem respostas quantitativas para questões específicas.

Desta forma, as buscas dos artigos científicos foram realizadas no banco de dados do PubMed com o seguinte termo de busca: “Cannabidiol epilepsy” e conseqüentemente aplicou-se os seguintes filtros para auxiliar na pesquisa: disponibilidade de texto (texto completo), tipo de artigo (ensaio clínico), data de publicação (5 anos) e espécies (humanos). Para tanto, foi designado critérios de inclusão como artigos científicos do tipo estudo clínico em humanos e de acesso livre e que tenham sido publicados no período de 2017 a 2021, no idioma inglês, excluindo-se artigos de revisão.

Conforme a Figura 5, é possível visualizar a busca realizada no PubMed, na qual, resultou em 25 artigos encontrados, sendo 11 artigos descartados pois não se enquadraram nos critérios de inclusão e 14 artigos foram selecionados para a execução deste trabalho.

Figura 6- Descrição geral sobre o processo de busca e seleção dos artigos científicos no PubMed



Fonte: Autoras (2021).

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro abaixo, é possível visualizar os 14 artigos selecionados, na qual, aborda as seguintes informações, o título, a citação e o objetivo dos artigos e por fim os objetivos específicos deste trabalho, tais como, o tipo de terapia utilizada em cada estudo, os resultados/efeito dessas terapias e as reações adversas mediante o uso do canabidiol.

Quadro 1- Relação dos artigos selecionados

Título do Artigo	Citação do Artigo	Objetivo	Tipo de terapia utilizada	Resultado/Efeito da terapia	Reações adversas
Ensaio de Canabidiol para crises resistentes a medicamentos na Síndrome de Dravet	Orrin <i>et al</i> (2017).	Avaliar o uso do canabidiol para o tratamento de convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet	Solução oral de origem vegetal 100mg/ml	Redução da frequência mensal e total das crises convulsivas e 5% dos pacientes ficaram livres das crises	Diarreia, vômito, fadiga, pirexia, sono e resultados anormais nos testes de função hepática.
Efeito do Canabidiol nas crises epiléticas na Síndrome de Lennox-Gastaut	Orrin <i>et al</i> (2018a).	Investigar a eficácia e a segurança do canabidiol para tratar crises convulsivas em pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut	Solução oral de origem vegetal 100mg/ml	Redução da frequência média das crises convulsivas	Sonolência, diminuição do apetite, diarreia e concentrações elevadas de aminotransferase hepática.
Farmacocinética e tolerabilidade de doses múltiplas de Canabidiol sintético de grau farmacêutico em pacientes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento	James <i>et al</i> (2019).	Avaliar a farmacocinética e a segurança de uma solução oral de canabidiol de grau farmacêutico sintético em pacientes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento	Solução oral sintética 300mg/ml	Interação medicamentosa bidirecional com canabidiol e o clobazam, porém todas as doses foram bem toleradas.	Sonolência, anemia e diarreia
Canabidiol em pacientes com convulsões associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): um ensaio de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Thiele <i>et al</i> (2018).	Avaliar a eficácia e a segurança do canabidiol como terapia	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução da frequência média das crises convulsivas mensais	Diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e vômitos.
Ensaio de segurança randomizado com variação de dose de Canabidiol na Síndrome de Dravet	Orrin <i>et al</i> (2018c).	Avaliar a segurança e a farmacocinética preliminar de uma formulação farmacêutica de canabidiol purificado em crianças com síndrome de Dravet.	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	O canabidiol não afetou os níveis das drogas antiepiléticas, porém seis pacientes tiveram transaminases hepáticas elevadas devido ao uso do valproato com o canabidiol	Pirexia, sonolência, diminuição do apetite, vômito, ataxia e comportamento anormal e concentrações elevadas de aminotransferase hepática
A segurança, tolerabilidade e eficácia de PTL-101, uma formulação de Canabidiol oral, na epilepsia intratável: um estudo de fase 2 aberto, de centro único	Mitelpunkt <i>et al</i> (2019).	Avaliar a formulação oral PTL-101 para o tratamento de epilepsia	Formulação oral PTL-101 (cápsulas)	Redução da frequência média das crises convulsivas mensais e 2 pacientes ficaram totalmente livres das crises convulsivas	Sono, aumento da frequência das crises e inquietação.

