



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

Olival dos Santos Neto

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE EPILEPSIAS
REFRATÁRIAS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
CONVENCIONAL: UM NOVO HORIZONTE**

**ALTAMIRA - PA
2023**

Olival dos Santos Neto

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE EPILEPSIAS
REFRATÁRIAS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
CONVENCIONAL: UM NOVO HORIZONTE**

Monografia apresentada a Universidade Federal do Pará (UFPA), requisito parcial para aprovação da disciplina Desenvolvimento de Projeto de Pesquisa.

Orientador(a): Prof. Ciro Francisco Moura de Assis Neto

**ALTAMIRA - PA
2023**



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

S237u Santos, Olival dos Santos Neto.
O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE
EPILEPSIAS REFROTÁRIAS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL: UM NOVO
HORIZONTE / Olival dos Santos Neto Santos. — 2023.
29 f.

Orientador(a): Prof. Me. Ciro Francisco Moura de Assis
Neto Moura
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Pará, Campus Universitário de
Altamira, Faculdade de Medicina, Altamira, 2023.

1. Canabinoides. I. Título.

CDD 001

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, presente nas horas de angústia e aflição. A minha família, especialmente a minha mãe que sempre foi uma pessoa que nunca desistiu dos meus sonhos e sempre me proporcionou acreditar neles.

A minha namorada, que é uma pessoa essencial em minha vida, que sempre esteve me apoiando nos momentos que mais precisei estando longe de minha família.

Aos meus professores que estavam comigo dentro da faculdade, compartilhando conhecimento e proporcionando momentos lúdicos dentro da sala de aula. E aos meus amigos, que sempre serão uma família para mim, pois tiveram grande importância no processo de acomodação dentro da cidade de Altamira.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu bom Deus, que esteve comigo em todos os momentos que mais precisei em toda a minha vida e durante esses anos de graduação, que sempre me abraçou e acolheu nos momentos que mais precisei, que ouviu o meu grito de socorro nos momentos de angústia e de aflição. A minha família, que sempre será a minha base nesse mundo material, e principalmente a minha amada mãe, que sem dúvidas foi a pessoa que mais me apoiou durante esses anos, que sempre me abraçou e enxugou minhas lágrimas quando esse sonho de ser médico parecia estar muito longe e esteve compartilhando comigo os momentos de felicidade.

Agradeço aos professores da Universidade Federal do Pará (UFPA) pelo grande aprendizado ao longo desses anos, que foram de suma importância para o meu crescimento intelectual, ao meu orientador, professor Ciro Francisco, que sanou minhas dúvidas sempre que precisei e a todos os profissionais da área da saúde que contribuíram com a minha construção do conhecimento nesses anos.

Por fim, agradecer a todos os meus amigos e laços de amizade construídos ao longo desses anos, que de certa forma, foram importantes para mim, pois sozinho seria apenas um tijolinho, mas com todos que me amam ao meu redor, pude me transformar em uma grande e rígida muralha. Que Deus abençoe todos!

RESUMO

A epilepsia é um dos transtornos neurológicos mais comuns no mundo, é caracterizada por descargas elétricas anormais e síncronas por neurônios cerebrais. Com o avanço da ciência, vários fármacos foram produzidos com a intenção de obter o controle da doença, que foi um grande marco para o tratamento de pacientes com epilepsia. Conquanto, ainda há pacientes que não respondem bem ao tratamento farmacológico, apresentando um quadro de epilepsia refratária, isso é bastante prejudicial para os indivíduos que convivem com a doença, pois traz grande prejuízo ao desenvolvimento intelectual, cognitivo e social, além de impedir que algumas atividades laborais ou lúdicas possam ser realizadas. Dessa forma, é de suma importância o desenvolvimento de novas terapêuticas que busquem o controle das descargas anormais do sistema nervoso central, nesse contexto, o uso de canabinoides em indivíduos com epilepsia refratária é um novo horizonte para o tratamento, tendo destaque o canabidiol, que ao atuar em receptores endocanabinoides, mostra-se bastante efetivo na diminuição e no controle das crises. Assim, o atual estudo busca realizar uma revisão de literatura sistemática, agrupando informações sobre o uso de canabinoides no tratamento dessa anormalidade neurológica e mostrando tais benefícios da Cannabis.

Palavras-chave: Epilepsia; canabinoides e canabidiol; tratamento alternativo.

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurological disorders in the world, there are records that have been in force since antiquity, it is characterized by abnormal and synchronous electrical discharges by brain neurons. With the advancement of science, several drugs were produced with the intention of obtaining control of the disease, which was a major milestone for the treatment of epileptics. Although, there are still patients who resist pharmacological treatment, presenting with refractory epilepsy, this is quite harmful for individuals who live with the disease, as it causes great damage to their intellectual, cognitive and social development, in addition to preventing some work activities. or recreational activities can be carried out. Thus, the development of new therapies that seek to control abnormal discharges from the Central Nervous System (CNS) is of paramount importance. which, by acting on endocannabinoid receptors, proves to be quite effective in controlling. Thus, the current study seeks to carry out a systematic literature review, gathering information on the use of cannabinoids in the treatment of this neurological abnormality and showing such benefits of Cannabis.

Keywords: Epilepsy; cannabinoids and cannabidiol; alternative treatment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. JUSTIFICATIVA.....	9
3. OBJETIVOS	9
3.1 GERAL	
3.2 ESPECÍFICOS	
4. REFERENCIAL TEÓRICO	10
5. METODOLOGIA DA PESQUISA	13
6. RESULTADOS.....	15
7. DISCUSSÃO.....	21
8. CONCLUSÃO.....	25
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	26

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas que mais acomete a população mundial. É tipicamente caracterizada por descargas neurológicas espontâneas e recorrentes com episódios que podem ser breves ou prolongados, devido a um estado de hiperexcitabilidade e hipersincronia neuronal (CARVALHO *et al.*, 2017).

