

Efeitos adversos do uso terapêutico de Canabidiol no tratamento da epilepsia: um estudo de revisão integrativa

Adverse events of the therapeutic use of Cannabidiol in the treatment of epilepsy: an integrative review study

DOI:10.34119/bjhrv7n1-083

Recebimento dos originais: 05/12/2023

Aceitação para publicação: 08/01/2024

Alícia Victória de Oliveira Garcia

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: aliciavick20@gmail.com

Amanda Yumi Dantas Yosimoto

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: amandadantas3000@gmail.com

Gabriella Gonçalves Rosa

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: gabriellagoncalvesrosa@gmail.com

Rubiara Padilha Alves

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: rubiara.evendas@hotmail.com

Tatiane Iembo

Doutora em Ciências Biológicas

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305

E-mail: iembo.tatiane@gmail.com

Alexandre Dantas Gimenes

Doutor em Biologia Estrutural e Funcional
Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305
E-mail: alexandreledantas@gmail.com

Rogério Cardoso de Castro

Doutor em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305
E-mail: rogerio.cardoso.castro@gmail.com

Fabiana de Campos Gomes

Doutora em Ciências da Saúde
Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305
E-mail: facamposgomes@gmail.com

Dennys Robson Girardi

Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Direito Empresarial e Cidadania do Centro
Universitário Curitiba (UNICURITIBA)
Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto
- SP, CEP: 15090-305
E-mail: dennys.girardi@live.com

RESUMO

A epilepsia é uma condição neurológica, sendo a crise convulsiva o principal sintoma nas crises epiléticas. Pacientes em tratamento com medicamentos antiepiléticos buscam alternativas terapêuticas e a cannabis, devido aos seus compostos ativos, especialmente ao Canabidiol (CBD) e Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), demonstrou potencial na redução das convulsões e no alívio de sintomas associados à epilepsia, e melhora na qualidade de vida. Identificar os possíveis efeitos adversos dos medicamentos à base de Canabidiol usados como opção terapêutica no tratamento de pacientes com epilepsia. Estudo de revisão integrativa utilizando as bases de dados Pubmed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para seleção dos estudos publicados nos últimos 5 anos, completos, de acesso gratuito e no idioma inglês ou português. A pergunta de pesquisa norteadora foi: Quais são os efeitos colaterais do uso de medicamentos a base de cannabis medicinal no tratamento de epilepsia? Os termos “cannabidiol”, “therapeutics”, “epilepsy” e “drug-related side effects and adverse reactions” baseada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), juntamente com o operador booleano AND foram considerados na estratégia de busca e na condução do estudo. Na busca inicial, um total de 32 estudos foram encontrados, sendo 16, 13 e 3 das bases de dados BVS, Pubmed/Medline, e LILACS respectivamente. Após a leitura dos títulos e resumos um total de 14 estudos foram excluídos, destes 9 foram incluídos na revisão. A partir da análise dos estudos incluídos, foram identificados os efeitos colaterais frequentemente associados ao uso de CBD em pacientes com epilepsia, sendo estes, a diminuição do apetite e sonolência (n=3), diarreia (n=3), aumento de

crises convulsivas e/ou piora de comportamento (n=1), tontura/vertigem (n=1), vômito (n=1), depressão (n=1), além de efeitos leves e moderados não especificados (n=2). A sonolência e a diminuição de apetite foram predominantes entre os estudos analisados. Os resultados obtidos na revisão pelos estudos analisados evidenciaram o impacto terapêutico positivo do CBD, incluindo a diminuição na frequência de crises convulsivas epléticas e melhora na qualidade de vida. Embora haja efeitos adversos frequentes associados ao uso terapêutico de CBD em portadores de epilepsia, estes geralmente foram de intensidade leve ou moderada, indicando a possibilidade de manejo clínico e a ausência de suspensão do uso por intolerância ou toxicidade não aceitável.

Palavras-chave: Canabidiol, epilepsia, convulsões, tratamento, efeitos colaterais, reações adversas.