Tratamento de longo prazo com Canabidiol em pacientes com Síndrome de Dravet: um ensaio de extensão aberto	Orrin <i>et al</i> (2018b).	Avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do tratamento adjuvante com CBD	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução da frequência mensal e total das crises convulsivas	Diarreia, pirexia, diminuição do apetite, sonolência e concentrações elevadas de aminotransferase hepática
Segurança e eficácia a longo prazo do Canabidiol em crianças e adultos com Síndrome de Lennox-Gastaut resistente ao tratamento ou Síndrome de Dravet: resultados de Programa de Acesso Expandido	Laux <i>et al</i> (2019).	Conduzir uma análise provisória da eficácia e tolerabilidade a longo prazo em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou síndrome de Dravet (DS) que receberam tratamento com CBD até dezembro de 2016 em um programa de acesso expandido (EAP).	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução da frequência mensal e total das crises convulsivas	Sonolência e diarreia.
Canabidiol em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut: análise provisória de um estudo de extensão aberto	Thiele; Marsh; Beldzinska (2019).	Apresentar uma análise provisória da segurança, eficácia e resultados relatados pelos pacientes conduzidos por um Estudo de extensão aberto	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução da frequência mensal e total das crises convulsivas	Diarreia, sonolência, convulsão e concentrações elevadas de aminotransferase hepática
Efeito do intervalo de dose do Canabidiol oral adjuvante versus placebo na frequência das crises convulsivas na Síndrome de Dravet: um ensaio clínico randomizado	Miller <i>et al</i> (2020).	Avaliar a eficácia e segurança de uma formulação farmacêutica de canabidiol, 10 e 20 mg/kg/d, versus placebo, para o tratamento adjuvante de crises convulsivas em pacientes com síndrome de Dravet.	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução da frequência média das crises convulsivas	Diminuição da apetite, diarreia, sonolência, pirexia, fadiga e concentrações elevadas de aminotransferase hepática
O Canabidiol melhora a frequência e a gravidade das convulsões e reduz os eventos adversos em um estudo prospectivo complementar aberto	Szaflarski <i>et al</i> (2018).	Caracterizar as alterações em eventos adversos, gravidade das crises e frequência em resposta a uma formulação farmacêutica de canabidiol	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução da frequência média das crises convulsivas	Estudo não relatara reações adversos do uso do CBD
Qualidade de vida em adultos inscritos em um estudo aberto de Canabidiol (CBD) para epilepsia resistente ao tratamento	Gaston <i>et al</i> (2019b).	Comparar a qualidade de vida no início e após 1 ano de tratamento com CBD	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Melhoria na qualidade de vida e no humor dos pacientes	Estudo não relatara reações adversos do uso do CBD

De grau farmacêutico sintético Canabidiol para o tratamento de espasmos infantis refratários: um estudo multicêntrico de fase 2	Hussain <i>et al</i> (2020).	Avaliar a eficácia e a segurança do CBD sintético no tratamento de espasmos infantis	Solução oral sintética 300mg/ml	Um paciente respondeu à terapia e oito pacientes não apresentaram resposta clínica nem eletrográfica	Sedação
As interações medicamentosas com o Canabidiol (CBD) parecem não ter efeito na resposta ao tratamento em um Programa de Acesso Expandido de Rótulo Aberto	Gaston <i>et al</i> (2019a).	Avaliar a associação do CBD com outros fármacos antiepiléticos em relação com a frequência e gravidade das crises epiléticas	Solução oral - Epidiolex 100mg/ml	Redução na frequência média e gravidade das crises convulsivas	Interação medicamentosa com o clobazam

Fonte: Autoras (2021).

