

## Uso e eficácia de cannabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática

### Cannabidiol use and effectiveness in patients with epilepsy: a systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n2-095

Recebimento dos originais: 12/02/2021

Aceitação para publicação: 12/03/2021

#### **Lucas Dantas Gomes Gouveia**

Acadêmico de Medicina pela UNIFIP - Patos/PB

Instituição: UNIFIP - Patos/PB.

Endereço: Rua Horácio Nóbrega, Belo Horizonte, Patos - PB

CEP 58704-000

E-mail: llucasdnt@gmail.com

#### **Milena Nunes Alves de Sousa**

Pós-doutorado em Promoção de Saúde

Instituição: UNIFIP - Patos/PB.

Endereço: Rua Horácio Nóbrega, Belo Horizonte, Patos - PB

CEP 58704-000

E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

#### **Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira**

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: UNIFIP - Patos/PB.

Endereço: Rua Horácio Nóbrega, Belo Horizonte, Patos - PB

CEP 58704-000

E-mail: raquelsousa@fiponline.edu.br

#### **Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira**

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: UNIFIP - Patos/PB.

Endereço: Rua Horácio Nóbrega, Belo Horizonte, Patos - PB

CEP 58704-000

E-mail: tiagobezerra@fiponline.edu.br

### **RESUMO**

Analisar se o uso do cannabidiol possui eficácia terapêutica quando utilizado de forma isolada ou associada a outras medicações em pacientes com epilepsia que fazem uso e compará-los aos que não fazem uso dessa substância. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, cuja questão norteadora foi “O uso do cannabidiol em pacientes com epilepsia concomitantemente a outras medicações é eficaz em relação ao não uso?”. Para elaboração do estudo, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados US National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e sucedeu-se a eleição dos critérios de elegibilidade considerando apenas publicações do tipo Ensaio Clínico Randomizado, estudos dos últimos cinco anos e que se encaixassem na temática proposta. Em sequência, a partir da leitura dos títulos e posterior análise dos resumos, a

amostra final constituiu-se por seis publicações. Ao se analisar dos artigos mediante a redução clinicamente significativa na quantidade de crises epiléticas por meio do uso de cannabidiol associado a medicações antiepiléticas, 100% dos estudos selecionados apresentaram resultados positivos no controle das crises (>50%). Também foram evidenciados outros efeitos ao se utilizar do cannabidiol para tratar a epilepsia resistente a medicações. Os estudos selecionados para compor esse artigo demonstraram melhora clínica efetiva na diminuição das crises epiléticas em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento ao se utilizar do cannabidiol, um composto isolado a partir da Cannabis sativa. Todavia, tendo em vista os dados que foram apresentados previamente, bem como o número limitado de estudos, é fundamental a realização de mais ensaios clínicos para definir com mais segurança os benefícios do uso do cannabidiol, assim como doses seguras, além de evidenciar efeitos a longo prazo da utilização dessa substância, bem como os principais efeitos colaterais que venham a afetar pacientes.

**Palavras-Chave:** Cannabidiol, Epilepsia, Cannabis Sativa.

### ABSTRACT

To analyze whether the use of cannabidiol has therapeutic efficacy when used alone or in combination with other medications in patients with epilepsy who use it and compare them to those who do not use this substance. A systematic review of the literature was carried out; whose guiding question was "Is the use of cannabidiol in patients with epilepsy concomitant with other medications effective in relation to non-use?". To elaborate the study, a search was carried out in the databases US National Library of Medicine (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) and the election of the eligibility criteria followed considering only publications of the Randomized Clinical Trial type, studies the last five years and that fit the proposed theme. In sequence, from the reading of the titles and subsequent analysis of the abstracts, the final sample consisted of six publications. When analyzing the articles by means of a clinically significant reduction in the number of epileptic seizures through the use of cannabidiol associated with antiepileptic medications, 100% of the selected studies showed positive results in the control of seizures (> 50%). Other effects have also been shown when using cannabidiol to treat drug-resistant epilepsy. The studies selected to compose this article demonstrated effective clinical improvement in the reduction of epileptic seizures in patients with treatment-resistant epilepsy when using cannabidiol, a compound isolated from Cannabis sativa. However, in view of the data that was previously presented, as well as the limited number of studies, it is essential to conduct more clinical trials to more safely define the benefits of using cannabidiol, as well as safe doses, in addition to showing effects to long-term use of this substance, as well as the main side effects that may affect patients.