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological condition, with seizures being the main symptom in epileptic seizures. Patients being treated with antiepileptic drugs are looking for therapeutic alternatives and cannabis, due to its active compounds, especially Cannabidiol (CBD) and Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), has shown potential in reducing seizures and relieving symptoms associated with epilepsy, as well as improving quality of life. To identify the possible adverse effects of cannabidiol-based drugs used as a therapeutic option in the treatment of patients with epilepsy. This was an integrative review study using the Pubmed/Medline, Virtual Health Library (VHL) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) databases to select studies published in the last 5 years, complete, with free access and in English or Portuguese. The guiding research question was: What are the side effects of using medicinal cannabis-based drugs to treat epilepsy? The terms "cannabidiol", "therapeutics", "epilepsy" and "drug-related side effects and adverse reactions" based on the Health Sciences Descriptors (DeCS), together with the Boolean operator AND were considered in the search strategy and in conducting the study. In the initial search, a total of 32 studies were found, 16, 13 and 3 from the BVS, Pubmed/Medline and LILACS databases respectively. After reading the titles and abstracts, a total of 14 studies were excluded, of which 9 were included in the review. From the analysis of the included studies, the side effects frequently associated with the use of CBD in patients with epilepsy were identified: decreased appetite and drowsiness (n=3), diarrhea (n=3), increased seizures and/or worsening of behavior (n=1), dizziness/vertigo (n=1), vomiting (n=1), depression (n=1), as well as unspecified mild and moderate effects (n=2). Drowsiness and decreased appetite were predominant among the studies analyzed. The results obtained in the review of the studies analyzed showed the positive therapeutic impact of CBD, including a reduction in the frequency of epileptic seizures and an improvement in quality of life. Although there are frequent adverse effects associated with the therapeutic use of CBD in patients with epilepsy, these were generally mild or moderate in intensity, indicating the possibility of clinical management and the absence of discontinuation of use due to intolerance or unacceptable toxicity.

Keywords: Cannabidiol, epilepsy, seizures, treatment, side effects, adverse reactions.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição neurológica que acomete milhões de pessoas em todo o mundo (FARRELLY, A. M., 2021). Como sintoma das crises epiléticas, o mais presente é a

crise convulsiva (FARRELLY, A. M., 2021), muitos pacientes em tratamento com medicamentos antiepilépticos são orientados a buscar alternativas terapêuticas quando os mesmos não são mais eficazes (FARRELLY, A. M., 2021). A cannabis, devido aos seus compostos ativos, como o Canabidiol (CBD) e o Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), demonstrou potencial na redução das convulsões e no alívio de sintomas associados à epilepsia (MILLAR, S. A. *et al.*, 2019).

Tal composto foi implementado como opção médica desde antes de Cristo, e consolidado no tratamento da epilepsia a partir de 1800 (SCHLAG, A. K. *et al.*, 2021). Em 1960 inúmeras pesquisas foram realizadas na Inglaterra, Canadá e Estados Unidos da América, transformando a perspectiva de alguns países que adotaram o uso medicamentoso do Cannabis, antes proibido devido ao seu uso recreativo (SCHLAG, A. K. *et al.*, 2021; MARTINS, D. DO A.; POSSO, I. DE P., 2023). Mesmo assim, determinados locais ainda vetam tal uso por causa do estigma, já que os canabinóides são substratos extraído da maconha (QUEIROGA, A.H.F., 2022).

Por outro lado, a aplicação deste substrato tem se mostrado eficaz para diminuição na incidência de crises convulsivas e melhora da qualidade de vida, tanto em epiléticos quanto em portadores de outras doenças (HAY, L., 2020; KÜHNE, F. *et al.*, 2023; ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020). Além disso, análises científicas em expansão, cooperam para propagação dos benefícios a fim de favorecer a recomendação de fármacos à base de fitocannabinoides (FIANI, B. *et al.*, 2020; HAY, L., 2020; KÜHNE, F. *et al.*, 2023).