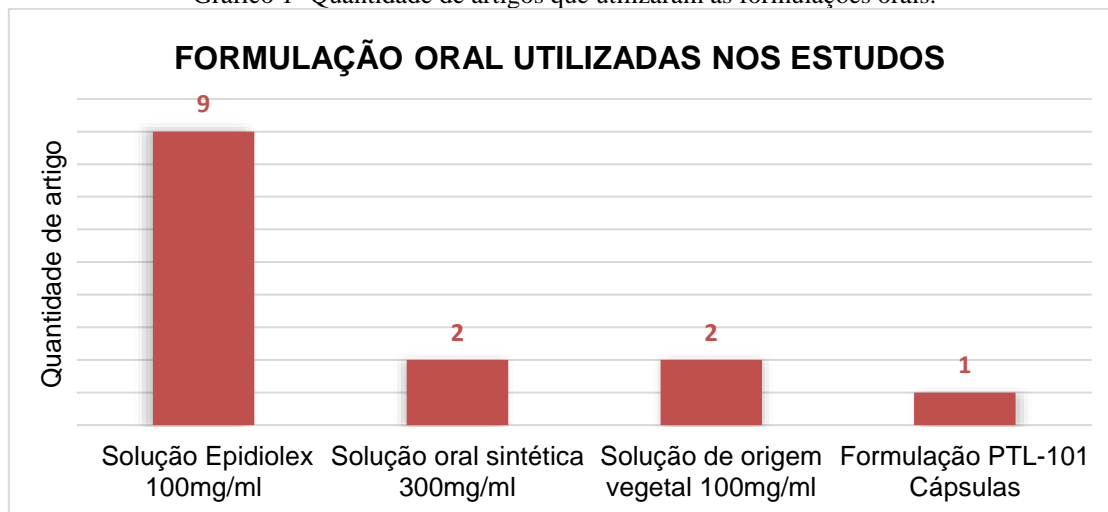
10 OS TIPOS DE TERAPIAS UTILIZADAS

Desta forma, todos os estudos demonstrados no quadro acima, utilizaram solução oral para o tratamento das crises epiléticas, exceto o estudo Mitelpunkt *et al* (2019) que administrou uma formulação oral, baseada em cápsulas PTL-101 que foi desenvolvida através de um polímero de gelatina 100% natural, digerível e solúvel à temperatura corporal, na qual, é responsável por promover a dispersão dos canabinóides lipofílicos ao produzir uma microemulsão no trato gastrointestinal com a finalidade de aumentar a biodisponibilidade do fármaco e evitar a irritação gástrica.

Diante dos demais estudos, nove utilizaram uma formulação farmacêutica derivada da planta *Cannabis sativa* altamente purificada contendo 100mg/ml de canabidiol, sendo denominada de Epidiolex e fornecida pela indústria GW Pharmaceuticals, localizada sua sede no Estados Unidos. Segundo Orrin *et al* (2018b) esta solução foi o primeiro medicamento derivado da *Cannabis sativa* a obter a aprovação federal do Food & Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, verificando sua eficácia em pacientes que sofrem de duas formas debilitantes de epilepsia, sendo elas a Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut.

Os estudos de James *et al* (2019) e Hussain *et al* (2020) utilizaram uma solução oral sintética de 300mg/ml de canabidiol de grau farmacêutico produzida pela indústria Insys Therapeutics. Enquanto, os estudos de Orrin *et al* (2017) e Orrin *et al* (2018a) utilizaram uma solução oral 100mg/ml de canabidiol de origem vegetal, sem relatos de sua obtenção. No gráfico abaixo, é possível visualizar a quantidade dos artigos que utilizaram as diferentes formulações orais de canabidiol.

Gráfico 1- Quantidade de artigos que utilizaram as formulações orais.



Fonte: Autoras (2021).

Em relação a posologia utilizada, nove estudos testaram os participantes com apenas uma posologia com uma dose média igual ou superior à 20mg/kg/d com incremento de doses iniciais de 5 mg/kg/d no início dos estudos. Na tabela abaixo é possível visualizar as doses de canabidiol utilizadas em cada estudo.

Tabela 1- Doses de canabidiol utilizadas nos estudos com o grupo total

Artigos	Dose inicial	Dose média	Dose máxima
Orrin <i>et al</i> (2017).	5mg/kg/d	20mg/kg/d	20mg/kg/d
Thiele <i>et al</i> (2018).	5mg/kg/d	20mg/kg/d	20mg/kg/d
Mitelpunkt <i>et al</i> (2019).	5mg/kg/d	Não relatado no estudo	25mg/kg/d
Orrin <i>et al</i> (2018b).	5mg/kg/d	21mg/kg/d	30mg/kg/d
Laux <i>et al</i> (2019).	5mg/kg/d	Não relatado no estudo	50mg/kg/d
Thiele; Marsh; Beldzinska (2019).	5mg/kg/d	23mg/kg/d	30mg/kg/d
Gaston <i>et al</i> (2019b).	5mg/kg/d	Não relatado no estudo	50mg/kg/d
Hussain <i>et al</i> (2020).	5mg/kg/d	20mg/kg/d	20mg/kg/d
Gaston <i>et al</i> (2019a).	5mg/kg/d	Não relatado no estudo	50mg/kg/d

Fonte: Autoras (2021).

