

## **Impacto clínico, terapêutico e social do canabidiol na epilepsia recorrente**

### **Clinical, therapeutic and social impact of cannabidiol on recurrent epilepsy**

DOI:10.34119/bjhrv4n4-039

Recebimento dos originais: 09/06/2021

Aceitação para publicação: 09/07/2021

#### **Thyago de Oliveira Afonso**

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal de Pernambuco

Av. Paris, 184 - Universitário, Caruaru/PE

E-mail: thyago.oafonso@gmail.com

#### **Samuel Lopes dos Santos**

Mestrando em Ciências e Saúde PPGCS

Universidade Federal do Piauí

Rui Barbosa, 429, apto 01 - Centro, Teresina/PI

E-mail: samuellopes121314@gmail.com

#### **Ranniely Kauany Bezerra da Silva**

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal de Pernambuco

Gastão Vidigal, 925 - Várzea, Recife/PE

E-mail: rannykauany@hotmail.com

#### **Layanne Cavalcante de Moura**

Especialização em Psiquiatria - IBCMED

Ministério da Saúde - Programa Mais Médicos pelo Brasil em União

Miguel Arcoverde, 555 - Bairro dos Noivos, Teresina/PI

E-mail: layannecavalcante@hotmail.com

#### **Yonara Cristiane Ribeiro**

Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Docente e Coordenadora do curso de Enfermagem na Universidade Federal Fluminense

- UFF/Campus Rio das Ostras - RJ

João Pessoa, 511 - Jardim Bela Vista, Rio das Ostras/RJ

E-mail: yonaracristiane@id.uff.br

#### **Gustavo Baroni Araújo**

Acadêmico em Educação Física

Universidade Estadual de Londrina

Farrapos, 30 - Canadá, Londrina/PR

E-mail: gustavobaroni13@hotmail.com

#### **Simone Barroso de Carvalho**

Mestra em Saúde e Comunidade

Universidade Federal do Piauí  
Sete de Setembro, 115, Centro - Picos/PI  
E-mail: simonebcarvalho2009@hotmail.com

**Elvira Marques da Luz Dias**  
Mestranda em Engenharia Biomédica  
Instituto de Terapia Intensiva do Hospital Regional Justino Luz  
Marcos Parente, 738, Malva - Picos/PI  
E-mail: elviraluzz@hotmail.com

**Igor de Oliveira Carvalho**  
Acadêmico em Enfermagem  
Universidade Federal de Goiás  
Al. Progresso, 652, qd 6, lt 2/20 - Esplanada dos Anicuns, Goiânia/GO  
E-mail: igorolivcarvalho@gmail.com

**Joelma Maria dos Santos da Silva Apolinário**  
Acadêmica em Farmácia  
Centro Universitário Maurício de Nassau  
João Tavares de Brito, 126 - Catolé, Campina Grande/PB  
E-mail: jo.silva00@hotmail.com

**João Victor Filgueiras Mota**  
Acadêmico de Medicina  
Universidade Federal do Pará  
Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém/PA  
E-mail: filgueirasjvf@outlook.com

**Guilherme Dantas Borges**  
Acadêmico de Medicina  
Universidade de Vassouras  
Álvaro Soares, 120 - Madrugada, Vassouras/RJ  
E-mail: gdantasborges@gmail.com

**Ana Izabel Aparecida Vieira**  
Acadêmica de Medicina  
Universidade de Vassouras  
Av. Expedicionário Osvaldo de Almeida Ramos, 280 - Centro, Vassouras/RJ  
E-mail: anaizabelavieira@gmail.com

**Bernardo da Luz Barbosa**  
Acadêmico de Medicina  
Universidade de Vassouras  
São Pedro, 75 apartamento 101, Centro, Valença/RJ  
E-mail: bernardolbarbosa@hotmail.com

**Sandro Marcelo da Silva Ferreira Júnior**  
Acadêmico de Enfermagem  
Instituição Faculdade Estácio de Alagoas  
Pio XII, 350 - Jatiúca, Maceió/AL  
E-mail: sandro.marcelo.739@gmail.com

