

Uso terapêutico do CBD na epilepsia: uma revisão integrativa

Therapeutic use of CBD in epilepsy: an integrative review

Uso terapêutico del CBD en la epilepsia: una revisión integral

DOI:10.34119/bjhrv7n3-120

Submitted: April 15th, 2024

Approved: May 03rd, 2024

Mainara Cerqueira

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Salvador (UNIFACS)

Endereço: Santa Mônica, Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: cerqueira201@hotmail.com

Luciana Kellen de Oliveira Freitas

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Salvador (UNIFACS)

Endereço: Santa Mônica, Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: lucianakellenoliveirafreitas@gmail.com

Michelle de Freitas Bispo Almeida

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Salvador (UNIFACS)

Endereço: Santa Mônica, Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: michellyfreitas600@gmail.com

Larissa Fonseca Oliveira Hespanhol

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Salvador (UNIFACS)

Endereço: Santa Mônica, Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: larissaohespanhol@gmail.com

Daniela Barbosa Brito dos Santos

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Salvador (UNIFACS)

Endereço: Santa Mônica, Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: danybbrito80@gmail.com

Eliana Leal Capistrano

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Salvador (UNIFACS)

Endereço: Santa Mônica, Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: elianalealfoa@hotmail.com

RESUMO

A utilização medicinal da cannabis remonta a milênios, embora somente recentemente tenham surgido estudos explorando suas propriedades medicinais. O objetivo deste estudo consiste em descrever a eficácia terapêutica do canabidiol (CBD), no tratamento de crises epiléticas, seja como monoterapia ou em conjunto com outros tratamentos. Por meio de uma revisão de cunho integrativo com abordagem qualitativa, quantitativa e descritiva. Foram realizadas buscas nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine* (PubMed) onde as consultas foram realizadas durante o primeiro semestre de 2024, nos meses de janeiro a junho. e os artigos foram selecionados independentemente por: temática central, levantamento bibliográfico com referência às publicações do recorde temporal, na língua portuguesa e inglesa. Foram incluídos 8 artigos, 4 são estudos experimentais, 3 ensaios clínicos duplo-cego randomizados e 1 ensaio clínico randomizado. Todos os estudos demonstraram melhora na frequência das crises após uso do CBD. Os efeitos adversos mais encontrados foram diarreia, sonolência, fadiga, distúrbios gastrointestinais, hiporexia, diarreia e irritabilidade. Diante desse cenário, os estudos evidenciaram que o uso do CBD se revelou uma opção promissora para aliviar os sintomas clínicos, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição médica.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, canabidiol, epilepsia, crises epiléticas.

ABSTRACT

The medicinal use of cannabis dates back millennia, although studies exploring its medicinal properties have only recently emerged. The objective of this study is to describe the therapeutic efficacy of cannabidiol (CBD) in the treatment of epileptic seizures, either as monotherapy or in conjunction with other treatments. Through an integrative review with a qualitative, quantitative and descriptive approach. Searches were carried out in the Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and National Library of Medicine (PubMed) databases, where consultations were carried out during the first half of 2024, from January to June. and the articles were independently selected by: central theme, bibliographical survey with reference to the publications of the time record, in Portuguese and English. 8 articles were included, 4 are experimental studies, 3 double-blind randomized clinical trials and 1 randomized clinical trial. All studies demonstrated an improvement in seizure frequency after using CBD. The most common adverse effects were diarrhea, drowsiness, fatigue, gastrointestinal disorders, hyporexia, diarrhea and irritability. Given this scenario, studies have shown that the use of CBD has proven to be a promising option for alleviating clinical symptoms, providing a significant improvement in the quality of life of patients affected by this medical condition.

Keywords: *Cannabis sativa*, cannabidiol, epilepsy, epileptic seizures.

RESUMEN

El uso medicinal del cannabis se remonta a milenios, aunque los estudios que exploran sus propiedades medicinales han surgido recientemente. El objetivo de este estudio es describir la eficacia terapéutica del canabidiol (CBD) en el tratamiento de las crisis epiléticas, ya sea en monoterapia o en combinación con otros tratamientos. A través de una revisión integradora con enfoque cualitativo, cuantitativo y descriptivo. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos de la Biblioteca Electrónica Científica en Línea (SCIELO) y la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), donde se realizaron consultas durante el primer semestre de 2024, de enero a junio. y los artículos fueron seleccionados independientemente por: tema central, encuesta bibliográfica con referencia a las publicaciones del registro de tiempo, en portugués e inglés. Se incluyeron 8 artículos, 4 son estudios experimentales, 3 ensayos clínicos aleatorizados doble

ciego y 1 ensayo clínico aleatorizado. Todos los estudios demostraron una mejora en la frecuencia de las convulsiones después de usar CBD. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, somnolencia, fatiga, trastornos gastrointestinales, hiporexia, diarrea e irritabilidad. Ante este escenario, los estudios han demostrado que el uso de CBD ha demostrado ser una opción prometedora para aliviar los síntomas clínicos, proporcionando una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición médica.