**Keywords:** Cannabidiol, Epilepsy, Cannabis Sativa.

## 1 INTRODUÇÃO

A Epilepsia é uma desordem comum do Sistema Nervoso Central humano, que acomete aproximadamente 1% da população mundial, há uma incidência de 33 a 57 a cada 100.000 pessoas, anualmente, além de apresentar uma taxa de mortalidade de cerca de 1,3% a 4%. (GLOSS; VICKREI, 2014).

Constitui-se uma síndrome neurológica determinada por desorganizadas descargas elétricas no cérebro. Essas alterações geram crises, muitas vezes, quase imperceptíveis, que se manifestam de diversas maneiras, de acordo com a área afetada, sendo um dos distúrbios neurológicos mais comuns na infância, além de possuir o diagnóstico dificultado devido as múltiplas apresentações clínicas diferentes que podem se manifestar tanto em adultos como crianças. As crises epiléticas são classificadas em generalizadas (tônico-clônicas, tônicas, clônicas, atônicas, mioclônicas e ausências) ou focais (LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA, 2020).

Existem múltiplos fatores que podem desencadear uma crise epilética, entre os mais comuns, podem-se destacar lesões no cérebro decorrentes de traumatismos de parto e traumatismos cranianos, que provocam cicatrizes cerebrais. A ingestão excessiva de álcool, consumo de drogas ou outras substâncias tóxicas. Doenças infecciosas como meningite e neurocisticercose. Tumores, ou ainda acidentes vasculares hemorrágicos ou isquêmicos podem provocar um ataque epilético. Dessa forma as crises têm necessidade de serem controladas, pois elas podem causar deterioração intelectual, além de expor indivíduos portadores a acidentes e/ou lesões como afogamento, queimaduras e fraturas (LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA, 2020).

A Síndrome de Dravet (DV) e a Síndrome de Lennox-Gastaut (LG) estão entre as doenças epiléticas mais graves e difíceis de serem tratadas, com uma alta taxa de reincidência das crises (LATTANZI et al., 2020). Em um paciente que teve um tratamento adequado com pelo menos duas medicações apropriadas para o quadro e teve falha em cessar todas as crises epiléticas essa condição é considerada como resistência a terapêutica da epilepsia (GLOSS; VICKREI, 2014).

Conforme Gloss e Vickrei (2014), existe grande interesse no desenvolvimento de novos medicamentos que possam ter propriedades antiepiléticas na esperança de ajudar pacientes cujas medicações atuais já não surtem efeito, destacando-se os com princípios ativos da Cannabis.

A Cannabis é um gênero de plantas da família *Cannabaceae*, e tem sido utilizada por mais de 10.000 anos com propósitos medicinais, espirituais e recreacionais. Há documentos chineses que relatam o seu uso 4.700 anos atrás. Sumérios utilizaram cannabis para tratar crises epiléticas 3.800 anos atrás. No meio do século XX, o *cannabidiol* (CBD) e o *9-tetrahidrocannabinol* (THC) foram isolados e sintetizados. Tanto THC quanto CBD apresentam propriedades antiepiléticas em testes animais. Múltiplos mecanismos podem contribuir para o efeito anticonvulsivante do CBD, mais

notavelmente o seu antagonismo ativado por lipídeos, que é expresso em sinapses excitatórias e inibitórias, que modulam a excitabilidade e plasticidade dessas sinapses (BILLAKOTA; DEVINSKY; MARSH, 2019.)

O *cannabidiol* é o principal fitocannabidioide não-psicoativo encontrado em plantas do gênero *Cannabis*. Foi aprovado em 2018 pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e em 2019 pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento das crises epiléticas associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut e a Síndrome de Dravet. A aprovação veio a partir dos resultados de quatro ensaios clínicos randomizados de grupos paralelos controlados, nos quais os grupos que utilizaram o *cannabidiol* em vez do placebo, já utilizando previamente uma medicação antiepilética, apresentaram melhores resultados anticonvulsivantes, com melhoria das crises. Nos principais ensaios clínicos realizados em pacientes com a Síndrome de Lennox Gastaut e a Síndrome de Dravet, 47% -51% dos pacientes com a síndrome de LG e 60% -68% dos pacientes com a síndrome de DV selecionados para tratamento com CBD estavam recebendo clobazam concomitantemente ao *cannabidiol* (BIALER; PERUCCA, 2020).