Como também, cinco estudos utilizaram duas ou mais doses de canabidiol, na qual, os participantes foram divididos em grupos conforme a posologia distribuída de forma aleatória entre eles. Na tabela abaixo, é possível visualizar as dosagem atribuídas em cada grupo.

Tabela 2- Posologia utilizada por grupos conforme cada tipo de estudo.

Artigos	Posologia utilizada por grupos
Orrin <i>et al</i> (2018a)	10mg/kg/d e 20mg/kg/d
Miller <i>et al</i> (2020)	10mg/kg/d e 20mg/kg/d
James <i>et al</i> (2019)	5mg/kg/d, 10mg/kg/d e 20mg/kg/d
Orrin <i>et al</i> (2018c)	5mg/kg/d, 10mg/kg/d e 20mg/kg/d
Szaflarski <i>et al</i> (2018)	20mg/kg/d e 30mg/kg/d

Fonte: Autoras (2021).

Portanto, observa-se uma variabilidade de posologia utilizada nos estudos com intuito de reduzir as crises epiléticas, na qual, as dosagem dos quatorzes estudos encontraram-se em um intervalo de 5-50mg/kg/d, sendo as dosagens de 5, 10, 20 e 30mg/kg/d as mais utilizadas.

11 RESULTADOS/EFEITOS DAS TERAPIAS

A maioria dos estudos demonstrou efeitos positivos mediante a redução das crises epiléticas mensais e totais dos participantes. No entanto, apenas o estudo de Hussain *et al* (2020) não mostrou eficácia do uso do canabidiol mediante a redução de crises epiléticas e o estudo de Gaston *et al* (2019b) que avaliou apenas a qualidade de vida dos pacientes, sem avaliar a redução das crises.

Segundo Hussain *et al* (2020) um paciente respondeu ao tratamento e oito pacientes não apresentaram resposta clínica e nem eletrográfica. A resposta em um único paciente pode ter sido coincidente ou talvez incompleta. Como também, por outro lado a resposta imediata deste paciente pode estar relacionada com a quantidade menores de crises refratárias durante o tratamento, pois este paciente sem dúvidas era o menos refratário entre o grupo. Através disso, a resposta ao canabidiol pode ser mais robusta em um estudo com pacientes mais jovens e com uma menor duração de espasmos epiléticos.

Enquanto isso, Gaston *et al* (2019b) demonstrou em seu estudo efeitos positivos na qualidade de vida dos pacientes com melhorias no humor, independentes do controle das crises epiléticas após um ano de tratamento. Deste modo, não avaliou os efeitos de redução das crises convulsivas e dos efeitos adversos, necessitando de confirmação desses dados por meio de um estudo que compare com o placebo, pois trata-se de um estudo aberto que foi realizado por meio da metodologia Qualidade de Vida na Epilepsia-89 (QOLIE-89), ou seja, através de um questionário que contém 89 itens validado que visa questões de qualidade de vida relacionadas

à saúde específica das pessoas que possuem epilepsia, gerando uma pontuação total, quanto mais alta a pontuação melhor a qualidade de vida do paciente.

Além disso, James *et al* (2019) avaliou em seu estudo a farmacocinética e a segurança de uma solução oral de canabidiol em pacientes pediátricos resistente ao tratamento e verificou-se uma interação medicamentosa bidirecional com canabidiol clobazam e norclobazam, na qual, a administração concomitante de clobazam com 40 mg / kg / dia de canabidiol resultou em um aumento de 2,5 vezes na exposição média ao canabidiol. As concentrações plasmáticas médias de clobazam foram 1,7 e 2,2 vezes maiores em pacientes que receberam clobazam concomitantemente com 40 mg / kg / dia de canabidiol em comparação com 10 mg /kg / dia e 20 mg / kg / dia. Os valores médios de norclobazam no plasma foram 1,3 e 1,9 vezes maiores para pacientes que tomaram clobazam mais 40 mg / kg / dia de solução oral de canabidiol em comparação com os grupos de 10 mg / kg / dia e 20 mg / kg / dia. Todas as doses foram geralmente bem toleradas.