A prevalência e a incidência de epilepsia são ligeiramente maiores nos homens em comparação com as mulheres e tendem a atingir o pico nos idosos, refletindo a maior frequência de acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas e tumores nessa faixa etária (BEGHI, 2020). Inicialmente, o tratamento para as crises epiléticas é o farmacológico, com o objetivo de diminuir a excitabilidade do tecido neural, e costuma ser bastante efetivo – aproximadamente – 70% dos pacientes costuma obter o controle. Entretanto, uma porcentagem significativa de indivíduos (30% restantes) não conseguem o controle adequado (GARCIA *et al.*, 2020). Essa parcela pode recorrer a diversas outras formas terapêuticas, como outros fármacos, cirúrgicas, neuromoduladoras e modalidades dietéticas. Dessa forma, os canabinoides, substância encontradas na *Cannabis sativa*, têm-se mostrado como uma alternativa importante para o tratamento o tratamento de pacientes que não apresentam uma boa resposta ao tratamento convencional (AFONSO *et al.*, 2021).

A *Cannabis sativa* é uma planta que pode ser empregada com diversas finalidades medicinais, no Brasil, é conhecida popularmente como maconha. Há registros de seu uso terapêutico, na China, desde o período de 2.700 a.C. para tratamento médicos de malária, tuberculose e epilepsia. Ainda podemos encontrar registros na Índia no período de 1.000 a.C. No começo do século XX, países ocidentais (Estados Unidos da América, Alemanha e Inglaterra), faziam o uso da *Cannabis* como sedativo (PEREIRA *et al.*, 2021).

Hodiernamente, uma das substâncias encontradas da *Cannabis sativa*, o canabidiol, tem trazido ótimos resultados para o tratamento de pacientes epiléticos com quadros agudos, porém, geralmente, seu uso é restrito a

pacientes refratários ao tratamento convencional, o que, futuramente, pode ser um novo horizonte para a terapêutica medicinal. (CALDAS *et al.*, 2022).

2. JUSTIFICATIVA

Na contemporaneidade, ainda há a necessidade de estudos sobre o tratamento de pacientes com quadros de epilepsia refratária aos tratamentos convencionais. Dessa forma, é indubitável a busca do conhecimento epistemológico de novas terapêuticas sobre a atividade epileptogênica do Sistema Nervoso central (SNC). E o estudo da atuação de Cannabis sativa vem ganhando destaque no meio contemporâneo, principalmente, com a descoberta das substâncias presentes na planta e de seus efeitos psicotrópicos benéficos e adversos, possibilitando cada vez mais atualizações sobre o assunto, direcionando seu uso de forma mais consciente e em posologias seguras, o que favorece o desenvolvimento de medidas mais efetivas referentes ao seu uso clínico.

Além do mais, o presente trabalho irá avaliar as diversas literaturas, sobre a temática proposta, em plataformas de pesquisas digitais, objetivando reunir informações de publicações sobre o uso canabidiol em pacientes que não conseguem tratar suas crises com antiepiléticos convencionais, assim, favorecendo uma nova síntese sobre o assunto, que será norteadora para estudos subsequentes, contribuindo para a difusão do conhecimento no atual corpo social.

3. OBJETIVOS

3.1 – GERAL

Avaliar o uso canabidiol no tratamento de pacientes com epilepsias refratária aos fármacos antiepiléticos (FAE) convencionais.

3.2 – ESPECÍFICOS

1 - Fornecer dados atualizados sobre o uso terapêutico do canabidiol em pacientes com epilepsia que não respondem adequadamente aos FAEs e seus benefícios;

2 - Informar sobre os principais efeitos colaterais do canabidiol durante o período de segmento;

3 - Delimitar uma margem posológica inicial e segura para o uso do canabidiol.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Histórico da Cannabis

O gênero *canabis* apresenta, aproximadamente, 36 espécies, sendo que dentre elas, 3 ganham destaque: *Canabis sativa*, *Cannabis indica* e *Canabis ruderalis* (MEDEIROS *et al.*, 2020). A *Cannabis*, é relatada na literatura desde 4000 a.C., onde há relatos do seu uso nos países orientais, um exemplo disso é na China, onde era cultivada e usada para fins medicinais no tratamento de diversas condições médicas, como dores de cabeça, malária, constipação intestinal, expectoração, epilepsia, tuberculose e entre outras enfermidades. Há também registro do uso de tal planta medicinal em outros países, como na Índia desde 1000 a.C. administrada como hipnótico e ansiolítico no tratamento de ansiedade, manias e histeria (CARVALHO *et al.*, 2017). Em países como estados Unidos da América (EUA) e Alemanha, seu uso era direcionado para o tratamento de distúrbios mentais, dessa maneira, usados como hipnóticos e ansiolíticos (MATOS *et al.*, 2017). A chegada da *Cannabis*, que popularmente é conhecida como maconha, no Brasil se deu com o advento das grandes navegações europeias, dessa forma, pouco tempo depois da chegada das caravelas portuguesas no litoral brasileiro, em 1500.

4.2. Cannabis sativa

A *Cannabis sativa* é uma planta de gênese asiática, sendo uma planta dioica e anual, tendo uma altura que pode variar de um a cinco metros, quando cultivadas em circunstâncias favoráveis. A planta masculina apresenta características distintas da feminina, isso é evidente pela diferença de espessura dos ramos e pelo tamanho das folhas, que na masculina é, respectivamente, mais finos e longamente lanceoladas, ademais, é importante salientar que a concentração de compostos psicotrópicos é maior nas plantas femininas (entre 10 a 20%), e essas substâncias ainda sofrem interferência de fatores genéticos e ambientais, como clima e nutrientes disponíveis no solo (PEREIRA *et al.*, 2021). Essa diversidade de fatores interfere diretamente na produção de resina

que reveste as folhas, responsável por conter as substâncias canabinoides (MEDEIROS *et al.*, 2020).

O seu potencial medicinal está relacionado com os mais de 420 compostos químicos que estão presentes na *Cannabis* e entre elas podemos encontrar os fitocanabinoides, compostos nitrogenados, aminoácidos, proteínas, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos simples, ácidos graxos, ésteres, esteroides, açúcares, pigmentos, vitaminas, glicosídeos, fenóis não-canabinoides, e terpenos (MEDEIROS 2020 *et al.*, 2020).