O CBD é altamente lipofílico e se liga facilmente a proteínas plasmáticas, além de ter baixa solubilidade em água. Após ingestão oral, o CBD sofre metabolismo hepático significativo de primeira passagem e é rapidamente distribuído para o cérebro e tecido adiposo, além de ser metabolizado no fígado pelo citocromo P450. O CBD, a depender da sua concentração, inibe algumas enzimas hepáticas que aumentam na presença de certas medicações anticonvulsivantes. A principal forma encontrada para comercialização do CBD é em forma de óleo ou cápsula que contem óleo de CBD. O mecanismo exato da ação anticonvulsivante do CBD não é totalmente compreendido, pois tem efeitos antagônicos leves nos receptores de *cannabidiol* no Sistema Nervoso Central CB1R e CB2R, ainda assim, seu efeito anticonvulsivante é independente desses receptores. O CBD também possui efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (BIALER; PERUCCA, 2020).

Estudos prévios identificaram interações medicamentosas significativas entre o *canabidiol* e outras drogas antiepiléticas, como o topiramato, eslicarbazepina, zonisamida, rufinamida e N-desmetilclobazam, o metabólito ativo do clobazam. (BERGMANN; BROEKHUIZEN; GROENEVELD, 2019).

A comercialização do *cannabidiol* foi aprovada no Brasil em dezembro de 2019 pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A venda ocorrerá apenas em farmácias e drogarias sem manipulação, que venderão os produtos prontos, mediante

prescrição médica. O colegiado da Anvisa também analisa uma segunda resolução, que trata dos requisitos para a liberar o cultivo da cannabis no Brasil exclusivamente para fins medicinais.

Portanto, o presente estudo busca analisar, a partir de uma revisão sistemática da literatura se a substância *cannabidiol* se mostra eficaz na aplicação clínica para pacientes portadores de epilepsia. Dentre as razões para justificar a realização desse tipo de estudo, muito importante em temáticas atuais e ainda pouco abordadas no dia-a-dia médico, destaca-se a possibilidade de contribuir com informações relevantes para as práticas clínicas e ao meio científico, fornecendo evidências científicas seguras na íntegra para aplicação em campo em populações portadoras de epilepsia.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura de intervenção abordando o uso do *cannabidiol* em pacientes com epilepsia, por meio da aplicação de critérios de busca explícitos e sistematizados, avaliação crítica e síntese da informação selecionada.

Dessa forma para condução da revisão sistemática preconiza-se, conforme Silva et al. (2015), o seguimento de sete etapas, dentre as quais estão a construção do protocolo de pesquisa, elaboração da pergunta norteadora, busca dos estudos, seleção dos estudos, avaliação crítica dos estudos, coleta dos dados e síntese dos dados.