Embora haja reconhecimento do uso seguro e eficaz do CBD no tratamento de determinados distúrbios convulsivos, demonstrando ser bem tolerado e relativamente com poucos efeitos adversos graves ainda tem sido necessário uma monitorização cuidadosa por meio de estudos quanto às avaliações dos possíveis efeitos adversos, dados de segurança adicionais, bem como as interações com outros medicamentos para que conclusões não sejam aplicadas de forma ampla na prática clínica (CHESNEY, E. *et al.*, 2020)

Sendo assim, este estudo de revisão integrativa, baseado na literatura disponível, tem como objetivo principal identificar os possíveis efeitos adversos dos medicamentos à base de Canabidiol usados como opção terapêutica no tratamento de pacientes com epilepsia.

2 MÉTODO

Estudo de revisão integrativa, conduzido de acordo com as seguintes etapas: formulação da pergunta de pesquisa juntamente à busca na literatura, classificação dos tipos de estudo, análise crítica, tradução dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Foram selecionadas para a pesquisa três bases de dados de acesso online: Pubmed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Pubmed (*MeSH terms*), BVS (*DeCs terms*) e Lilacs (*DeCs terms*) os seguintes termos foram utilizados: “*cannabidiol*”, “*therapeutics*”, “*epilepsy*” e “*drug-related side effects and adverse reactions*”. O Operador Booleano AND foi utilizado. A estratégia de busca proposta neste estudo foi realizada no dia 17 de agosto de 2023.

Para realizar esta pesquisa, foi elaborada uma pergunta de pesquisa em conformidade com o acrônimo PICOT (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade PICOT.

Pergunta de pesquisa		Quais são os efeitos colaterais do uso de medicamentos a base de cannabis medicinal no tratamento de epilepsia?
P	População ou Problema	Indivíduos com diagnóstico de epilepsia
I	Intervenção ou Exposição	Medicamentos à base de cannabis medicinal
C	Comparação ou Controle	Não há
O	Desfecho	Identificação dos efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos à base de cannabis em pacientes epiléticos e os possíveis benefícios sobrepostos aos riscos do uso.
T	Tipo de estudo	Qualitativo, quantitativo e misto

Fonte: Autores

Todos os estudos identificados por meio da busca inicial nas bases de dados foram arquivados em um banco de dados preparado no *software* Excel (Versão 16.4). Os seguintes critérios de elegibilidade foram adotados: (1) estudos publicados nos últimos 5 anos, completos e de acesso gratuito; (2) estudos sem restrição de idade, sexo biológico e tipos de crises epiléticas; (3) estudos sem restrição do país de origem; (4) estudos no idioma inglês e português; (5) estudos que analisassem as implicações do uso de medicamentos à base de Canabidiol em pacientes portadores de epilepsia; (6) artigos duplicados, literatura cinzenta, séries de casos, estudos de caso, relato de caso, resumos de anais e congressos, artigos de comentários, cartas aos editores e *policy briefs* foram excluídos.

3 RESULTADOS

Conforme o resultado da busca nas bases de dados eletrônicas, foram identificados um total de 32 referências: 16 (BVS), 13 (PUBMED/MEDLINE), 3 (LILACS). Posterior a exclusão de 3 referências duplicadas, foram selecionadas 29 referências para avaliação de

elegibilidade. Após a leitura dos títulos e resumos (n=29), um total de 14 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. O texto completo de 15 artigos foi avaliado quanto a elegibilidade. Ao final de todo o processo foram selecionados para a inclusão nesta revisão 9 artigos, pois na leitura completa desses artigos selecionados, 6 foram excluídos por não responderem diretamente à pergunta de pesquisa.