Palabras clave: *Cannabis sativa*, cannabidiol, epilepsia, crisis epilépticas.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica, tipicamente progressiva, que provoca mudanças cognitivas conforme a frequência e a gravidade das crises convulsivas, denominadas de eventos críticos. Contudo, quanto mais frequentes e intensas forem as convulsões, mais grave será o prognóstico para o paciente (Santos *et al.*, 2019). Essa condição impacta crianças e idosos, especialmente em regiões subdesenvolvidas. Além de sintomas físicos, ela também pode influenciar negativamente o bem-estar psicológico dos indivíduos. A epilepsia é definida por duas ou mais crises não provocadas que ocorrem num intervalo inferior a 24 horas (Doyle *et al.*, 2019).

Ainda assim, conforme mencionado por Devinsky e colaboradores (2017), a epilepsia não tem uma causa específica, mas é o resultado de anormalidades nas funções cerebrais, que podem ser desencadeadas por várias síndromes e processos patológicos distintos. Quando não tratada, pode ter consequências fatais, ressaltando a necessidade do diagnóstico precoce para identificar a origem das crises e recomendar o tratamento adequado para cada variante da epilepsia.

As condições neurológicas, como o acidente vascular encefálico, epilepsia, doença de Parkinson e doença de Alzheimer, são alvos de terapias complexas que envolvem o uso de medicamentos com vários efeitos adversos. Assim, a indústria farmacêutica está continuamente buscando novas substâncias e medicamentos mais eficazes e menos prejudiciais ao organismo dos pacientes (Santos *et al.*, 2019).

Neste contexto, a comunidade científica está redirecionando seu foco para a pesquisa de plantas com comprovados efeitos farmacológicos, as quais anteriormente estavam marginalizadas das investigações centrais. Um exemplo notável é a *Cannabis sativa* (*C. sativa*). Estudos tanto observacionais quanto intervencionais têm demonstrado que o CBD, um composto extraído da *C. sativa*, reduz significativamente a incidência de convulsões e melhora

a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia, proporcionando um sono mais profundo e eficaz, sem efeitos adversos significativos (Brucki *et al.*, 2015).

O CBD é um dos principais compostos encontrados na planta *C. sativa*, também conhecida como maconha ou marijuana. Diferentemente de outros componentes, o CBD não causa os efeitos psicoativos associados ao uso recreativo da planta. Estudos indicam que o CBD possui propriedades neuroprotetoras, analgésicas, anti-inflamatórias, antineoplásicas, quimiopreventivas e imunomodulatórias (CAMPOS *et al.*, 2016). Sendo assim, em 3 de dezembro de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a regulamentação de produtos à base de maconha no Brasil. Sob essa regulamentação (Regime Diferenciado de Contratações Públicas (RDC) nº 335/2020), a Anvisa pode autorizar a importação de produtos derivados de *Cannabis* para tratamentos de saúde. No entanto, o cultivo da planta ainda não é permitido no Brasil (ANVISA, 2020).

Dado o potencial de melhoria do estado clínico de pacientes diagnosticados com epilepsia através da administração de CBD, e considerando a aprovação desta substância para uso terapêutico no Brasil. O presente artigo contém como objeto descrever, por meio de uma revisão integrativa, a eficácia terapêutica do CBD, no tratamento de crises epiléticas, seja como monoterapia ou em conjunto com outros tratamentos.

2 METODOLOGIA

A estratégia adotada trata-se de uma revisão de cunho integrativo com abordagem qualitativa, quantitativa e descritiva a fim de expandir o entendimento sobre a temática central. Para o levantamento de dados, foram optados, preferencialmente, por publicações confiáveis de pesquisa de campo e artigos científicos.