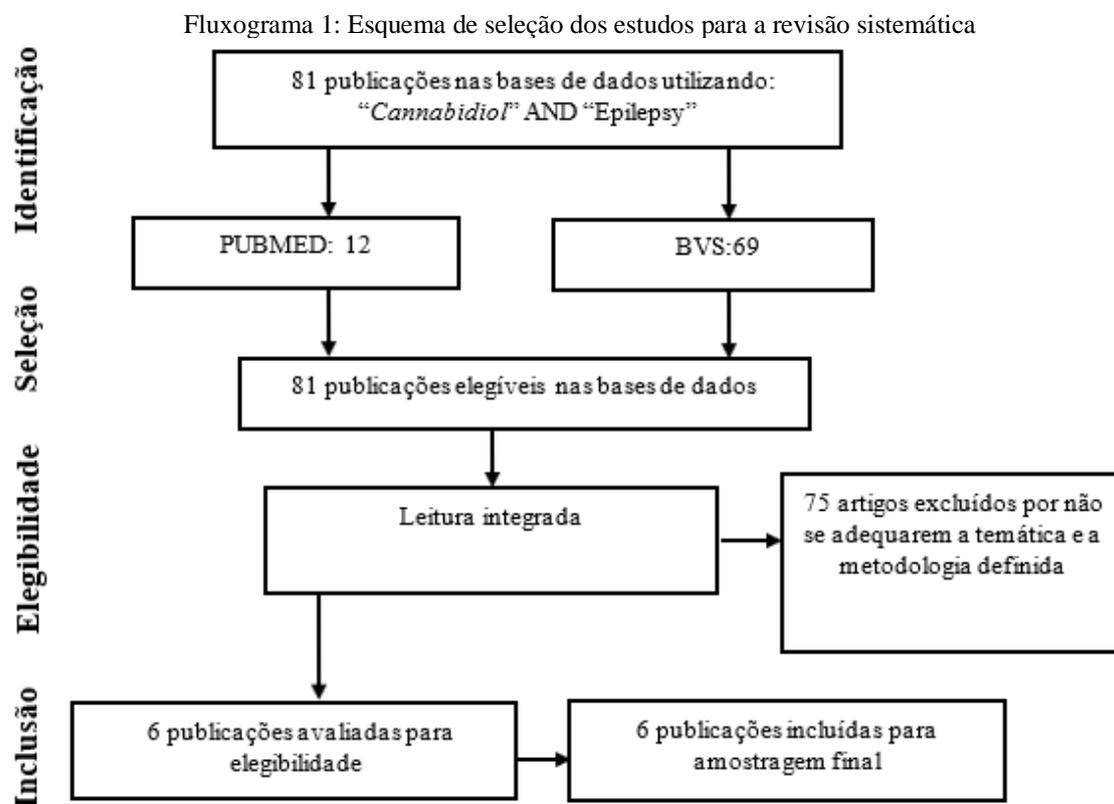
De posse destas etapas, foi definida a seguinte questão norteadora, utilizando-se a estratégia PICO, na qual a população (P) de interesse foi composta por pacientes com Epilepsia, a intervenção (I) o uso de *cannabidiol*, a comparação (C) o não uso de *cannabidiol* e o desfecho (O) a melhora das crises nesses pacientes. Portanto, o questionamento base delineado foi: o uso do *cannabidiol* em pacientes com epilepsia concomitantemente a outras medicações é eficaz na melhora das crises em relação ao não uso?

Posteriormente, definiram-se e utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) /Medical Subject Headings (MeSH) em inglês que foram: *cannabidiol* e *epilepsy*. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: ter a metodologia de Ensaio Clínico Randomizado (ECR), já que a revisão sistemática é do tipo intervenção, e conter a temática abordada. Possuir texto completo disponível e artigos dos últimos 4 anos.

Mediante combinação dos componentes da estratégia PICO e operadores booleanos, a partir dos termos de busca, a busca foi feita da seguinte forma: *cannabidiol*

AND epilepsy. O conteúdo dessa pesquisa foi acessado nas bases de dados US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os critérios de inclusão apresentados. Dessa forma, até o dia 30 de outubro foram encontrados na base de dados PUBMED 12 artigos. Na base de dados BVS foram encontrados 69 artigos. Somando, assim, 81 publicações.

A partir da leitura dos títulos e resumos aos pares, bem como pela aplicação dos critérios de elegibilidade, constituíram a amostragem 6 publicações (2 no PUBMED e 4 na BVS). Excluíram-se artigos que estavam fora da temática estudada e que não possuíam a metodologia adequada (Fluxograma 1).



Com a leitura integral dos artigos da amostra final, foi possível realizar extração de dados que foram inclusos, com as seguintes informações: ano, título, autor, país, periódico, base de dados e nível de evidência. O nível de evidência representa a confiança na informação utilizada em apoio a uma determinada recomendação. De acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (sistema GRADE), que avalia a qualidade da evidência através da análise de cada desfecho para uma dada tecnologia, utilizando o conjunto disponível de evidências, concluímos que os artigos selecionados se classificam como ensaio clínico randomizado, o qual é o estudo

mais adequado para questões relacionadas à intervenção, e quando esses são considerados, a qualidade da evidência pelo sistema GRADE inicia-se como alta.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as variáveis selecionadas foram obtidos os seguintes dados que constam no quadro 1.