4.3 – CANABINOIDES

As substâncias com 21 átomos de carbono responsáveis pelo efeito psicoativo e farmacológico da *Cannabis* são denominadas de canabinoides ou fitocanabinoides, sendo que há aproximadamente cerca de 61 compostos canabinoides. Entre eles temos o canabidiol (CBD) e o Δ -9-tetrahydrocanabidiol (Δ 9-THC), que são os principais representantes do grupo, conquanto, ainda podemos encontrar o canabigerol, canabicromeno, Δ -8-tetrahydrocanabidiol (Δ 8-THC), canabicitrol, canabielsoin, canabinol, canabinodiol e canabitrilol; além disso, outros compostos podem ser encontrados na planta. O Δ 9-THC é a principal substância encontrada na *Cannabis* e é excretada por meio da resina que reveste o vegetal com a finalidade de mecanismo de defesa contra a desidratação e função herbicida (MEDEIROS *et al.*, 2020).

Por muito tempo o uso da *Cannabis* foi limitado, cientificamente pelo fato de não haver tanto conhecimento sobre as substâncias presentes e socialmente por estar relacionado a estigmas sociais negativos. Na década de 1960, o grupo do professor Raphael Mechoulam, de nacionalidade israelense, isolou componentes, além de elucidar a estrutura química da planta de características tropicais (BASILIO, 2019). O canabidiol, já havia sido isolado em 1940, mas sua fórmula estrutural só foi descrita em 1963 pelo grupo do famoso professor, que, ademais, no ano de 1964 descreveu a estrutura do Δ 9-THC (MEDEIROS *et al.*, 2020).

O CBD atua agindo nos receptores endocanabinoides, mas detalhes do mecanismo de ação ainda são desconhecidos por parte dos pesquisadores. Mas, é verídico que o CBD atua em vários locais, que incluem alvos intracelulares, como mitocôndrias e alvos localizados nas membranas

neuronal - canais iônicos (canais de sódio controlados por voltagem, canais de cálcio controlados por voltagem), receptores de neurotransmissores (GABA, 5-HT) e receptores acoplados à proteína G (GPR55). A capacidade do CBD de exercer benefícios sintomáticos por meio de múltiplos mecanismos pode representar uma nova abordagem polifarmacológica para o tratamento de pacientes com epilepsia. (THOMAS *et al.*, 2018).

4.6 – EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada predominantemente por crises epiléticas recorrentes que são o resultado direto de uma alteração na atividade elétrica no cérebro. Compreende uma variedade de distúrbios (daí o termo às vezes usado “epilepsias”) com muitas causas diferentes que têm em comum uma disfunção cerebral subjacente que aumenta a predisposição para convulsões (BASTOS *et al.*, 2020).

Ademais, é importante salientar que as crises não devem ser causadas por patologias conhecidas, como febre, drogas, distúrbios metabólicos, intoxicação ou doenças de base (MONTEIRO, 2020). Além disso, para ser caracterizado como epilepsia, deve ter pelo menos duas crises não provocadas em um intervalo de tempo maior que 24h ou uma crise não provocada e com uma possibilidade de recorrência maior que 60% ou paciente apresentar o diagnóstico de uma síndrome epilética (SCHEFFER, 2017).

As etiologias mais comuns da epilepsia variam ao longo da vida. Em crianças, a predisposição genética e malformações congênitas ou acidente vascular cerebral são as causas mais comuns. Traumatismo cranioencefálico, infecção, cicatrização e tumores tornam-se causas importantes em adultos jovens. Em adultos mais velhos, acidente vascular cerebral, doença neurodegenerativa e doença cerebrovascular são as causas mais comuns (JOHNSON, 2019).

O início das convulsões pode ser focal (crises em um hemisfério do cérebro), generalizada (crises em ambos os hemisférios simultaneamente) e desconhecida. As crises focais são classificadas de acordo com a consciência (um marcador de consciência) intacta ou prejudicada. As crises focais e generalizadas também são divididas em motoras e não motoras, ademais, uma crise pode ter início focal e se tornar generalizada (BEGHI, 2020). A crise quando

acomete o sistema motor de forma generalizada é denominada de convulsão, que seria a resposta motora à excitação desordenada (GARCIA *et al.*, 2020).

Uma síndrome epilética refere-se a um conjunto de características que tendem a ocorrer em associação e que englobam o tipo de crises, o eletroencefalograma (EEG) e as alterações imagiológicas. Algumas síndromes são dependentes da idade no que diz respeito à idade de início e remissão (quando aplicável), outros têm em comum o tipo de precipitantes de crises, a variação diurna ou mesmo o prognóstico (SCHEFFER, 2017).

Após uma primeira convulsão, os riscos de recorrência futura de convulsões devem ser avaliados em relação aos riscos e benefícios antes de iniciar um fármaco antiepilético (FAE). Indivíduos com EEG normal, ressonância magnética normal e exame neurológico normal têm aproximadamente 35% de risco de recorrência de convulsão em 5 anos, após uma primeira convulsão não provocada. O risco é substancialmente maior naqueles com distúrbios neurológicos ou atrasos no desenvolvimento, EEG anormal, história de convulsões febris ou história familiar de epilepsia. (JOHNSON, 2019).

A epilepsia é uma doença que não tem cura, o tratamento objetiva o controle das crises, reduzindo em intervalo de tempo cada vez menores. O diagnóstico é realizado por uma boa anamnese e exame físico, sendo imprescindível a presença de uma pessoa que tenha presenciado a crise no paciente – além do mais – o diagnóstico pode ser auxiliado com exames complementares: EEG; ressonância magnética; tomografia computadorizada (MEDEIROS *et al.*, 2020).

A epilepsia resistente ao tratamento ou refratária é definida pela International League Against Epilepsy (ILAE) como falha de resposta a dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado (YACUBIAN *et al.*, 2014).

5. METODOLOGIA DA PESQUISA

5.1. Tipo de estudo e aspectos éticos

O atual estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um estudo que possibilita a síntese de diversos estudos publicados e permite agrupar

informações sobre determinada área do conhecimento. (GARCIA *et al.*, 2020). Assim, possibilitando uma análise de estudos relevantes para a melhoria da prática clínica, gerando uma nova síntese sobre determinado assunto abordado, visando tentar preencher as lacunas existentes ou possibilitar o início de novos estudos. Por ser um trabalho de caráter de revisão integrativa, não necessitará de submissão para Comitês de Ética.

5.2. Protocolos utilizados e seleção de literaturas

Esse estudo seguirá a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes), que segue uma linha de raciocínio da Prática Baseada em Evidências – PBE (SANTOS *et al.*, 2007).