A população dos estudos incluídos nesta revisão foi de uma faixa etária abrangente, ou seja, da infância até a idade adulta e a maior idade. Do total de estudos selecionados, foram identificados 2 artigos cujo a população era estritamente composta de crianças (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022; ARNOLD, J. C. *et al.*, 2022), enquanto a população adulta foi evidenciada em outros 3 (FARRELLY, A. M.; VLACHOU, S.; GRINTZALIS, K., 2021; KÜHNE, F. *et al.*, 2023; MARCHESE, F. *et al.*, 2020). Foi observado a eficácia do CBD de uso individualizado na maioria dos estudos, e sua indicação como uma opção terapêutica aos portadores de epilepsia (KÜHNE, F. *et al.*, 2023). Por outro lado, o uso de CBD quando combinado com o Clobazam demonstrou resultados insatisfatórios e sem alteração significativa no quadro clínico, denotando assim ser indiferente no tratamento de epilepsia (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022).

Os efeitos terapêuticos associados ao uso de medicamentos à base de CBD em portadores de epilepsia, foram descritos como ação analgésica, anti-convulsionante, ansiolítica, e neuroprotetora (SPEZZIA, S., 2022) Embora o uso tenha sido evidenciado como seguro, os efeitos colaterais identificados foram cansaço, desconforto gastrointestinal de intensidade leve ou moderada e transitória (KÜHNE, F. *et al.*, 2023; MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022).

Dentre os efeitos terapêuticos, notou-se uma maior frequência de estudos evidenciado seu potencial na redução de crises convulsivas (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022; SPEZZIA, S., 2022; MARCHESE, F. *et al.*, 2020; FIANI, B. *et al.*, 2020) de 50% ou mais dos pacientes, enquanto uma porcentagem de 5% ficou livre de convulsões de acordo com os resultados de um dos estudos (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022). Em contrapartida, um estudo demonstrou que do total de 311 pacientes, 18 desistiram do tratamento com CBD pela falta de eficácia ou pelo aumento de episódios convulsivos em alguns casos (KÜHNE, F. *et al.*, 2023).

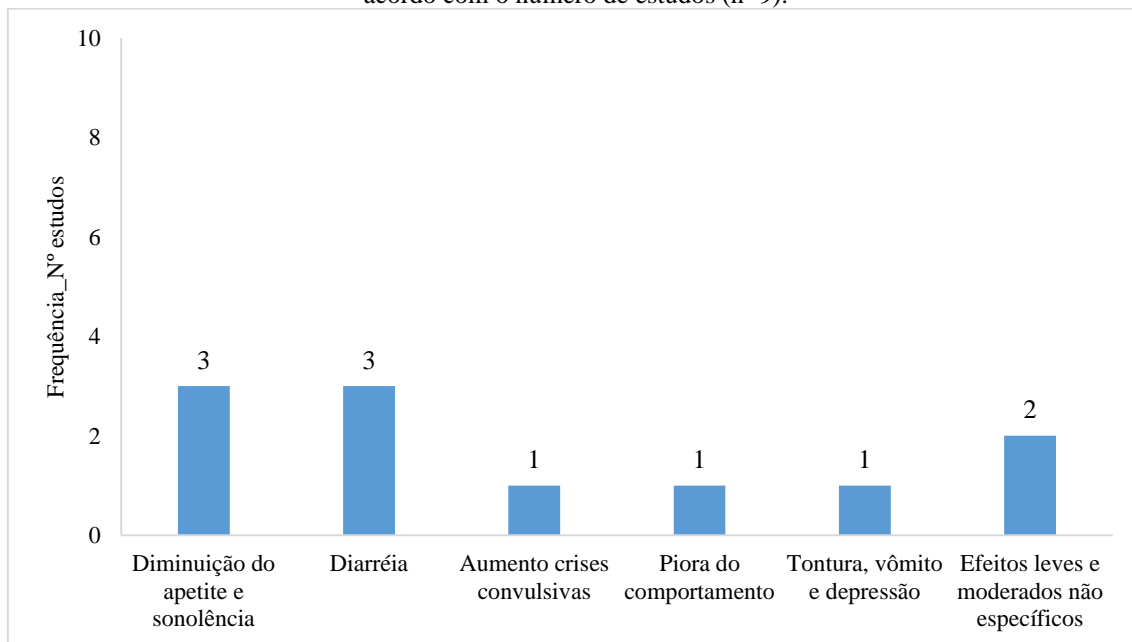
O CBD demonstrou ser uma opção viável contra 2 tipos raros e agressivos de epilepsia pediátrica (Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut). Para essas condições de saúde, o CBD pode reduzir a frequência de convulsões ao passo que implicações contrárias de intensidade leves a moderadas podem ser evidenciadas (FIANI, B. *et al.*, 2020), e decorrem de uma hesitação frente a adesão desses tratamentos, uma vez que ainda há repercussões desconhecidas do uso à longo. Os efeitos adversos mais constantes foram diarreia, diminuição do apetite e sonolência (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022).