Para a busca de dados da literatura primária foram selecionados, nos idiomas português e inglês, os seguintes descritores: Canabidiol (Cannabidiol), Tratamento (Treatment), Epilepsia (Epilepsy) e CBD (CBD) de acordo com a disponibilidade de vocábulos indicados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECS), com os operadores booleanos AND/OR. Foram utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine* (PubMed) onde as consultas foram realizadas durante o primeiro semestre de 2024, nos meses de janeiro a junho.

Como norma de inclusão, foram escolhidos artigos relacionados à temática central, levantamento bibliográfico com referência às publicações do recorde temporal, janeiro de 2014 a dezembro de 2023, na língua portuguesa e inglesa. Além disso, foram selecionados os estudos

de maior relevância e valor informativo através do resumo/abstract para o objetivo proposto e que estivessem disponíveis na íntegra.

Como método de exclusão, foram desconsiderados os artigos que não tiveram relação com o tema abordado, que não foram publicados nas referidas bases de dados, publicações fora do período de coleta delimitado e estudos que não atendem ao objetivo proposto.

Como critérios de seleção, na integralidade dos conteúdos expostos nos artigos selecionados a partir dos resumos/abstracts foram feitas as leituras, verificando-se a relevância dos mesmos como um todo para a proposta central. Logo após, a ilustração dos dados e por fim a interpretação e explanação dos achados no tópico dito como resultados e discussão. Para melhor contemplação dos artigos selecionados, foram categorizados em um quadro sinóptico tendo as ideias relevantes diluídas nele.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Examinadas as fontes de busca indexados nos sistemas, foram encontradas 167 referências, das quais totalizaram 74 após remoção dos materiais de assinatura privada e duplicidades detectando-as na demanda inicial, sendo direcionados 29 para leitura e fichamento final. Após esta etapa, apenas 8 estudos atenderam aos critérios estipulados, sendo o período de 2016 e 2018 concentrado com maior número de publicações, referindo-se a 2 itens cada ano. E os anos de 2015, 2017, 2020 e 2021, respectivamente, 1 elemento.

Quadro 1. Principais estudos datados nos anos de 2015 a 2021 sobre o uso do CBD na epilepsia.

TÍTULO	ANO	REFERÊNCIA AUTORAL	RESULTADOS OBTIDOS	CATEGORIA DE ESTUDO	BASE DE DADOS
Interações medicamentosas e farmacodinâmica de clobazam concomitante e canabidiol ou estiripentol em crises refratárias	2015	GEFFREY, A. L. et al.	Nove dos 13 indivíduos tiveram uma redução >50% nas convulsões, correspondendo a uma taxa de resposta de 70%.	Estudo experimental	<i>Scientific Electronic Library Online (SCIELO)</i>
Cannabis medicinal enriquecida com CBD para epilepsia pediátrica intratável: A atual experiência israelense	2016	TZADOK, M. et al.	O tratamento com CBD demonstrou eficácia no controle da epilepsia refratária, tendo uma redução na frequência das crises de 89%.	Estudo experimental	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>
Canabidiol como novo tratamento para epilepsia resistente a medicamentos no	2016	HESS, E. J. et al.	A alteração percentual média na frequência total de crises semanais foi de	Estudo experimental	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>

complexo da esclerose tuberosa			48,8% após três meses de tratamento. Entre os pacientes que também estavam tomando clobazam, a taxa de resposta foi de 58,3%, em comparação com 33,3% entre aqueles que não estavam utilizando o medicamento.		
Tratamento com canabidiol para convulsões refratárias na síndrome de Sturge-Weber	2017	KAPLAN, E. H. et al.	Dos 5 pacientes incluídos no estudo, 3 (60%) apresentaram uma redução de 50% na frequência das crises durante o período de tratamento de 14 semanas. Os outros 2 pacientes optaram por sair do estudo devido à falta de eficácia.	Estudo experimental	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>
Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet	2017	MILLER, I. et al.	Redução percentual na frequência de convulsões de 45,7% no grupo que recebeu CBD 20 mg/kg/dia e 26,9% no grupo placebo.	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>
Efeito do canabidiol nas crises convulsivas na síndrome de Lennox-Gastaut	2018	DEVINSKY, O. et al.	Redução percentual na frequência de convulsões foi de 41,9% no grupo que recebeu CBD na dose de 20 mg/kg/dia e 17,2% no grupo placebo.	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>
Canabidiol em pacientes com convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	2018	THIELE, E. A. et al.	Redução percentual na frequência de convulsões de 43,9% no grupo que recebeu CBD e 21,8% no grupo placebo.	Ensaio clínico duplo-cego randomizado	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>
Canabidiol em conjunto com clobazam: análise de quatro ensaios clínicos randomizados	2021	GUNNING, B. et al.	O CBD demonstrou eficácia anticonvulsivante em outros desfechos em comparação com o placebo, incluindo taxa de resposta $\geq 50\%$, frequência total de convulsões, número de dias sem convulsões e	Ensaio clínico randomizado	<i>National Library of Medicine (PubMed)</i>

			pontuações de impressão global de mudança do sujeito/cuidador.		
--	--	--	--	--	--

Fonte: Autoria própria, 2024.