A construção dessa revisão integrativa teve sua gênese com a definição do tema norteador, que deve responder a seguinte pergunta: os canabinoides apresentam algum benefício no tratamento de paciente com epilepsia refratária aos fármacos antiepiléticos convencionais?

A coleta de dados ocorreu por intermédio da busca de literaturas nacionais e internacionais em plataformas digitais de pesquisa, com critérios para a seleção, para a criação de instrumentos coletores de dados com a finalidade de selecionar as informações para uso, para a avaliação das literaturas incluídas e para a interpretação e apresentação dos resultados obtidos na pesquisa.

Para a pesquisa de bibliografias, foram utilizadas plataformas digitais de bases de dados: Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Public Medlines (PubMed). As seguintes combinações de palavras-chaves foram utilizadas: (Epilepsy treatment) and (cannabis or cannabidiol); serviram para nortear o estudo. A busca por artigos teve início em novembro de 2022 e foi finalizada em abril de 2023.

5.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram baseados no mnemônico CoCoPop (Condição, Contexto e População).

5.3.1. Critérios de inclusão

Para serem incluídos nos resultados, os estudos coletados deverão se enquadrar nos seguintes critérios de inclusão: (1) Título de acordo com a temática proposta; (2) Resumo com uma abordagem sobre o uso da cannabis em pacientes com epilepsia resistentes ao tratamento convencional; (3) Os

artigos devem trazer informações sobre a posologia e tempo de análise do uso do canabidiol nos pacientes; (4) As literaturas selecionadas devem estar incluídas em um período de janeiro de 2018 a fevereiro de 2023.

5.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos que não respeitassem os seguintes critérios: (1) Artigos que não estivesse de acordo com a temática sugerida; (2) Literaturas que não abordassem a posologia e o tempo de análise correto durante o estudo; (3) Estudos com resultados sobrepostos; (3) Resultados que remetem a um período inferior a janeiro de 2018.

5.3.1. Análise de literaturas e apresentação dos resultados

Na pesquisa foram obtidos 1277 resultados selecionados por meio dos descritores, sendo 4 da SCIELO; 607 da Web of Science; 666 da PubMed. Foram destacados todos que estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão propostos. Inicialmente a busca pelas literaturas foi baseada na leitura dos títulos, sendo que do montante inicial foram selecionadas 45 publicações para a leitura dos resumos. Com base nessa análise, foram aprovados 22 artigos para a leitura na íntegra e, por fim, foram destacadas 10 publicações para compor esta revisão integrativa.

A síntese, a partir da leitura anterior, apresentou uma organização integrativa dos dados, colocando à disposição as informações relevantes dos artigos analisados, assim, buscando clareza nas ideias e na apresentação dos resultados até a chegada da conclusão. Dessa maneira, o texto seguiu a seguinte organização: (1) Introdução; (2) Justificativa; (3) Objetivos; (4) Referencial teórico; (5) Resultados; (6) Discussão; (7) Conclusão; (8) Cronograma.

6. RESULTADOS

Abaixo sintetizamos os principais resultados dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destacando em uma tabela os seguintes itens de análise: autores, título do trabalho, tempo de segmento, posologia do uso do canabidiol e síntese dos artigos. Assim, possibilitando uma organização mais estratificadas das literaturas analisadas

Autor	Título	Segmento	Posologia de uso	Síntese
Marchese, Francesca; Vari, Maria Stella; Balagura, Ganna; Riva, Antonella; Salpietro, Vincenzo; Verrotti, Alberto	Um estudo Retrospectivo Aberto de um óleo à base de canabidiol padronizado na epilepsia resistente ao tratamento.	Até 72 semanas	Inicial: 5-10 mg/kg/dia Máxima: 50 mg/kg/dia	Um estudo retrospectivo aberto, e a eficácia foi avaliada com base em pacientes livres de convulsões ou apresentando melhora maior que 50% na frequência de convulsões. Foram incluídos 37 pacientes (46% mulheres). Vinte e dois (60%) pacientes sofriram de encefalopatia epiléptica, 9 (24%) de epilepsia focal e 6 (16%) de epilepsia generalizada. Entre os pacientes, 7 (19%) pacientes estavam livres de crises, 27 (73%) relataram melhora maior que 50%, 2 (5%) pacientes relataram melhora uma melhora menor que 50% e 1 paciente descontinuou a terapia devido à falta de eficácia.
Tzadok, Michal ; Hamed, Nasrin; Heimer, Gali; Zohar-Dayan, Efrat ; Rabinowicz, Shira; Ben Zeev, Bruria	A eficácia e segurança a longo prazo do óleo enriquecido com canabidiol em crianças com epilepsia resistente a medicamentos.	Até 68 semanas	1-20 mg/kg/dia	Um estudo retrospectivo entre os 114 pacientes que realizaram o tratamento, 84 (73,3%) relataram alguma melhora na frequência das crises em algum momento durante o tratamento. Cinquenta e um (59%) dos 86 pacientes que continuaram o tratamento por pelo menos um ano apresentaram melhora > 50% na frequência das crises. A etiologia da convulsão, o tipo de convulsão e a idade e o sexo dos pacientes não foram associados à resposta ao óleo de cannabis enriquecido com canabidiol.
Neubauer, David; Benedik, Mirjana Perkovic; Osredkar, Damjan	Canabidiol para o tratamento de epilepsias infantis refratárias: experiência de um único centro terciário de epilepsia na Eslovênia.	Pelo menos 24 semanas	Inicial: 1-3 mg/kg/dia Máxima: 16 mg/kg/dia	Estudo retrospectivo de análise de prontuários de pacientes. O efeito do tratamento com CBD foi avaliado pela redução da carga convulsiva e presença de efeitos colaterais (positivos e negativos). Dos 66 pacientes, trinta e dois (48,5%) pacientes tiveram uma melhora de mais de 50% em relação à carga de convulsões, 14 dos quais (21,2%) ficaram livres de convulsões. Nenhum dos pacientes relatou piora na frequência das crises, mas o CBD não teve