Quadro 1: Descrição dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

Autor/Ano	Título	País	Periódico	Base de dados	Nível de evidência
Devinsky et al. (2016)	<i>Cannabidiol</i> in patients with treatment-resistant epilepsy.	Reino Unido	The Lancet	BVS/MEDLINE	Alto
Devinsky et al. (2018)	Long-term <i>cannabidiol</i> treatment in patients with Dravet syndrome.	EUA	International League Against Epilepsy	BVS/MEDLINE	Alto
Pietra-fusa et al. (2019)	Purified <i>Cannabidiol</i> for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy	Suíça	Nature Switzerland	BVS/MEDLINE	Alto
Devinsky et al. (2018)	Randomized, dose-ranging safety trial of <i>cannabidiol</i> in Dravet syndrome	EUA	Neurology Journal	BVS/MEDLINE	Alto
Devinsky et al. (2018)	Effect of <i>Cannabidiol</i> on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome	EUA	The New England Journal of Medicine	PUBMED	Alto
Devinsky et al. (2017)	Trial of <i>Cannabidiol</i> for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	EUA	The New England Journal of Medicine	PUBMED	Alto

Ao se analisar dos artigos mediante a redução clinicamente significativa na quantidade de crises epiléticas por meio do uso de *cannabidiol* associado a medicações antiepiléticas, seis dos seis estudos selecionados, apresentaram resultados positivos no controle das crises (>50%).

Quadro 2: Classificação de acordo com a melhora das crises.

Controle das crises	Número de artigos	Porcentagem
Melhora clinicamente significativa	6	100%
Sem melhora	0	0%

Além da melhora das crises epiléticas, outros efeitos foram evidenciados em relação ao uso do *cannabidiol* (quadro 3).

Quadro 3: Outros efeitos evidenciados.

Outros efeitos evidenciados	Número de artigos	Porcentagem
Diminuição da inflamação intestinal	1	16%
Aumento da concentração das medicações anticonvulsivantes	4	66%
Sonolência	5	83%
Efeito benéfico sobre o sono	1	16%
Melhora da função cognitiva	1	16%
Perda de peso	5	83%
Diarreia ao início do tratamento	6	100%
Alteração de enzimas hepáticas	5	83%

O estudo em questão foi realizado para avaliar se o uso do *cannabidiol* em pacientes com epilepsia é eficaz em relação ao não uso. Nos últimos anos, um grande interesse tem sido gerado pelos meios de comunicação sobre os benefícios do *cannabidiol*, com alta evidências que mostraram as propriedades anticonvulsivantes do *cannabidiol* em testes laboratoriais, apoiando a ideia de que o composto poderia ser utilizado no tratamento da epilepsia resistente, com boa tolerabilidade e pacientes apresentando poucos ou nenhum efeito colateral. A eficácia do *cannabidiol* parece promissora, com reduções de cerca de um terço nas convulsões motoras e das convulsões gerais no grupo de análise de eficácia (DEVINSKY et al., 2016).

O *cannabidiol* ocasionou uma redução maior na frequência de crises epiléticas em crianças e jovens adultos com epilepsia resistente ao tratamento quando comparado ao placebo (DEVINSKY et al., 2017). O grupo que recebeu doses menores de *cannabidiol* (10mg) teve menos reações adversas do que o grupo que recebeu doses maiores (20mg) (DEVINSKY et al., 2018).

À medida que os pacientes recebiam doses maiores de *cannabidiol*, os metabólitos ativos das medicações anticonvulsivantes também aumentavam as suas concentrações plasmáticas. Dentre os efeitos colaterais encontrados com o uso da substância, sonolência foi o mais relatado entre os responsáveis pelos pacientes, uma vez que os participantes do seguinte estudo são, em sua maioria, mentalmente incapazes (DEVINSKY et al., 2018).