A epilepsia é um dos distúrbios cerebrais crônicos mais frequentemente diagnosticados em crianças e adultos, afetando aproximadamente 65 milhões de pessoas em todo o mundo (ROGAWSKI, 2020). É sabido que a *C. sativa* possui uma variedade de substâncias com propriedades farmacológicas significativas, sendo o CBD uma das mais destacadas. Estudos têm mostrado sua eficácia na redução da frequência e intensidade das convulsões, além de seu potencial terapêutico no tratamento de várias doenças, incluindo a epilepsia (Gontijo *et al.*, 2016).

Em um estudo realizado por Geffrey e colaboradores (2015), foram incluídos treze pacientes com epilepsia refratária que estavam tomando clonazepam (CLB) e CBD concomitantemente sob a Investigational New Drug (IND) 119876. Dados demográficos, como idade, sexo, etiologia das convulsões e outros medicamentos antiepilépticos (DAEs) em uso, foram coletados para cada participante. Observamos níveis elevados de CLB e seu metabólito ativo, n-desmetilclonazepam (nCLB), nesses pacientes. Em um período de 4 semanas, observamos um aumento médio de $60 \pm 80\%$ nos níveis de CLB (IC 95% [-2–91%]) e um aumento médio de $500 \pm 300\%$ nos níveis de nCLB (IC 95% [+90–610%]). Nove dos 13 pacientes experimentaram uma redução de mais de 50% nas convulsões, resultando em uma taxa de resposta de 70%. Notavelmente, esse efeito foi observado mesmo com a redução das doses de CLB em 10 (77%) dos 13 pacientes ao longo do tratamento com CBD. Embora 10 (77%) dos 13 pacientes tenham relatado efeitos colaterais, esses foram aliviados com a redução da dose de CLB.

O estudo com CBD teve um impacto significativo na redução da carga de convulsões. Tendo como resultado, 89% das crianças experimentou uma diminuição na frequência das crises, 18% relataram uma redução de 75-100%, 34% observaram uma redução de 50-75%, 12% tiveram uma diminuição de 25-50%, e 26% viram uma redução inferior a 25%. Entretanto, 7% dos pacientes relataram um aumento nas convulsões, levando à interrupção do uso de CBD. Além disso, houve melhorias notáveis no sono, comportamento, habilidades motoras, comunicação, alerta e linguagem. Tendo como reações adversas irritabilidade, distúrbios gastrointestinais, sonolência e fadiga, resultando na descontinuação do uso de cannabis em 5 pacientes.

Hess e colaboradores (2016), investigaram pacientes com epilepsia refratária e esclerose tuberosa. Após 90 dias de tratamento com CBD, observou-se uma taxa de resposta de 50%, com uma média de redução na frequência de crises de 48,8%. Além disso, relatos dos pais indicaram melhorias cognitivas e comportamentais durante o tratamento. Em 85,7% dos casos com atrasos globais de desenvolvimento, foram relatados ganhos cognitivos, enquanto melhorias comportamentais foram observadas em 66,7% dos casos com problemas comportamentais.

Kaplan *et al.* (2017), abordaram sobre pacientes com Síndrome de Sturge-Weber, embora apenas 5 indivíduos tenham sido incluídos na pesquisa. O acompanhamento foi realizado por aproximadamente 14 semanas, com um participante saindo do estudo devido à falta de resposta, enquanto os outros quatro permaneceram por mais de 60 semanas. Os resultados não oferecem evidências suficientes para conclusões definitivas sobre a eficácia neste grupo de pacientes, devido ao tamanho reduzido da amostra. No entanto, sugerem que o CBD é bem tolerado por esses pacientes.