				efeito em 15 (22,7%) pacientes. Alguns pacientes relataram convulsões menos vigorosas, menor duração das convulsões, menor tempo de recuperação e outros efeitos colaterais positivos do tratamento com CBD. Efeitos adversos foram relatados em 5/66 crianças.
Klotz, Kerstin A.; Grob, Daniel; Hirsch, Martin; Metternich, Birgitta; Schulze-Bonhage, Andreas; Jacobs, Julia	A eficácia e tolerância do canabidiol sintético para o tratamento de epilepsia resistente a medicamentos.	Pelo menos 12 semanas	Inicial: 5 mg/kg/dia Máxima: 50 mg/kg/dia	Estudo prospectivo, aberto e observacional. 35 pacientes foram incluídos no estudo. A frequência de convulsões diminuiu significativamente no primeiro mês de estudo, efeito não influenciado por alterações e desistências. Eventos adversos (EA) foram relatados em 25 pacientes (71,4%), sendo mais frequentes sonolência (40%), diarreia (34,3) e perda de apetite (20%). Dois pacientes (5,7%) interromperam o tratamento devido a EA. A mediana (intervalo) da duração do tratamento foi de 321 dias (intervalo 36-824). Com tratamento em curso até à data em 21 doentes.
Park, Yong D.; Linder, Daniel F.; Papa, Jamie; Flamini, J. Robert; Moretz, Katherine; Diamond, Michael P.; Long, Sarah A.	A eficácia e segurança a longo prazo do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia resistente ao tratamento: resultados de um programa de acesso expandido baseado no estado.	Até 26 semanas	Inicial: 100 mg/ml; aumentada gradualmente em 5 mg semanalmente Alvo: 25 mg/kg/dia Máxima: 100 mg/kg/dia	A variação percentual mediana nas convulsões para 45 pacientes nos meses 3, 6, 12, 18, 24 e 36 mostrou uma redução estatisticamente significativa nas convulsões maiores (variando de 54 a 72% em vários momentos) e todas as convulsões (61-70%) em comparação com a linha de base. Um aumento médio nos dias sem convulsões por aproximadamente 28 dias foi maior que 5 em todos os períodos de tratamento após o segundo mês, e um aumento médio de 7,52 dias sem convulsões por 28 dias foi observado no final do acompanhamento em comparação com linha de base. Ouve ainda melhora do quadro de pacientes que necessitaram de uma posologia maior. O tratamento foi bem tolerado em doses de até 50

				mg/kg/dia. Os pacientes que não alcançaram os resultados desejados com uma dose menor que 25 mg/kg/dia não relataram uma melhora significativa quando os valores aumentaram para uma dose maior que 25 mg/kg/dia.
Szaflarski, Jerzy P.; Bebin, Elizabeth Martina; Comi, Anne M.; Patel, Anup D.; Joshi, Charuta; Checketts, Daniel; Beal, Jules C.; Laux, Linda C.; De Boer, Lisa M.; Wong, Matthew H.	Segurança a longo prazo e efeitos do tratamento do canabidiol em crianças e adultos com epilepsia resistente ao tratamento: resultados do programa de acesso expandido.	Até 96 semanas	Inicial: 2-10 mg/kg/dia Máxima: 50 mg/kg/dia	De 607 pacientes estudados, 146 (24%) desistiram; as razões mais comuns foram falta de eficácia (89 [15%]) e efeitos adversos graves (32 [5%]). O número médio de medicamentos concomitantes foi 3. A dose mediana de CBD foi de 25 mg/kg/d; a duração mediana do tratamento foi de 48 semanas. O CBD adicional reduziu as crises convulsivas mensais médias em 51% e as convulsões totais em 48% em 12 semanas; as reduções foram semelhantes ao longo de 96 semanas. A proporção de pacientes com reduções $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% nas crises convulsivas foi de 52%, 31% e 11%, respectivamente, em 12 semanas, com taxas semelhantes em 96 semanas.
Gaston, Tyler E.; Ampah, Steve B.; Bebin, E. Martina; Grayson, Leslie P.; Cutter, Gary R.; Hernando, Kathleen; Szaflarski, Jerzy P.	Segurança e eficácia a longo prazo do canabidiol altamente purificado para epilepsia refratária ao tratamento.	Até 96 semanas	Inicial: 5 mg/kg/dia, aumentando gradualmente 5 mg/kg/ml Máxima: 50 mg/kg/dia	Um estudo prospectivo e aberto entre os 169 participantes, as evidências do modelo ajustado revelaram uma redução média significativa na frequência de crises em comparação com a linha de base em crianças e adultos em todos os momentos (1 mês e 1 e 2 anos). A porcentagem de crianças que atingiram $\geq 50\%$ de redução na frequência de crises foi de 44% no mês 1 e 41% no ano 1 e redução de 61% no ano 2, enquanto as taxas de resposta dos adultos foram de 34% no mês 1, 53% no ano 1, e 71% no ano 2. O Chalfont Seizure Severity Score (CSSS) mostrou uma redução sustentada da linha de base para todos os 3 pontos de tempo. As crianças apresentaram redução de convulsão de 52% no mês 1, redução de 51% no ano 1 e redução de

				75% no ano 2. As reduções de convulsão em adultos foram de 60%, 81% e 85%, respectivamente. Embora não houvesse diferenças significativas entre a redução da frequência de crises entre crianças e adultos em todos os momentos, houve uma diferença significativa na redução da gravidade das convulsões no ano 1, com adultos relatando maior melhora na gravidade das convulsões. Os eventos adversos mais comumente relatados no período do estudo foram diarreia, sedação e diminuição do apetite.
Elizabeth A. T.; Martina, Bebin;; Floor E. Jansen; Katarzyna Kotulska; John A. Lawson; Finbar J. O'Callaghan; Michael Wong; Farhad Sahebkar; Daniel Checketts; Volker Knappertz	Tratamento complementar com canabidiol para convulsões resistentes a drogas no complexo de esclerose tuberosa.	Até 28 semanas	Inicial: 25 mg/kg/dia Máxima: 50 mg/kg/dia	Este foi um ensaio clínico randomizado de fase 3, internacional, duplo-cego. Os medicamentos foram administrados duas vezes ao dia em doses igualmente divididas. O número e tipo de convulsões e episódios de estado de mal epiléptico foram relatados diariamente usando um sistema interativo de resposta de voz, e eventos adversos e medicamentos foram registrados usando um diário em papel. O canabidiol reduziu significativamente as convulsões associadas ao Complexo de Esclerose Tuberosa (CET) em comparação com o placebo. A dosagem de 25 mg/kg/dia teve um perfil de segurança melhor do que a dosagem de 50 mg/kg/dia.
Devinsky, O.; Nabbout, R.; Miller, I.; Laux, L. ; Zolnowska, M.; Wright, S; Roberts, C.	Tratamento a longo prazo com canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet: um estudo de extensão aberto.	Duração média de 274 dias	Inicial: 2,5 mg/kg/dia Máxima: 30 mg/kg/dia	Os pacientes receberam uma média de 3 medicações antiepiléticas ao mesmo tempo. Eventos adversos ocorreram em 93,2% dos pacientes e foram em sua maioria leves (36,7%) ou moderados (39,0%). Os eventos adversos comumente relatados foram diarreia (34,5%), pirexia (27,3%), diminuição do apetite (25,4%) e sonolência (24,6%). Dezesete pacientes (6,4%) descontinuaram devido a