O tratamento com CBD mostrou uma melhora significativa (> 50%) no que diz respeito à frequência de crises, e um paciente se tornou totalmente livre das crises. Nenhum dos pacientes relatou piora da frequência das crises. Nenhum paciente necessitou interromper o tratamento devido a eventos adversos. Houve uma redução importante nas crises tônico e tônico-clônicas, porém não se sabe o efeito do *cannabidiol* em tipos específicos de crises, como, por exemplo, as crises de ausência (PIETRAFUSA et al., 2019).

Alguns efeitos colaterais do *cannabidiol* podem estar relacionados a interações com outros medicamentos antiepilépticos. Dentre eles, destacam-se a sonolência, diminuição de apetite e diarreia, que pode estar relacionada ao meio de dispersão utilizado para compor a medicação à base de *cannabidiol*, que é o óleo de gergelim. Anormalidades nos níveis de enzimas hepáticas ocorreram apenas em pacientes que tomaram valproato concomitantemente, sugerindo uma interação na qual o *cannabidiol* pode potencializar uma alteração induzida pelo ácido valpróico nos níveis de enzimas hepáticas, causado por um estresse metabólico transitório. A diminuição das doses do valproato ocasiona na diminuição e normalização das Aminotransferases hepáticas (DEVINSKY et al., 2017).

Aproximadamente metade dos pacientes nos grupos que estavam utilizando *cannabidiol* e placebo estavam recebendo clobazam concomitantemente, e diminuições na dose de clobazam ocorreram mais frequentemente entre os pacientes utilizando *cannabidiol* do que entre aqueles no grupo placebo, pois havia uma maior incidência de reações adversas, sugerindo maior biodisponibilidade de metabólitos ativos das medicações (DEVINSKY et al., 2018).

Foi observado que pacientes que estavam tomando *cannabidiol* e clobazam concomitantemente tiveram níveis plasmáticos de N-dimetil-clobazam, que é o metabólito ativo do clobazam, elevados, o que sugere que o possível efeito anticonvulsivante do *cannabidiol* esteja relacionado a este mecanismo de elevação das concentrações plasmáticas das medicações anticonvulsivantes, uma vez que o *cannabidiol* inibe enzimas hepáticas que aumentam na presença de clobazam e o degradam (DEVINSKY et al., 2018).

Algo preocupante e negativo na utilização do *cannabidiol* é o efeito placebo, principalmente pelo fato de que os pais dos pacientes acreditam tanto na eficácia do composto que superestimam o seu efeito. Em crianças do Colorado nos EUA que receberam *cannabidiol* purificado, os efeitos positivos eram relatados com maior frequência em quem havia se mudado recentemente para o estado do que quem já era

residente há bastante tempo. Este achado sugere fortemente uma resposta de placebo, porque os residentes acreditavam tanto na eficácia que se mudaram para outro estado para poderem comprar o composto legalmente (DEVINSKY et al., 2016).

Dados clínicos insuficientes e relatos anedóticos dos últimos anos cruzaram com a necessidade de terapias mais eficazes para a epilepsia resistente ao tratamento, o que acabou criando uma demanda para o acesso a tratamentos baseados em *cannabidiol*. Muitos estados dos EUA aprovaram o uso da Cannabis medicinal para crianças e adultos com epilepsia, porém, infelizmente, poucos estudos relatando a segurança e eficácia em humanos foram realizados, portando, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para caracterização do perfil de segurança e a verdadeira eficácia do *cannabidiol* (DEVINSKY et al., 2016).

Apesar de a epilepsia apresentar uma bagagem histórica de preconceito e estigmas que envolvem questões sociais e que vão muito além da medicina, segundo a Liga Brasileira de Epilepsia (2020), a qualidade de vida é o principal ponto em questão quando se coloca diante de um paciente que possui esta enfermidade. Pacientes com epilepsia, desde que controlados, podem e devem ser inseridos completamente na sociedade, ou seja, devem trabalhar, estudar, praticar esportes e se divertir. O tratamento medicamentoso deve ser a base para se ter o controle adequado das crises e garantir um bem-estar para quem é afetado por essa patologia, uma vez que as medicações conseguem controlar as crises em até 70% dos casos.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os estudos selecionados que compuseram esse artigo demonstraram melhora clínica efetiva na diminuição das crises epilépticas em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento ao se utilizar do *cannabidiol*, um composto isolado a partir da *Cannabis sativa*. Dessa forma, é imprescindível destacar a relevância e importância do uso medicinal desse composto, ressaltando seus benefícios para a melhora clínica de uma condição grave que acomete muitos pacientes no cenário atual.