Em um ensaio clínico duplo-cego conduzido em 30 clínicas nos Estados Unidos envolveu 255 pacientes, com idades entre 2 e 55 anos, diagnosticados com síndrome de Lennox Gastaut e que apresentavam crises epilépticas frequentes durante o período de estudo. Os participantes foram randomizados em dois grupos: um grupo recebeu placebo e o outro grupo recebeu uma dose de 20mg/kg ou 10mg/kg de canabidiol por 14 semanas. Durante o período de tratamento, observou-se uma redução percentual mediana da linha de base na frequência de convulsões de 41,9% no grupo que recebeu 20 mg de CBD, 37,2% no grupo que recebeu 10 mg de CBD e 17,2% no grupo do placebo. Entretanto, eventos adversos como hipersonia, diarreia e anorexia foram observados, principalmente no grupo que recebeu a dose de 20mg. Nas análises realizadas em amostras pediátricas, foi constatada uma redução significativa das crises epilépticas em comparação com o grupo placebo (Devinsky *et al.*, 2018).

De maneira semelhante, Thiele e colaboradores (2018) recrutaram 171 pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, com idades entre 2 e 55 anos, que não apresentaram resposta ao tratamento com pelo menos dois medicamentos antiepilépticos, para um ensaio clínico randomizado. Esses pacientes foram designados para receber CDB (20 mg/kg/dia) ou placebo, além da terapia padrão, durante um período de 14 semanas. A redução percentual mediana na frequência mensal de crises convulsivas desde o início do estudo foi de 43,9% no grupo que recebeu CDB e 21,8% no grupo do placebo. Eventos adversos foram relatados em 74 (86%) dos 86 pacientes no grupo do canabidiol e 59 (69%) dos 85 pacientes no grupo do placebo, com a maioria deles sendo de gravidade leve ou moderada.

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, uma coorte de 199 pacientes diagnosticados com Síndrome de Dravet foi recrutada para investigar os efeitos terapêuticos do CBD administrado por via oral em doses de 10 ou 20 mg/kg ao longo de um período de 14 semanas. O estudo teve como objetivo principal avaliar a variação na frequência basal de crises convulsivas durante o período de intervenção, visando uma redução de pelo menos 50%. Os resultados revelaram uma redução percentual mediana na frequência de crises convulsivas de 48,7% para o grupo tratado com 10 mg de CBD, 45,7% para aqueles que receberam 20 mg de CBD, em comparação com 26,9% observados no grupo controle, que recebeu placebo. Eventos adversos comumente relatados incluíram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, piroxia e fadiga (Miller *et al.*, 2017).

Por fim, o estudo realizado por Gunning e colaboradores (2021), baseou-se na administração de uma solução oral altamente purificada de CBD, derivada de plantas (Epidiolex® nos Estados Unidos; Epidyolex® na Europa) nos participantes, em doses de 10 ou 20 mg/kg/dia, ou placebo, administrados por 14 semanas. Uma análise de subgrupo foi conduzida para pacientes que estavam usando clobazam, além de uma meta-análise por síndrome. O principal objetivo do estudo foi avaliar a redução percentual no tipo de crise primária ao longo do período de tratamento. Foram analisados 396 pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), dos quais 49% estavam usando clobazam, e 318 pacientes com Síndrome de Dravet (SD), com 64% em uso de clobazam. O tratamento com CBD resultou em uma redução na frequência de crises primárias em comparação com o placebo na população geral (taxa de tratamento [intervalo de confiança de 95%]: SLG, 0,70 [0,62-0,80]; SD, 0,71 [0,60-0,83]) e entre os pacientes que estavam tomando clobazam (SLG, 0,56 [0,47-0,67]). Além disso, a eficácia anticonvulsivante do CBD foi evidenciada em outros desfechos em comparação com o placebo, incluindo taxa de resposta $\geq 50\%$, frequência total de convulsões, número de dias sem convulsões e avaliações de mudança global de impressão feitas pelos sujeitos/cuidadores, tanto na população geral quanto nos pacientes que estavam usando clobazam. Houve um aumento nas incidências de sonolência e sedação entre os pacientes que estavam em tratamento com CBD e clobazam. A maioria dos casos de elevação das transaminases ocorreu em pacientes que estavam usando valproato concomitantemente e, em menor grau, clobazam (Gunning *et al.*, 2021).