				efeitos adversos. Este estudo mostra que o tratamento de longo prazo com canabidiol teve um perfil de segurança aceitável e levou a reduções sustentadas e clinicamente significativas na frequência de convulsões em pacientes com Síndrome de Dravet resistente ao tratamento.
Caraballo, R.; Valenzuela, G. R.	Cannabis medicinal enriquecida com canabidiol como terapia complementar em crianças com síndrome de West resistente ao tratamento: um estudo com oito pacientes.	Duração média de 9,5 meses	Inicial: 2 mg/kg/dia Média: 12 mg/kg/dia	Um estudo de análise retrospectivo. Oito pacientes (seis mulheres e dois homens) que receberam canabidiol para Síndrome de West resistente ao tratamento foram avaliados. A etiologia era desconhecida em cinco e estrutural em três. Antes do início do canabidiol, os pacientes tinham uma média de 63 convulsões por dia. Após um acompanhamento de 6 a 13 meses, observou-se uma diminuição de 75-99% na frequência de crises em dois pacientes, uma diminuição de 50-74% em dois, uma diminuição de menos de 50% em três e nenhuma alteração nas crises frequência foram observadas no paciente restante. O índice de anormalidades do eletroencefalograma melhorou entre 20 e 80% em sete pacientes concomitantemente com a redução das convulsões. Os efeitos adversos foram leves e transitórios. Sonolência foi observada em um paciente.

7. DISCUSSÃO

Nos estudos analisados, o uso do canabidiol para o tratamento de pacientes refratários às drogas antiepiléticas convencionais apresentou algum benefício na redução ou ausência das crises epiléticas durante o período de segmento.

Pacientes que faziam uso do óleo de CBD 24%, revelou a eficácia com poucos efeitos colaterais, como sonolência e inapetência, em pacientes que não respondiam bem aos FAEs. Observamos pelo menos 50% de melhora das crises em 73% dos pacientes e ausência de crises em 19% da população. Apenas um paciente desistiu por falta de eficácia e nenhum paciente relatou piora das convulsões após a introdução do óleo à base de CBD (MARCHESE *et al.*, 2022).

Um estudo retrospectivo em crianças e adolescente foi realizado entre os 114 pacientes que realizaram o tratamento, a maioria dos estudos apresentou algum benefício na redução da frequência das crises: 84 pacientes - 73,3% (TZADOK *et al.*, 2022). Na análise de prontuários de pacientes em um estudo em um centro terciário na Eslovênia, o efeito do tratamento com CBD foi avaliado pela redução da carga convulsiva e presença de efeitos colaterais. Dos 66 pacientes 48,5% pacientes tiveram uma melhora de mais de 50% em relação à carga de convulsões, 21,2% ficaram livres de convulsões e nenhum dos pacientes relatou piora na frequência das crises, mas o CBD não teve efeito em 22,7% pacientes (NEUBAUER *et al.*, 2018).

Nos 35 pacientes estudados com o uso do CBD sintético, a frequência de convulsões diminuiu significativamente no primeiro mês de estudo, efeito não influenciado por alterações e desistências, e não apresentando tantos efeitos adversos (KLOTZ *et al.*, 2019). A análise de pacientes na Geórgia, a variação percentual mediana nas convulsões para 45 pacientes mostrou uma redução estatisticamente significativa nas convulsões maiores (variando de 54 a 72% em vários momentos) e todas as convulsões (61-70%) em comparação com a linha de base. Um aumento médio nos dias sem convulsões por aproximadamente 28 dias foi maior que 5 em todos os períodos de tratamento após o segundo mês, e um aumento médio de 7,52 dias sem convulsões por 28 dias foi observado no final do acompanhamento em comparação com linha de base (PARK *et al.*, 2020).

Entre os 169 participantes, as evidências do modelo ajustado revelaram uma redução média significativa na frequência de crises em comparação com a linha de base em crianças e adultos em todos os momentos. A porcentagem de crianças que atingiram uma redução maior ou igual a 50% na frequência de crises foi de 44% no primeiro mês e 41% no primeiro ano e redução de 61% no segundo ano; enquanto as taxas de resposta dos adultos foram de 34% no primeiro mês, 53% no primeiro ano, e 71% no segundo ano. As crianças apresentaram redução de convulsão de 52% no primeiro mês, redução de 51% no primeiro anos e redução de 75% no segundo ano. As reduções de convulsão em adultos foram de 60%, 81% e 85%, respectivamente. Dessa forma, revelando uma diminuição das crises em crianças e adultos (GASTON *et al.*, 2021).

A dose mediana de CBD foi de 25 mg/kg/d; a duração mediana do tratamento foi de 48 semanas. O CBD adicional reduziu as crises convulsivas mensais médias em 51% e as convulsões totais em 48% em 12 semanas; as reduções foram semelhantes ao longo de 96 semanas, havendo uma redução significativa das crises epiléticas com o uso do CBD a longo prazo (SZAFLARSKI *et al.*, 2018).

Os pacientes que apresentavam crises epiléticas resistentes ao tratamento medicamentoso para convulsões resistentes a drogas no Complexo de Esclerose Tuberosa (CET). O canabidiol reduziu significativamente as convulsões associadas ao CET em comparação com o placebo. E as dosagens de 25 mg/kg/dia teve um perfil de segurança melhor do que a dosagem de 50 mg/kg/dia (ELIZABETH *et al.*, 2020).