Outros eventos adversos secundários ao uso de CBD no tratamento de epilepsia graduados como de intensidade leve e/ou moderado foram registrados, além dos já descritos previamente como predominantes e recorrentes, como por exemplo, tontura, vômito, depressão, vertigem e fadiga (ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020; SPEZZIA, S., 2022). Um estudo analisou o uso de CBD à longo prazo, e evidenciou falta de eficácia, aumento da frequência de crises convulsivas, bem como, piora comportamental, sedação e casos raros de acometimento hepático, resultando em 25% do total de 108, de tratamentos suspensos (KÜHNE, F. et al., 2023).

Além disso, para um estudo os resultados quanto ao uso de CBD foi positivo para outras doenças, que não a epilepsia, como por exemplo, esclerose múltipla e espasticidade muscular, transtornos relacionados à ansiedade, Parkinson e dores crônicas (FIANI, B. *et al.*, 2020).

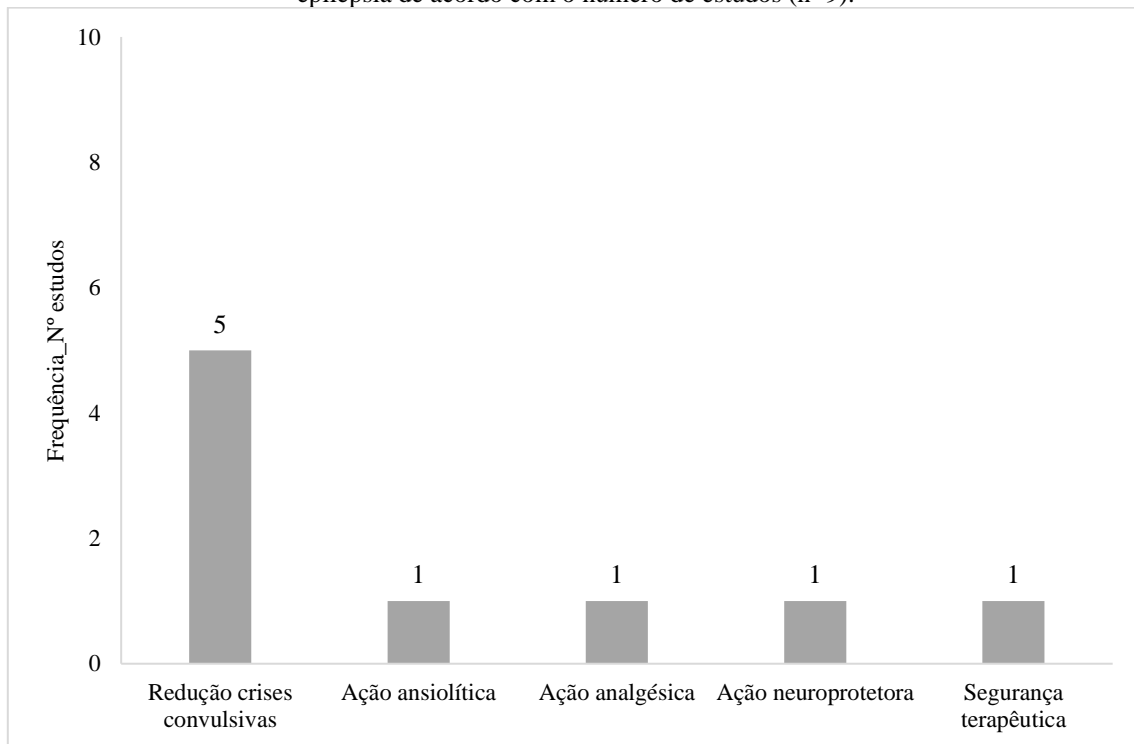
A Figura 1 e 2 ilustra a frequência dos principais efeitos colaterais associados ao uso de CBD no tratamento de epilepsia, e os efeitos terapêuticos do mesmo.