**Higor Kardek Firmino da Silva**

Acadêmico em Enfermagem

Universidade Federal do Piauí

Endereço: R. Fiel, 4700, Condomínio Bem Viver 2 - Lourival Parente, Teresina/PI

E-mail: higorkardek@gmail.com

**Simone de Souza Cunha Ribeiro**

Graduada em Enfermagem

Centro Universitário UniFacid

Santa Lúcia, 610 - Gurupi, Teresina/PI

E-mail: simonecunha101@hotmail.com

**Camilla Julianne Loureiro de Oliveira Andrade**

Graduada em Enfermagem

Centro Universitário Santo Agostinho

Tulipas, 175 - Parque Aliança, Timon/MA

E-mail: camillaandrade@hotmail.com

**Sara da Silva Siqueira Fonseca**

Graduada em Fisioterapia

Universidade Federal do Piauí

Av. João 23, 3820, Condomínio Boulevard João 23, apt 304 Torre 2 - Recanto das

Palmeiras, Teresina/PI

E-mail: ss.siqueira@hotmail.com

**Sabrina Sousa Fontenele**

Graduada em Odontologia

Universidade da Amazônia - UNAMA

Magnólia, 395 - Aeroporto Velho, Santarém/PA

E-mail: sabrinafontnele@gmail.com

**Valéria Fernandes da Silva Lima**

Graduada em Enfermagem

Universidade Estadual do Maranhão

Dr. Osano Brandão, 491 - Centro, Colinas/MA

E-mail: valeriafernandesxp@gmail.com

**Andressa Laila Silva Lima**

Graduada em Enfermagem

Centro Universitário Santo Agostinho

Av. Prof. Valter Alencar, 665 - São Pedro, Teresina - PI

E-mail: andressasilma123@gmail.com

**Maria da Conceição Viana Sousa**

Graduada em Enfermagem

Centro Universitário Santo Agostinho

Quadra 47, casa 15 - Parque Piauí, Teresina/PI

E-mail: mariacont208@gmail.com

**Estefany Camila Bomfim dos Santos**

Universidade Federal de São Carlos  
Rod. Washington Luiz – km 235, Apto 45, Bl. 7 - Jardim Guanabara, São Carlos/SP  
E-mail: estefanycamilabs@gmail.com

**Samara Atanielly Rocha**

Acadêmica de Enfermagem  
Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna  
Av. Profa. Aínda Mainartina Paraíso, 99 - Ibituruna, Montes Claros/MG  
E-mail: samaraatanielly@outlook.com

**Vanessa Cristina de Almeida Viana**

Mestranda em Saúde Pública e graduada em enfermagem  
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Av. Lauro de Freitas, 15 - Vitória da Conquista/BA  
E-mail: vanessavianaca@gmail.com

**Jaciara Pinheiro de Souza**

Mestranda em Ciências Farmacêuticas  
Universidade do Estado da Bahia  
Povoado Brejinho, 21 - Zona rural, Crisópolis/BA  
E-mail: jacipinheirosouza@hotmail.com

**Murilo de Jesus Porto**

Mestre em Ciências Farmacêuticas e graduado em enfermagem  
Universidade do Estado da Bahia  
Av. São Geraldo, 630-B - Vitória da Conquista/BA  
E-mail: murilo.porto@hotmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** Estima-se que mais de 50 milhões de pessoas no mundo tenham diagnóstico de epilepsia, no entanto, um terço dessas pessoas não possuem a patologia controlada, apresentando quadros de convulsão e epilepsia recorrente. Desta forma, buscar novas terapêuticas antiepilépticas são necessárias, a atividade antiepiléptica dos canabinóides têm-se mostrado com grande poder terapêutico. **Objetivo:** Responder quais os impactos clínicos, terapêuticos e sociais do uso do canabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia recorrente. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica no método de revisão de integrativa de literatura, realizado entre os meses de abril e maio de 2021, nas bases de dados da MEDLINE/Pubmed e LILACS, por meio dos descritores e operador booleano “Canabidiol” AND “Epilepsia”. Localizando-se artigos publicados entre os anos de 2016 e maio de 2021. **Resultados e discussões:** O mecanismo de ação ainda não é bem esclarecido, mas é reconhecido sua atuação sobre as manifestações psiquiátricas e neurológicas nas fendas pré-sinápticas. A terapia associada entre CBD e as terapias convencionais para epilepsia apresentaram melhora significativa nos sintomas epiléticos, havendo relatos de melhora completa dos sintomas em até 87,5% dos pacientes. No entanto, cerca de 10% dos pacientes queixam-se de efeitos indesejáveis e desagradáveis como aumento da ansiedade, angústia, medo, tremor e sudorese excessiva durante o tratamento, dado que seu efeito é dose dependente, necessitando de atenção do prescritor para os efeitos indesejados. O impacto social é relatado pelos pacientes como melhora na qualidade de vida e laboral, dada a diminuição da frequência de eventos