Em contrapartida, Orrin *et al* (2018c) também avaliou a farmacocinética e a segurança de uma solução oral de canabidiol e constatou-se que o canabidiol não afetou os níveis das drogas antiepilépticas, porém seis pacientes tiveram transaminases hepáticas elevadas devido ao uso da medicação de valproato. Assim como, Gaston *et al* (2019a) avaliou a associação do canabidiol com outros fármacos antiepilépticos em relação a frequência e gravidade das crises e obteve-se como resultado reduções na frequência e gravidade das crises em ambas as associações, sendo elas, o canabidiol mais o clobazam e o canabidiol sem o clobazam, na qual, não foi observado diferença, independentemente da coadministração de clobazam.

Destacou-se o estudo de Mitelpunkt *et al* (2019) com uma redução de crises mensais de 73,4% a 81,9% e dois pacientes ficaram totalmente livre das crises epiléticas. A forma conveniente do medicamento promoveu a adesão do paciente, o que resultou em uma alta taxa de respondentes e consideráveis melhorias gerais. Além disso, a nova formulação de cápsulas PTL-101 foi associada a um perfil de segurança superior ao das preparações orais padrão de canabidiol, sem relatos de efeitos psicotrópicos ou outros efeitos adversos graves. Estudos adicionais controlados e cegos, com coortes maiores de pacientes, serão necessários para estabelecer ainda mais a eficácia do PTL-101, incluindo sua eficácia e segurança em longo prazo. Como também, os demais estudos reduziram de forma significativa as crises epiléticas. Para uma melhor compreensão, foi realizada a tabela abaixo.

Tabela 3- Percentual de redução das crises de acordo com os estudos

Artigo	Percentual de redução das crises
Orrin <i>et al</i> (2017).	43% nas crises totais e 28,6% nas crises mensais e 3 pacientes ficaram totalmente livres das crise.
Orrin <i>et al</i> (2018a).	41,9% no grupo de 20mg/kg/d e 37,2% no grupo de 10mg/kg/d
Thiele <i>et al</i> (2018).	43,9% nas crises mensais
Mitelpunkt <i>et al</i> (2019).	73,4 a 81,9% nas crises mensais e 2 pacientes ficaram totalmente livre das crises
Orrin <i>et al</i> (2018b).	38 a 44% nas crises mensais e 39 a 51% nas crises totais
Laux <i>et al</i> (2019).	50% nas crises mensais e 44% nas crises totais
Thiele; Marsh; Beldzinska (2019).	48 a 57% nas crises totais e mensais
Miller <i>et al</i> (2020).	48,7% no grupo de 10mg/kg/d e 45,7% no grupo de 20mg/kg/d
Szaflarski <i>et al</i> (2018).	63,6% do total das crises

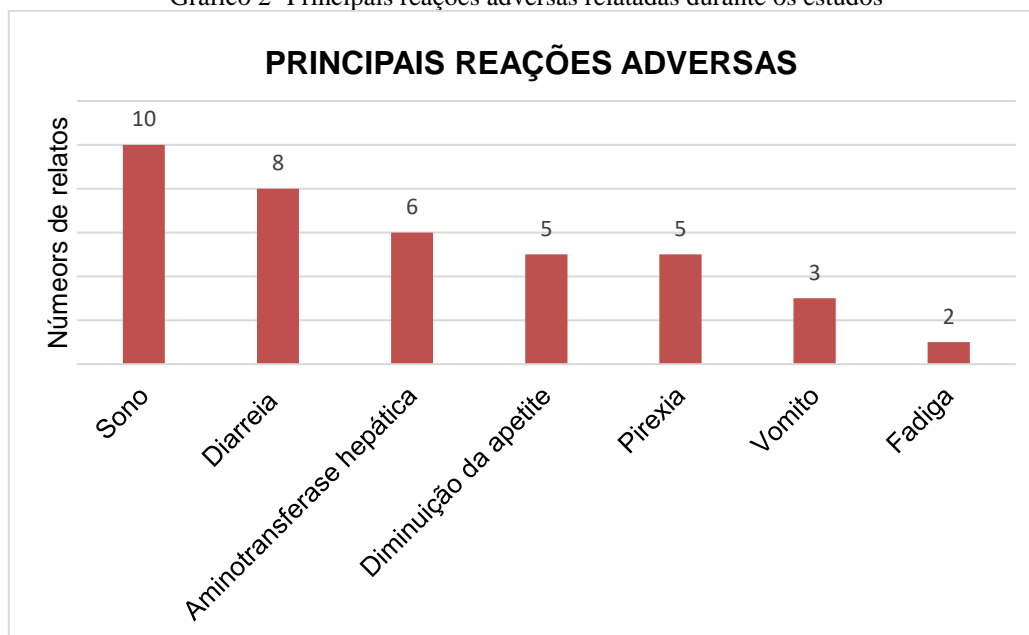
Fonte: Autoras (2021).