Os pacientes com Síndrome de Dravet (SD) receberam uma média de 3 medicações antiepiléticas ao mesmo tempo. Eventos adversos ocorreram em 93,2% dos pacientes e foram em sua maioria leves (36,7%) ou moderados (39,0%). Este estudo mostra que o tratamento de longo prazo com canabidiol teve um perfil de segurança aceitável e levou a reduções significativas e sustentadas na frequência de convulsões em pacientes com SD resistente ao tratamento, sendo uma alternativa para o tratamento de pacientes a longo prazo (DEVINSKY *et al.*, 2018).

Os pacientes (seis mulheres e dois homens) que receberam canabidiol para Síndrome de West resistente ao tratamento foram avaliados. Antes do início do canabidiol, os pacientes tinham uma média de 63 convulsões por dia. Após

um acompanhamento prolongado de 6 a 13 meses, foi observado uma diminuição significativa de 75 - 99% na frequência de crises em dois pacientes, uma diminuição de 50 - 74% em dois, uma diminuição de menos de 50% em três e nenhuma alteração nas crises frequência foram observadas no paciente restante. O índice de anormalidades do eletroencefalograma melhorou entre 20 e 80% em sete pacientes concomitantemente com a redução das convulsões. Assim, observamos uma melhora dos quadros de crises epiléticas em paciente com o uso do CBD em um período logo (CARABALLO *et al.*, 2021).

Efeitos colaterais foram observados em uma pequena parcela dos grupos estudados, não sendo um fator que pudesse paralisar o segmento das análises.

Efeitos adversos leves e temporários foram relatados no estudo com óleo à base de canabidiol padronizado na epilepsia resistente ao tratamento, sendo que em 9 (25%) de 37 pacientes, incluindo sonolência em 7 pacientes (77%) e perda de apetite em 2 pacientes (23%). Quatro (57%) dos sete pacientes com sonolência estavam em terapia combinada de ácido valpróico/clobazam, mas não observamos nenhuma alteração nos exames de sangue e laboratório, incluindo enzimas da função hepática, bem como níveis de monitoramento terapêutico de drogas (MARCHESE *et al.*, 2022).

Nos pacientes em uso óleo enriquecido com canabidiol com epilepsia resistente a medicamentos, Efeitos adversos foram relatados por 57. Dificuldades para dormir (10%), distúrbios gastrointestinais (8%), inquietação (8%) e cansaço (4%) foram os mais comuns (TZADOK *et al.*, 2022). As crianças que foram submetidas ao uso do óleo enriquecido com canabidiol em um único centro terciário de epilepsia na Eslovênia, efeitos adversos foram relatados em apenas 5/66 crianças (7,6%).

Um paciente era adinâmico, flácido e incapaz de andar com uma dosagem de 20 mg/kg/dia, após reduzir a dosagem para 10 mg/kg/dia, os sintomas desapareceram. Além do mais, 1 paciente, que era obeso mórbido e recebia altas doses de CBD (1.000 mg/dia), relatou enurese noturna, após diminuir a dose para 800 mg/dia, os sintomas cessaram. Eosinofilia foi encontrada em 1 paciente, assim o tratamento com CBD foi interrompido, embora a associação entre CBD e eosinofilia não seja esclarecida. Os genitores de um paciente relataram uma coloração amarelada da pele, mas os níveis séricos de bilirrubinas estavam normais, o paciente permaneceu em tratamento.

Por fim, 1 paciente reclamou de dor de estômago, associada a enzimas hepáticas levemente elevadas que voltaram ao normal quando a dosagem de CBD foi reduzida (NEUBAUER *et al.*, 2018).

Entre os 35 pacientes que foram submetidos ao uso de canabidiol sintético, os efeitos colaterais mais comuns foram: sonolência (40%) e diarreia (34,3%). Outro efeito colateral frequentemente descrito em estudos abertos de longo prazo é a perda de apetite, resultando em perda de peso em alguns pacientes. Alguns pacientes apresentaram ganho de peso relevante (22,9%) do que perda de peso significativa (11,4%). O aumento significativo das enzimas hepáticas foi mais frequente em pacientes em uso do ácido valpróico, mas também em pacientes sem nenhuma medicação adjuvante (KLOTZ *et al.*, 2019). Já em pacientes submetidos ao uso a longo prazo do canabidiol altamente purificado para epilepsia refratária ao tratamento, os efeitos adversos mais experimentados foram diarreia (737), sedação (391) e redução do apetite (107). Ademais, 11 participantes tiveram os testes de enzimas hepáticos elevados. Sendo que 5 desses participantes estavam usando o ácido valpróico. (GASTON *et al.*, 2021).

Já no estudo: A eficácia e segurança a longo prazo do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia resistente ao tratamento, no geral, foi observado um perfil de segurança consistente. Todos os pacientes apresentaram pelo menos 1 efeito adverso grave durante 36 meses de tratamento. Os efeitos adversos graves mais comuns incluíram infecção de via aérea superior, distúrbios gastrointestinais, pirexia e sonolência. (PARK *et al.*, 2020).

Nos pacientes em tratamento complementar com canabidiol para convulsões resistentes a drogas no complexo de esclerose tuberosa os eventos adversos mais comuns nos grupos canabidiol foram diarreia, sonolência, diminuição do apetite e elevações do nível de transaminase hepática. Um evento adverso foi listado como uma das razões para a descontinuação do tratamento em 20 pacientes; os eventos adversos mais comuns que levaram à descontinuação foram erupção cutânea, elevações do nível de alanina aminotransferase, sonolência e urticária. Nove pacientes tiveram reduções de dosagem permanentes devido a um evento adverso, mais comumente diarreia. Foram observados eventos adversos graves foram relatados em 28

pacientes, elevações do nível de enzimas hepáticas foram os eventos adversos graves mais frequente, mas nenhuma morte foi relatada. Elevações do nível de aminotransferase sérica superiores a 3 vezes o limite superior da faixa normal ocorreram em 28 de 148 pacientes tomando canabidiol (ELIZABETH *et al.*, 2020).

Efeitos adversos, no trabalho o tratamento a longo prazo com canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet: um estudo de extensão aberto, leves ou moderada na maioria dos pacientes. Diarreia, pirexia, diminuição do apetite e sonolência foram mais comumente relatados. A diminuição do peso corporal foi relatada em 14 pacientes e a maioria dos efeitos adversos foram de gravidade leve ou moderada. Adversidades graves foram relatados em 77 pacientes, com status epilepticus, convulsão e pirexia os mais comumente relatados. Houve 19 descontinuações devido a adversidades, mais comumente devido ao aumento dos níveis de alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase (DEVINSKY *et al.*, 2018).