convulsivos. Conclusão: A terapêutica associada do CBD com a terapia convencional na epilepsia recorrente mostra-se com grandes impactos clínicos e sociais para os pacientes acometidos. No entanto, requer atenção dos prescritores para manifestações clínicas de efeitos colaterais para readequação terapêutica e seguimento. Diante disto, a importância de novos estudos terapêuticos com o CBD é estabelecida pela necessidade de compreender mecanismos de ação e atuação em demais áreas complexas cerebrais que a epilepsia atua para ajudar no tratamento de diversas manifestações desta patologia neurológica.

**Palavras-chave:** Canabidiol, Epilepsia, Terapêutica, Neurologia, Saúde Pública.

## ABSTRACT

**Introduction:** It is estimated that more than 50 million people worldwide are diagnosed with epilepsy, however, one third of these people do not have the pathology under control, presenting seizures and recurrent epilepsy. Thus, the search for new antiepileptic therapies is necessary, the antiepileptic activity of cannabinoids has been shown to have great therapeutic power. **Objective:** To answer what are the clinical, therapeutic and social impacts of the use of cannabidiol (CBD) in patients with recurrent epilepsy. **Methodology:** This is a literature review using the integrative literature review method, carried out between April and May 2021, in the MEDLINE/Pubmed and LILACS databases, using the descriptors and Boolean operator "Canabidiol" AND "Epilepsy". Finding articles published between 2016 and May 2021. **Results and discussions:** The mechanism of action is still not well understood, but its role on psychiatric and neurological manifestations in presynaptic clefts is recognized. Combined therapy between CBD and conventional therapies for epilepsy showed significant improvement in epileptic symptoms, with reports of complete improvement in symptoms in up to 87.5% of patients. However, about 10% of patients complain of undesirable and unpleasant effects such as increased anxiety, anguish, fear, trembling and excessive sweating during treatment, as its effect is dose dependent, requiring the attention of the prescriber for the effects. unwanted. The social impact is reported by patients as an improvement in quality of life and work, given the decrease in the frequency of seizure events. **Conclusion:** The combined therapy of CBD with conventional therapy in recurrent epilepsy shows great clinical and social impacts for affected patients. However, it requires prescribers' attention to clinical manifestations of side effects for therapeutic readjustment and follow-up. Given this, the importance of new therapeutic studies with CBD is established by the need to understand mechanisms of action and action in other complex brain areas that epilepsy acts to help in the treatment of various manifestations of this neurological pathology.

**Keywords:** Cannabidiol, Epilepsy, Therapeutics, Neurology, Public Health.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, estima-se que mais de 50 milhões de pessoas no mundo tenham diagnóstico de epilepsia, com maioria vivendo predominantemente em países em desenvolvimento onde a qualidade e acesso aos serviços de saúde é pior e a incidência de infecções do sistema nervoso central (SNC) é maior. Na população mundial, a prevalência

para esta patologia encontra-se entre 1,5 a 30 casos para cada mil habitantes (CAPRARA et al., 2020; FISHER et al., 2017; LATTANZI et al., 2018).

A epilepsia não é uma entidade singular, sendo uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Tendo sua fisiopatologia explicada pelos mecanismos sinápticos próprios de alguns neurônios, entre eles, os neurônios piramidais grandes, os quais estão localizados principalmente no hipocampo e no neocórtex. No mais, os canais de cálcio e potássio lentos permitem uma despolarização celular prolongada, ocasionando os surtos de potenciais de ação envolvidos na epilepsia (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

Alguns outros mecanismos sinápticos e fatores envolvidos na epileptogênese interferem na liberação de neurotransmissores, os quais podem atuar por milissegundos na fenda sináptica e dificultar o controle neuronal fisiológico. Esta desregulação associada ao bloqueio de ação gabaminérgico permitem que possam ser gerados outros surtos por potenciais de ação descontrolados. Além disso, os fatores envolvidos na epileptogênese como eventos intrínsecos da membrana de determinadas células, grau de desinibição da população neuronal, presença de circuitos recorrentes excitatórios, modulação de concentração de íons transmissores no espaço intercelular e presença de interações elétricas entre os neurônios são bem explicados na literatura, com terapêutica direcionada e eficaz (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

No entanto, cerca de um terço dos pacientes com epilepsia continuam apresentando crises convulsivas com o tratamento convencional instaurado. Apesar das terapias disponíveis, como farmacológicas, cirúrgicas, neuromoduladoras e dietéticas, há um elevado número de pacientes com epilepsia resistente ao tratamento (SILVA; MACHADO, 2020). Devido a este cenário, há a necessidade de buscar novas terapêuticas antiepiléticas e dentre as novas pesquisas, a atividade antiepilética dos canabinóides têm-se mostrado com grande poder terapêutico (DEVINSKY et al., 2016; SAMANTA, 2019; SUTTER et al., 2018).