Todavia, tendo em vista os dados que foram apresentados previamente, bem como o número limitado de estudos, é fundamental a realização de mais ensaios clínicos para definir com mais segurança os benefícios do uso do *cannabidiol*, assim como doses seguras, além de evidenciar efeitos em longo prazo da utilização dessa substância, bem como os principais efeitos colaterais.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf).

BILLAKOTA, Santoshi; DEVINSKY, Orrin; MARSH, Eric. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Current Opinion In Neurology*, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 220-226, abr. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000660>.

BERGMANN, Kirsten Riber; BROEKHUIZEN, Karen; GROENEVELD, Geert Jan. Clinical trial simulations of the interaction between cannabidiol and clobazam and effect on drop-seizure frequency. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 380-385, 12 dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14158>.

BIALER, Meir; PERUCCA, Emilio. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia*, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 1082-1089, 26 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16542>.

DEVINSKY, Orrin; MARSH, Eric; FRIEDMAN, Daniel; THIELE, Elizabeth; LAUX, Linda; SULLIVAN, Joseph; MILLER, Ian; FLAMINI, Robert; WILFONG, Angus; FILLOUX, Francis. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 270-278, mar. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00379-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8)

DEVINSKY, Orrin; NABBOUT, Rima; MILLER, Ian; LAUX, Linda; ZOLNOWSKA, Marta; WRIGHT, Stephen; ROBERTS, Claire. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open: label extension trial. *Epilepsia*, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 294-302, 23 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14628>.

DEVINSKY, Orrin; PATEL, Anup D.; CROSS, J. Helen; VILLANUEVA, Vicente; WIRRELL, Elaine C.; PRIVITERA, Michael; GREENWOOD, Sam M.; ROBERTS, Claire; CHECKETTS, Daniel; VANLANDINGHAM, Kevan E. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 378, n. 20, p. 1888-1897, 17 maio 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1714631>.

DEVINSKY, Orrin; PATEL, Anup D.; THIELE, Elizabeth A.; WONG, Matthew H.; APPLETON, Richard; HARDEN, Cynthia L.; GREENWOOD, Sam; MORRISON, Gilmour; SOMMERVILLE, Kenneth. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, [S.L.], v. 90, n. 14, p. 1204-1211, 14 mar. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000005254>.

DEVINSKY, Orrin; CROSS, J. Helen; LAUX, Linda; MARSH, Eric; MILLER, Ian; NABBOUT, Rima; SCHEFFER, Ingrid E.; THIELE, Elizabeth A.; WRIGHT, Stephen.

Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 25 maio 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611618>.

GLOSS, David; VICKREY, Barbara. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], v. 5, n. 8, p. 327-329, 5 mar. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009270.pub3>.

LATTANZI, Simona; TRINKA, Eugen; STRIANO, Pasquale; ZACCARA, Gaetano; GIOVANE, Cinzia del; NARDONE, Raffaele; SILVESTRINI, Mauro; BRIGO, Francesco. Cannabidiol efficacy and clobazam status: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 1090-1098, 26 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16546>.

PIETRAFUSA, Nicola; FERRETTI, Alessandro; TRIVISANO, Marina; PALMA, Luca de; CALABRESE, Costanza; PAVIA, Giusy Carfi; TONDO, Ilaria; CAPPELLETTI, Simona; VIGEVANO, Federico; SPECCHIO, Nicola. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Pediatric Drugs*, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 283-290, 10 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-019-00341-x>.

SILVA, Larissa Luiza Monteiro da; MELO, Ana Luísa de Souza; CASTRO, Ana Maria de; MELO, Maria Aparecida de Souza. Principais etapas do processo de elaboração de uma revisão sistemática da literatura. *Anais - Seminário de Pesquisa, Pós-Graduação, Ensino e Extensão do CCSEH – Sepe, Anápolis*, v. 1, n. 1, p. 1-5, ago. 2015.