Figura 1. Frequência dos tipos de efeitos adversos associados uso de Canabidiol no tratamento de epilepsia de acordo com o número de estudos (n=9).



Fonte: Autores, 2023.

Figura 2. Frequência dos tipos de efeitos terapêuticos relacionados ao uso de Canabidiol no tratamento de epilepsia de acordo com o número de estudos (n=9).



Fonte: Autores, 2023.

4 DISCUSSÃO

Este estudo de revisão integrativa identificou baseado na síntese dos estudos incluídos os efeitos colaterais frequentemente associados ao uso de CBD em pacientes com epilepsia, sendo estes, a diminuição do apetite e sonolência, diarreia, aumento de crises convulsivas e/ou piora de comportamento, tontura/vertigem, vômito, depressão, além de efeitos leves e moderados não especificados. A sonolência e a diminuição de apetite foram predominantes entre os estudos analisados. Em complementos, os estudos de um modo geral reforçam que as consequências prováveis dos efeitos colaterais devem ser levadas em consideração, pois caso haja agravamento ou persistência de alguns sintomas, como por exemplo, episódios de diarreia e perda de apetite associadas, frequentemente acarretam em outros acometimentos como desidratação e fraqueza, portanto, necessita-se de uma avaliação contínua, periódica e atenta dos pacientes.

Primeiramente, grande parte dos estudos constatam que a maioria dos efeitos adversos ocorreram no início da terapia com medicamentos à base da canabidiol. Relatos mostram que a diarreia foi o sintoma mais frequente em portadores de epilepsia do tipo SD do que do tipo SLG. Tal disparidade pode ser explicada levando em consideração alguns fatores como: idade, diferenças nos fármacos de base e até uma especificidade da doença para o medicamento

(ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020; MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022). Já a sonolência se apresentou, majoritariamente, como produto da reação medicamentosa entre o clobazam, ácido valpróico e o CBD (MARCHESE, F. *et al.*, 2020) Sendo assim, a literatura recente expõe a hipótese de que grande parte dos efeitos adversos se deve às possíveis implicações que arranjos medicamentosos podem causar em pacientes epiléticos submetidos a terapêuticas utilizando CBD e/ou THC (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022).

Em contrapartida, ocorrências graves tal qual diarreia grave, perda de peso significativa, e *status epilepticus* (Estado do mal epilético), que se manifesta como crise prolongada de epilepsia ou múltiplas crises sequenciais sem retorno basal entre elas, (PINTO, L. F.; OLIVEIRA, J. P. S. DE; MIDON, A. M., 2022) demonstraram preocupação (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022; ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020). Apesar de tais eventos adversos graves serem frequentemente associados a combinação tóxica não controlada do uso de clobazam e valproato de sódio (medicamentos anti-convulsivantes), há suspeita de que esses eventos estejam de fato relacionados à utilização do CBD (ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020), validando a necessidade de uma maior investigação.