Sendo assim, essa revisão de literatura tem como objetivo elucidar quais as atividades terapêuticas e potencial impacto social do uso do canabidiol na vida dos pacientes com epilepsia recorrente através de uma revisão de literatura.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão retrospectiva, bibliográfica e exploratória, realizado entre os meses de abril e maio de 2021, com abordagem descritiva (PEREIRA

et al., 2018), nas bases de dados do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (*US National Library of Medicine - NLM*) - MEDLINE/PubMed e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS, através dos descritores/palavras-chave e operador booleano: "Canabidiol" AND "Epilepsia".

Com objetivo de responder a pergunta norteadora: “Quais os impactos clínicos, terapêuticos e sociais do canabidiol na vida dos pacientes com epilepsia recorrente?” foi realizada busca de artigos nas bases de dados de MEDLINE/Pubmed e LILACS, com os descritores e operador booleano AND: "Canabidiol" AND "Epilepsia".

Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis por completo, publicados entre 2016 e maio de 2021, identificados em 08 de junho de 2021, em qualquer idioma e temática condizente com o objetivo desta pesquisa. Somente foram incluídos os pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia e em tratamento com canabidiol. Foram excluídos os artigos incompletos, cartas, editoriais, duplicados, sem relação com o tema, em *pre-proof*, teses, dissertações, monografias e manuais.

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão para a seleção, os resumos e títulos selecionados foram avaliados a fim de direcionar a temática para este estudo, esta avaliação foi realizada por dez estudantes e, em caso de divergências, reavaliado por outros dez estudantes. Para os casos em que a leitura do resumo não fosse suficiente para definir a inclusão do artigo, foram considerados os demais critérios e a leitura na íntegra. Por fim, a elegibilidade de cada estudo foi determinada pela leitura na íntegra e sua determinação feita pela seleção em pares de estudantes.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca inicial a partir dos descritores e operador booleano "AND" retornou 628 trabalhos, em sua maioria obtidos do banco de dados do MEDLINE/Pubmed (n=414), seguido do LILACS (n=214). Dentre este total, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, os quais selecionaram 32 trabalhos para leitura na íntegra, No entanto, quando aplicados os critérios e elegibilidade, foram aprovados 12 artigos para este estudo.

Os estudos selecionados relataram características quantitativas e qualitativas em torno de variáveis epidemiológicas, clínicas e sociais dos pacientes envolvidos nas pesquisas, assim como demonstraram a farmacocinética e dinâmica do canabidiol na patogênica da epilepsia.

A planta *Cannabis sativa* tem entre seus compostos o canabidiol (CBD), o qual possui ação dose-dependente e meia vida em receptores canabinóides tipo 1 (CB2) e tipo 2 (CB1) acoplados à proteína G de células neuronais. O receptor CB1 é localizado topograficamente no cerebelo, hipotálamo, gânglios da base, hipocampo, glândula pituitária e terminais pré-sinápticos, ligados ao sistema nervoso central. O receptor CB2 é relacionado à principal função dos canabinóides no sistema periférico, imunológico e trato gastrointestinal (CRIPPA et al., 2018; LATA et al., 2017; REIS et al., 2020).

Os efeitos farmacológicos possuem benefícios ao sistema nervoso por produção de sinapses efetivas, as quais são falhas e descoordenadas na epilepsia recorrente, à medida que possui uma constituinte de euforia e potencial analgésico. Segundo Barbosa e colaboradores (2020), seus efeitos analgésicos ainda dependem de mais estudos para esclarecimentos de sua farmacocinética e farmacodinâmica. Porém, demais estudos explicitam que sua finalidade terapêutica no tratamento de causas psiquiátricas e neurológicas, como depressão e esquizofrenia, possuem ação direta no sistema nervoso (FIANI et al., 2020; LATTANZI et al., 2018; OBERBARNSCHEIDT; MILLER, 2020; SHANNON, 2019).