Portanto, pode-se afirmar que estes estudos tiveram aproximadamente uma redução média de 40% das crises epiléticas.

12 AS PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS NOS ESTUDOS DIANTE O USO DO CANABIDIOL

A maioria dos estudos relataram quais foram as reações adversas, exceto Szaflarski *et al* (2018) e Gaston *et al* (2019b). No gráfico abaixo, é possível visualizar quais foram as reações adversas mais relatadas durante o desenvolvimento dos demais estudos.

Gráfico 2- Principais reações adversas relatadas durante os estudos



Fonte: Autoras (2021).

Diante disto, o sono, a diarreia, a diminuição do apetite, a pirexia, o vômito e a fadiga estão relacionados diretamente com as possíveis reações adversas do uso do canabidiol em si. Enquanto a elevação da concentração da aminotransferase hepática está associada com a administração do uso da medicação de valproato para o tratamento das crises epiléticas com o canabidiol.

Nos estudos que relataram as elevações das enzimas hepáticas mediante o uso de valproatos não descrevem a causa desta alteração, ou seja, ainda não está completamente elucidado, porém sabe-se que os valproatos possuem uma facilidade de interação medicamentosas com diversos medicamentos. E de acordo com Orrin *et al* (2018b) pacientes que fazem uso de valproato e canabidiol na posologia de 20mg/kg/d apresentam maior risco de elevação das aminotransferase hepática.

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos selecionados, verificou-se que o tipo de terapia mais utilizada ocorreu através da via oral por meio de soluções orais e a formulação de cápsulas PTL-101. Portanto, a utilização da solução oral possui uma melhor facilidade de administração em crianças, além do seu fácil preparo. Diante disto, a solução Epidiolex foi a mais utilizada, na qual, foi fornecida pela indústria GW Pharmaceuticals. Observou-se uma variabilidade de

posologia utilizada nos estudos com intuito de reduzir as crises epiléticas, em um intervalo de 5-50mg/kg/d, sendo as dosagens de 5, 10, 20 e 30mg/kg/d as mais utilizadas. A grande maioria dos estudos fizeram doses de incrementos de 5mg/kg/d.

Deste modo, evidenciou-se uma redução maior de crises mensais no estudo que utilizou a formação de cápsulas PTL-101. Como também, os demais estudos apresentaram uma redução média de aproximadamente 40% das crises epiléticas. E apenas um estudo relatou ineficácia do uso do canabidiol, necessitando assim, novos estudos para a confirmação deste resultado.

Além disso, existe a probabilidade de interação medicamentosa entre o canabidiol e o clobazam, porém foi verificado que não existe diferença nas reduções das crises epiléticas com a administração de canabidiol e mais clobazam quando comparado apenas com o canabidiol. E por fim, a reação adversa mais preocupante foi a elevação das concentrações das transferases hepáticas devido a administração de valproatos com o uso do canabidiol, que resultou na interação medicamentosa, elevando assim, as concentração dessas enzimas. É importante ressaltar, que cada paciente demonstra sua resposta conforme o seu organismo e o tipo e a frequência de crises epiléticas. No entanto, estudos adicionais, serão necessários para estabelecer ainda mais a eficácia e a segurança do canabidiol em longo prazo.