Além disso, no geral, os efeitos adversos também podem se relacionar a quantidade de altas de doses do CBD. Isso foi sistematicamente encontrado em ensaios clínicos explorando a tolerabilidade de diferentes concentrações de CBD (ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020). Nesse contexto, se apresentaram em alguns casos, efeitos secundários marcados como leves e/ou moderados e transitórios, porém não foram mais especificados já que se mostraram bem tolerados (MOREIRA, G. A. *et al.*, 2022). Logo, mesmo causando incômodo não houve casos de abandono ao tratamento por tal motivo (FIANI, B. *et al.*; ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A., 2020).

Este estudo de revisão integrativa possui algumas limitações. Primeiro, o número de bases de dados selecionadas para busca bibliográfica. Segundo, a seleção dos estudos quanto ao idioma e o período de seleção (últimos 5 anos), no entanto, o idioma inglês possibilita acesso às principais bases de dados eletrônicas, e o tema central deste estudo teve um crescimento notório no número de estudos publicados nos anos recentes.

5 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados demonstraram efeitos terapêuticos positivos, entre outras melhorias, a redução na frequência de crises convulsivas, possibilitando melhor qualidade de vida. Quanto aos efeitos adversos, embora frequentemente presentes, estes foram de intensidade leve ou moderado, sugerindo um possível manejo e ausência de suspensão do

CBD por intolerância ou toxicidade não tolerável. Sendo assim, o CBS uma indicação possivelmente benéfica aos pacientes a critério médico. Dado a rejeição de tratamentos que indicam o uso de CBD em razão do estigma associado à origem medicamentosa, por ser extraído da Cannabis ativa, muito usada para fins recreativos, faz-se necessário mais estudos para uma melhor associação entre riscos e benefícios.

REFERÊNCIAS

- ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A. **Adverse effects of cannabinoids**. PubMed, v. 22, n. S1, p. 29–32, 1 jan. 2020.
- ARNOLD, J. C. *et al.* **The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence**. Clinical and Translational Science, v. 16, n. 1, 19 out. 2022.
- CHESNEY, E. *et al.* **Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**. Neuropsychopharmacology, v. 45, n. 11, p. 1799–1806, 8 abr. 2020.
- FARRELLY, A. M.; VLACHOU, S.; GRINTZALIS, K. **Efficacy of Phytocannabinoids in Epilepsy Treatment: Novel Approaches and Recent Advances**. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 18, n. 8, p. 3993, 10 abr. 2021.
- FIANI, B. *et al.* **Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders**. Neurological Sciences, v. 41, n. 11, p. 3085–3098, 16 jun. 2020.
- HAY, L. **Understanding the basics of cannabidiol from cannabis to apply to therapeutics in epilepsy**. South African Medical Journal, v. 110, n. 2, p. 102, 29 jan. 2020.
- KÜHNE, F. *et al.* **Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study**. Epilepsia Open, 6 fev. 2023.
- MARCHESE, F. *et al.* **An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant Epilepsy**. Cannabis and Cannabinoid Research, 21 jul. 2020.
- MARTINS, D. DO A.; POSSO, I. DE P. **Current legislation on medical cannabis. History, movements, trends and counter-tendencies, in the Brazilian territory**. BrJP, 3 jul. 2023.
- MILLAR, S. A. *et al.* **A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations**. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 85, n. 9, p. 1888–1900, 1 set. 2019.
- MOREIRA, G. A. *et al.* **Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature**. Revista Paulista de Pediatria, v. 41, 6 jul. 2022.
- PINTO, L. F.; OLIVEIRA, J. P. S. DE; MIDON, A. M. **Status epilepticus: review on diagnosis, monitoring and treatment**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 80, n. 5 suppl 1, p. 193–203, maio 2022.
- QUEIROGA, A.H.F. **Medicinal use of Cannabis: concepts and preconceptions in society**. Natal – UFRN, 2022.
- SCHLAG, A. K. *et al.* **Current controversies in medical cannabis: Recent developments in human clinical applications and potential therapeutics**. Neuropharmacology, v. 191, p. 108586, jun. 2021.
- SPEZZIA, S. **O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças**. Revista de Ciências Médicas, v. 31, 3 out. 2022.