Com base nos estudos analisados, evidências apontam para uma melhoria na estabilidade do quadro clínico dos pacientes, bem como uma redução significativa na frequência e intensidade das crises convulsivas. Embora os estudos tenham relatado uma alta incidência de efeitos colaterais, o CBD demonstra um perfil de tolerância e segurança favorável,

principalmente devido à predominância de efeitos adversos leves ou moderados e transitórios associados ao medicamento. No entanto, apesar dos benefícios observados nos estudos mencionados e do crescente interesse da comunidade científica na *C. sativa*, uma análise mais detalhada do composto é necessária para que sua eficácia a longo prazo seja clinicamente comprovada.

4 CONCLUSÃO

Diante desse cenário, as pesquisas revisadas nesta análise destacaram o potencial terapêutico do CBD, especialmente no tratamento de condições como a epilepsia. Os estudos evidenciaram que o uso do CBD se revelou uma opção promissora para aliviar os sintomas clínicos, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição médica.

Além disso, as investigações sobre o potencial terapêutico do CBD no manejo das epilepsias coexistentes evidenciam sua aplicabilidade clínica favorável. Esses estudos têm influenciado as agências reguladoras de medicamentos no Brasil e em todo o mundo a estabelecer regulamentações para o uso terapêutico dessa substância. Isso é especialmente relevante para aqueles pacientes que não respondem aos tratamentos clínicos e medicamentosos convencionais.

Neste contexto, o CBD, um dos principais componentes da planta *C. sativa*, destaca-se por sua relevância no tratamento da epilepsia, tanto no controle das crises epiléticas quanto no desenvolvimento de terapias que possam complementar ou até mesmo substituir procedimentos cirúrgicos invasivos. No entanto, ainda existem lacunas importantes em relação ao CBD, como o número reduzido de pacientes nas pesquisas clínicas, além do baixo investimento e aprofundamento que demandam uma compreensão mais aprofundada para sua adoção definitiva como opção terapêutica. Essa necessidade de entendimento é ainda mais crucial em um cenário global onde a pesquisa sobre o CBD é relativamente limitada em comparação com outras substâncias medicamentosas mais recentemente descobertas, devido, em parte, à resistência social associada ao estigma da *Cannabis*.

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientações sobre importação de produtos derivados de cannabis. Brasília. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-cannabidiol>

ANVISA - 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. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>

BRUCKI, S. M. D., *et al.* Canabinoides e seu uso em neurologia. **Arquivos Neuropsiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.

CAMPOS, A.; FOGAÇA, M.; SONEGO, A. *et al.* Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 119-127, 2016.

DEVINSKY, O., *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. **New England Journal of Medicine**, 2017.

DEVINSKY, O. *et al.* Efeito do canabidiol nas convulsões por quedas na síndrome de Lennox-Gastaut. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, p. 1888-1897, 2018.

DOYLE, Alexander Doyle, *et al.* Cannabis and Epilepsy. **Journal of Dual Diagnosis**, v. 16, n. 1, p. 75-82, 2019.

GEFFREY, A. L. *et al.* Interação medicamentosa entre clobazam e canabidiol em crianças com epilepsia refratária. **Epilepsia**, v. 56, n. 8, p. 1246-1251, 2015.

GONTIJO, E. C. *et al.* Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Refacer**, v. 5, n. 1, 2016.

GUNNING, B. *et al.* Canabidiol em conjunto com clobazam: análise de quatro ensaios clínicos randomizados. **Acta Neurol Scand**, v. 143, p. 154-163, 2021.

HESS, E. J. *et al.* Canabidiol como novo tratamento para epilepsia resistente a medicamentos no complexo da esclerose tuberosa. **Epilepsia**, v. 57, p. 1617-1624, 2016.

KAPLAN, E. H. *et al.* Tratamento com canabidiol para convulsões refratárias na síndrome de Sturge-Weber. **Pediatr Neurol**, v. 71, p. 18-23, 2017.

MILLER, I. *et al.* Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet. **The New England Journal of Medicine**, v. 25, p. 2011-2020, 2017.

ROGAWSKI, M. A. Eficácia reduzida e risco de agravamento de convulsões quando o canabidiol é usado sem clobazam. **Epilepsy & Behavior**, v. 103, 2020.

SANTOS, A. B. *et al.* Eficácia do Canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n.1, p. 30-34, 2019.

THIELE, E. A. *et al.* Canabidiol em pacientes com convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **TheLancet**, v. 17, p. 1085-1096, 2018.

TZADOK, M. *et al.* B. Cannabis medicinal enriquecida com CBD para epilepsia pediátrica intratável: A atual experiência israelense. **Seizure - European Journal of Epilepsy**, v. 35, p. 41-44, 2016.