Os efeitos colaterais relatados foram comuns aos antipsicóticos, com efeito extrapiramidal em funções motoras, sensitivas e da consciência. Os quais provocam alterações no relaxamento físico, percepção, euforia, raciocínio e apetite. No mais, através de dados qualitativos dos participantes da pesquisa de Devinsky e colaboradores (2016) e Sulak e colaboradores (2017), houve relatos de efeitos indesejáveis e desagradáveis com aumento da ansiedade, angústia, medo, tremor e sudorese excessiva.

Cabe ressaltar que os efeitos são dose-dependentes, e desta forma, o conhecimento químico molecular, biológico dos compostos são essenciais para determinar a posologia de administração para o tratamento (DEVINSKY et al., 2016). Demais estudos in vivo e in vitro seguem pesquisa clínica com notáveis resultados favoráveis, contudo a legalização da medicação em diversos países ainda é negada por estigmas sociais (FIANI et al., 2020; LATTANZI et al., 2018; OBERBARNSCHEIDT; MILLER, 2020; SHANNON, 2019).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) classifica o canabidiol como medicamento de uso controlado exclusivo para a saúde. Além disso, produtos a base de CBD podem estar associados com outros canabinóides, como o delta-9-tetra-hidrocanabidiol (THC), em conformidade com a Relatoria da Diretoria Colegiada - RDC n335, de 24 de janeiro de 2020 (BRASIL, 2020).

Quando se trata de epilepsia, os eventos clínicos são desencadeados por alterações no equilíbrio excitatório ou inibitório no córtex cerebral e nas fendas pré-sinápticas neuronais. Logo, o termo descreve uma disfunção cerebral com surgimento não previsto e periódico de crises convulsivas. De acordo com o Consenso Internacional de Epilepsia, a síndrome é definida pela ocorrência de pelo menos duas crises convulsivas em um intervalo superior a 24 horas ou quando há presença de fatores que podem desencadear um processo convulsivo, pressupondo facilidade excitatória cerebral e ocorrência de crises epiléticas (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

Estima-se que aproximadamente 1% da população mundial possui acometimento pela patologia e necessitem de tratamento inicial para controle das crises convulsivas e redução da excitabilidade no tecido nervoso. No entanto,  $\frac{1}{3}$  dos pacientes possuem epilepsia recidiva, apresentando falha terapêutica e consequente lesões focais não controladas (FISHER et al., 2017; GASTON; SZAFIARSKI, 2018).

O tratamento preferencial é iniciado com anticonvulsivantes, sendo indicado ácido valpróico para crises generalizadas e carbamazepina, fenitoína ou ainda ácido valpróico para crises do tipo focal (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019; FISHER et al., 2017). Porém, para casos de epilepsia que não possuem resolutividade com tais medicações, novos estudos indicam o uso do CBD para controle das crises convulsivas (LATTANZI et al., 2018).

Gaston e Szaflarski (2018) avaliam que o CBD possui potencial redutor da atividade nervosa neuronal exacerbada quando comparado entre pacientes placebo e controle. Sendo assim, os autores relatam que os pacientes tratados com o CBD visualizaram a terapêutica medicamentosa com alto potencial resolutivo para epilepsia recorrente e grande impacto nas atividades laborais. Reafirmando essa posição, Reithmeier e colaboradores (2018) também demonstram redução na frequência de convulsões e melhoria qualitativa na vida da população pediátrica afetada pela encefalopatia epilética.

Além do mais, esse mesmo estudo relata que crianças com encefalopatias epiléticas resistentes à terapia padrão, quando foram tratadas com CBD melhoraram também a qualidade do sono, humor e atenção. No entanto, foram relatados alguns efeitos adversos, como sonolência, diminuição do apetite, diarreia e convulsões, os quais foram observados em menos de 10% dos pacientes analisados (DEVINSKI et al., 2016).

Em outro estudo qualitativo foi revelado que 86% dos pacientes relataram pelo menos alguma melhora nos sintomas epiléticos e que 10% apresentaram resposta

sintomatológica e clínica completa (SULAK et al., 2017). Todavia, efeitos colaterais benéficos também foram relatados como melhora cognitiva, quando doses totais variaram entre 0,05 a 9mg/kg/dia, com níveis séricos de CBD mantidos entre 1,8 e 80 ng/ml (GASTON; SZAFIARSKI, 2018), com dose de toxicidade variada entre 200 e 1500mg/dia, por período de 4 a 18 semanas (REITHERMEIER et al., 2018).