Pode-se concluir que esse estudo de revisão foi importante para o conhecimento do panorama sobre o uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia, destacando-se o profissional farmacêutico sobre a utilização correta do canabidiol e suas possível interações medicamentosas com o tratamento antiepilético padronizado.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/importacao-de-cannabidiol>. Acesso feito em: 05 de outubro de 2021.
- BORILLE, B. T. **Caracterização química da planta *Cannabis sativa* L. a partir de sementes apreendidas pela polícia federal no estado do Rio Grande do Sul.** 230 p. Tese (Doutor em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, 2016.
- BRASIL. Lei nº 11343 de 23 de agosto de 2006. Prescreve sobre medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas e estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. **Diário Oficial da União:** Brasília, 2006.
- BRASIL. Resolução – RDC nº 335 de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União:** Brasília, 2020.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327 de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União:** Brasília, 2019.
- COSTA, A. R.; CORRÊA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 5, n. 3, p. 1-6, 2012.
- FORTUNA, N. S.; TIYO, R.; FREITAS, G. Cannabis sativa: uma alternativa terapêutica para saúde. **Revista Uningá Review**, Ingá, v. 29, n. 3, p. 144-148, 2017.
- GASTON, T. E. et al. Drug-drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in na open-label expanded access program. **Epilepsy & Behavior**, Amsterdã, v. 1, n. 98, p. 201-206, 2019a.
- GASTON, T. E. et al. Quality of life adults enrolled in na open-label study of canabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, Amsterdã, v. 1, n. 95, p. 10-17, 2019b.
- GONÇALVES, G. A. M.; SCHLICHTING, C. L. R. Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. **Revista UNINGÁ**, [S.L], v. 20, n. 2, p. 92-97, 2014.
- HUSSAIN, S. A. et al. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: a multicenter phase-2 study. **Epilepsy & Behavior**, Amsterdã, v. 1, n. 102, p. 1-6, 2020.
- JAMES, W. W. et al. Pharmacokinetics and tolerability of multiple doses of pharmaceutical-grade synthetic canabidiol in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy, **CNS Drugs**, [S/L], v. 1, n. 33, p. 593-604, 2019.

LAUX, L. C. et al. Long-term safety efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. **Epilepsy Research**, Amsterdã, n. 1, v. 154, p. 13-20, mar. 2019.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista Dor**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016.

MILLER, I. et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome. **JAMA Neurology**, Illinois, n. 1, v. 1, p. 1-9, mar. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Conjunta Nº 17, de 21 de junho de 2018**. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018.

MITEIPUNKT, A. et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, na oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: a phase II, open-label, single-center study. **Epilepsy & Behavior**, Amsterdã, v. 98, n. 1, p. 233-237, 2019.

ORRIN, D. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome, **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 378, n. 20, p. 1888-1897, mai. 2018a.

ORRIN, D. et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open-label extension trial. **Epilepsia**, Amsterdã, v. 1, n. 1, p. 1-9, nov. 2018b.

ORRIN, D. et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. **American Academy of Neurology**, Minneapolis, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2018c.

ORRIN, D. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, mai. 2017.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do cannabidiol obtido da Cannabis sativa. **Revista Uningá Review**, Ingá, v. 20, n. 3, p. 101-106, 2014.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, 2007.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinóide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L], v. 32, n. 1, p. 7-14, 2010).

SOUZA, A. A. F. *et al.* Cannabis sativa – uso de fitocannabinóides para o tratamento da dor crônica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, [S.L], v. 1, n. 2, p. 1-12, 2019.

SOUZA, Y. P. **Sínteses e aplicações recentes do Δ^9 - tetraidrocannabinol (THC) e seus derivados em química medicinal**. 32 p. Monografia (Bacharel em Química) – Universidade Federal de São João del-Rei, Coordenaria do Curso de Química, São João del-Rei, 2017.

SZAFLARSKI, J. P. et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in na open-label add-on prospective study. **Epilepsy & Behavior**, Amsterdã, v. 1, n. 87, p. 131-136, 2018.

THIELE, E. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Pediatric Epilepsy Program**, Massachusetts, v. 1, n. 1, p. 1-12, jan. 2018.

THIELE, E.; MARSH, E.; BELDZINSKA, M. M. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: interim analysis of na open-label extension study. **Epilepsia**, Amsterdã, n. 1, v. 1, p. 1-10, jan. 2019.

UNODC – United Nations Office on Drugs and Crime. **Recommended methods for the identification and analysis of Cannabis and Cannabis products**. United Nations: New York, 2009.

YACUBIAN, E. M. T. Tratamento da epilepsia na infância. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 1, p. 19-27, 2002.

ZUBERI, S. M.; SYMONDS, J. D. Update on diagnosis and management of chilhooos epilepsies. **Jornal de Pediatria**, Rio de janeiro, v. 91, n. 1, p. 67-77, 2015.