O artigo: Cannabis medicinal enriquecida com canabidiol como terapia complementar em crianças com síndrome de West resistente ao tratamento: um estudo com oito pacientes. Efeitos adversos foram leves e transitórios. Sonolência foi observada em um paciente, náuseas e vômitos em um e distúrbios de comportamento e irritabilidade em outro paciente. As enzimas hepáticas não foram encontradas aumentadas em nenhum dos pacientes. Em nenhum dos pacientes o CBD foi descontinuado devido a eventos adversos graves (CARABALLO *et al.*, 2021).

Entre os artigos analisados, inicialmente todos iniciavam com uma posologia e, posteriormente, aumentando gradualmente até atingir uma posologia adequada para o tratamento do quadro de epilepsia. Mas a maioria trouxe uma posologia inicial de 5 mg/kg/dia evoluindo semanalmente dependendo da necessidade, até uma posologia ideal, geralmente não ultrapassando 25 mg/kg/dia, quando essa dosagem posologia era ultrapassada não eram observados tantos efeitos benéficos, chegando até uma margem posológica de 50 mg/kg/dia. Acima desses valores os efeitos benéficos eram mínimos, apenas um trabalho se aproximou de uma dosagem de 100 mg/kg/dia.

8. CONCLUSÃO

Podemos concluir, por meio da análise dos estudos, que o canabinol é uma substância que apresenta efeitos benéficos no tratamento de pacientes que apresentam epilepsia refratária ao tratamento farmacológico convencional. Nos artigos analisados, a maioria dos pacientes estudados apresentaram uma redução significativa na frequência das crises epiléticas, sendo que houve uma parcela do grupo estudado teve a resolução das crises durante o tempo de segmento, mas também, na grande maioria dos estudos, a faixa posológica que mais foi efetiva no tratamento dos pacientes estava entre 5 – 25 mg/kg/dia, sendo que doses maiores que esses valores não apresentavam tantos benefícios na redução das crises epiléticas.

Ademais, os efeitos adversos observados, inicialmente, foram, em sua grande maioria, leves ou moderados, o que não era um problema para a interrupção do segmento de estudo. As dificuldades apresentadas estavam atreladas, principalmente, pela determinação do grupo estudado e o tempo de segmento, pois muitos pacientes analisados não eram segregados por intermédio de uma faixa etária específica para uma análise mais minuciosa e não havia um padrão do tempo de estudo. Conquanto, ainda há a necessidade de estudos mais estratificados e em grupos maiores por um período de tempo maior para a coleta de mais informações que possam contribuir para a efetivação do canabidiol como um fármaco antiepilético.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTOS, Filipa.; CROSS, Hellen. **Epilepsia**. volume 174, p. 137-158, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444641489000119?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 jan. 2023.

BEGHI, Ettore. **A epidemiologia da epilepsia**. Neuroepidemiologia. volume 54, edição 2, 2020.

BRASIL. Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas epilepsia**. Ministério da saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 2018.

CARABALLO, Roberto.; VALENZUELA, G. R. **Cannabis medicinal enriquecida com canabidiol como terapia complementar em crianças com síndrome de West resistente ao tratamento: um estudo com oito pacientes**. Convulsão. P. 238-243, 2021.

CARVALHO, Cristiane. *et al.* **Vista do canabinoides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** Vittalle –Revista de Ciências da Saúde 29, número 1, p. 54-63, 2017.

DEVINSKY, Orrin. *et al.* **Tratamento a longo prazo com canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet: um estudo de extensão aberto.** Epilepsia. p. 294-302, 2018.

ELIZABETH A. T. *et al.* **Tratamento complementar com canabidiol para convulsões resistentes a drogas no complexo de esclerose tuberosa.** Jama neurol, p. 285-292, 2021.

GARCIA, Thaís *et al.* **View of Cannabidiol for the treatment of patients with West syndrome and epilepsy.** Society and Development. Volume 9, número 9, 2020.

GASTON, Tyler *et al.* **Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy.** Comportamento da epilepsia. volume 117, 2021.

JOHNSON, Emily. **Convulsões e epilepsia.** Medical clinics of north américa. Volume 103, número 2, p. 309-324, 2019.

KLOTZ, Kertin A. *et al.* **Efficacy and Tolerance of Synthetic Cannabidiol for Treatment of Drug Resistant Epilepsy.** Neurol frontal. volume 10, 2019.

MARCHESE, Francesca. *et al.* **An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant Epilepsy.** Cannabis and cannabinoid research. volume 7, edição 2, 2022.

MEDEIROS, Franciele. *et al.* **View of Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia / Medicinal use of Cannabis sativa (Cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy.** Brazilian Journal of Development. Curitiba, volume 6, número 6, p. 41510-41523, 2020.

NEUBAUER, David. *et al.* **Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia.** Epilepsy e behavior. Volume 81, p. 79-85 , 2018.

PEREIRA, Patrick. G. *et al.* **O uso do canabidiol em paciente com epilepsia.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE. São Paulo, volume 7, número 9, p. 2675-3375, 2021.

SANTOS, Cristina. *et a.* **The PICO strategy for the research question construction and evidence search.** Updating Articles • Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=en>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

SCHEFFER, Ingrid. *et al.* **Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy.** 2017. Disponível em: <<https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationEpilepsies-Scheffer2017-Brazil.pdf>>. Acesso em: 03 jan. 2023.

SZAFLARSKI, Jerzy. P *et al.* **Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsy: results from the expanded access program.** *Epilepsia*. volume 59, p. 1540-1548, 2018.

THOMAS, R. H.; CUNNINGHAM, M. O. **Maconha e epilepsia.** *Neurologia Prática*, p. 465-471, 2018.

TZADOK, Michal.*et al.* **The Long-Term Effectiveness and Safety of Cannabidiol-Enriched Oil in Children With Drug-Resistant Epilepsy.** *Pediatr Neurol*. p.15-19, 2022.

YACUBIAN, Elza. *et al.* **Tratamento medicamentoso das epilepsias.** São Paulo : Leitura Médica Ltda, 2014.

YONG D, Parque. *et al.* **Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program.** *Comportamento da epilepsia*. volume 112, 2020.