Desta forma, outro estudo de meta-análise que analisou quatro grandes testes clínicos randomizados e controlados envolvendo 550 pacientes com epilepsia recorrente, também demonstrou que o uso do CBD em uma posologia entre 10 e 20mg/dia apresentou uma redução total dos sintomas em aproximadamente 87,9% dos pacientes. Apresentando efeitos colaterais associados à sonolência, queda de apetite, diarreia e elevação de enzimas hepáticas (LATTANZI et al., 2018).

Sendo assim, de acordo com os estudos analisados nessa revisão de literatura, há recomendação metodológica científica e clínica eficaz para o tratamento da epilepsia recorrente com CBD associado à terapia convencional. Ademais, outros estudos clínicos estão sendo realizados para análise da relevância terapêutica em diferentes níveis de complexidade neurais, os quais devem ser decisivos para melhora terapêutica e consequente melhor qualidade de vida desses pacientes.

#### **4 CONCLUSÕES**

A terapêutica associada do CBD com a terapia convencional na epilepsia recorrente mostra-se com grandes impactos clínicos e sociais para os pacientes acometidos. No entanto, devido a ação dose dependente do CBD, os profissionais de saúde prescritores devem ter atenção para manifestações clínicas de efeitos colaterais para readequação terapêutica e seguimento. Diante disto, a importância de novos estudos terapêuticos com o CBD é estabelecida pela necessidade de compreender mecanismos de ação e atuação em demais áreas complexas cerebrais que a epilepsia atua para ajudar no tratamento de diversas manifestações desta patologia neurológica.

## REFERÊNCIAS

AMIN, Md Ruhul; ALI, Declan W. Pharmacology of medical cannabis. **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**, p. 151-165, 2019.

ARZIMANOGLU, Alexis et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Epileptic Disorders**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **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. Publicado em: 27/01/2020, Edição: 18, Seção: 1, Página: 54. 2020.

CAPRARA, Ana Letícia F. et al. Course and prognosis of adult-onset epilepsy in Brazil: A cohort study. **Epilepsy & Behavior**, v. 105, 2020.

CRIPPA, José A. et al. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): toward a new age. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2009, 2018.

DEVINSKY, Orrin; VEZZANI, Annamaria; O'BRIEN, Terence J.; JETTE, Nathalie; SCHEFFER, Ingrid E.; CURTIS, Marco de; PERUCCA, Piero. Epilepsy. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 4, n. 1, 2018.

DEVINSKY, Orrin et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 3, p. 270-278, 2016.

FIANI, Brian et al. Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. **Neurological Sciences**, p. 1-14, 2020.

FISHER R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.

GAGLIARDI, R. J.; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

GASTON, Tyler E.; SZAFIARSKI, Jerzy P. Cannabis for the treatment of epilepsy: an update. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 18, n. 11, p. 1-9, 2018.

LATA, Hemant et al. Micropropagation of Cannabis sativa L.—an update. In: Cannabis sativa L.-Botany and Biotechnology. **Springer**, Cham, 2017. p. 285-297.

LATTANZI, Simona et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Drugs**, v. 78, n. 17, p. 1791-1804, 2018.

MACCALLUM, Caroline A.; RUSSO, Ethan B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European journal of internal medicine**, v. 49, p. 12-19, 2018.

OBERBARNSCHEIDT, Thersilla; MILLER, Norman S. The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical Conditions. **Journal of clinical medicine research**, v. 12, n. 7, p. 393, 2020.

PEREIRA, Adriana Soares et al. **Metodologia da pesquisa científica**. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. 2018. Disponível em:<[https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1)>. Acesso em 08 de junho de 2021.

REIS, Renandro et al. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, v. 102, p. 106635, 2020.

REITHMEIER, Darren et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. **BMC pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.

SAMANTA, Debopam. Cannabidiol: a review of clinical efficacy and safety in epilepsy. **Pediatric neurology**, v. 96, p. 24-29, 2019.

SHANNON, Scott et al. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. **The Permanente Journal**, v. 23, 2019.

SILVA, Guilherme Junio Silva; MACHADO, Élcio da Silveira. Alternativas terapêuticas para a epilepsia refratária à farmacoterapia. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2025-2037, 2020.

SUTTER, Raoul et al. Acute systemic complications of convulsive status Epilepticus—A systematic review. **Critical care medicine**, v. 46, n. 1, p. 138-145, 2018.