

**\CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Haila Cristina Pereira Santos
Thamirys Paula Sousa Nascimento

A RELAÇÃO DO CANABIDIOL NA MELHORIA DAS CRISES EPILÉTICAS

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2022

Hailla Cristina Pereira Santos
Thamirys Paula Sousa Nascimento

A RELAÇÃO DO CANABIDIOL NA MELHORIA DAS CRISES EPILÉTICAS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Giovanni Agnelo Martins Filho

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2022

Hailla Cristina Pereira Santos
Thamirys Paula Sousa Nascimento

A RELAÇÃO DO CANABIDIOL NA MELHORIA DAS CRISES EPILÉTICAS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Giovanni Agnelo Martins Filho

São João del Rei, 30 de junho de 2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Giovanni Agnelo Martins Filho - Titulação - (Instituição)

Profa. Dra. Liliam Midori Ide – (UFSJ)

Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira (UNIPTAN)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia P.I.C.O.....	9
Quadro 2 - Número de estudos estabelecendo relação entre a epilepsia e o uso do Canabidiol para tratamento	10
Quadro 3 - Estudos selecionados	11

RESUMO

INTRODUÇÃO: as crises epiléticas (CE) se referem a uma descarga anormal, excessiva e sincrônica de neurônios que se encontram no córtex cerebral. Cerca de 10% da população têm chances de desenvolver CE em algum momento da vida, das quais metade se farão mais presentes entre crianças e adolescentes. Com o intuito de buscar alternativas que sejam assertivas no tratamento do quadro, a área científica tem se mobilizado em investigar a Cannabis sativa na dimensão de um dos ativos canabinóides, ou seja, o Canabidiol (CBD). **OBJETIVO:** o presente artigo busca compreender o papel que o CBD possui dentro dos tratamentos para epilepsia. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão e literatura, do tipo exploratório-descritiva e de abordagem qualitativa. **RESULTADOS:** pode-se inferir que o uso do CBD é positivo para os pacientes diagnosticados com epilepsia, desde que sejam continuados os demais medicamentos já prescritos e que sejam observados os parâmetros de dosagem mínima e máxima, conforme cada situação. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** o Canabidiol é uma alternativa eficaz para a diminuição das crises epiléticas entre os indivíduos diagnosticados. As pesquisas demonstraram taxas interessantes na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, a eliminação das convulsões.

Palavras-chave: Epilepsia. Canabidiol. *Cannabis Sativa*.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Epileptic seizures (ES) refer to an abnormal, excessive and synchronous discharge of neurons found in the cerebral cortex. About 10% of the population are likely to develop ES at some point in their lives, half of which will be more present among children and adolescents. In order to seek alternatives that are assertive in the treatment of the condition, the scientific area has been mobilized to investigate Cannabis sativa in the dimension of one of the active cannabinoids, that is, Cannabidiol (CBD). **OBJECTIVE:** This article seeks to understand the role that CBD has within treatments for epilepsy. **METHODOLOGY:** This is an exploratory-descriptive literature review with a qualitative approach. **RESULTS:** It can be inferred that the use of CBD is positive for patients diagnosed with epilepsy, provided that the other drugs already prescribed are continued and that the minimum and maximum dosage parameters are observed, according to each situation. **CONCLUSION:** Cannabidiol is an effective alternative to reduce epileptic seizures among diagnosed individuals. Research has shown interesting rates in improving patients' quality of life and, in some cases, eliminating seizures.

Keywords: Epilepsy. Cannabidiol. *Cannabis Sativa*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	9
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES	10
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
REFERÊNCIAS	15

A RELAÇÃO DO CANABIDIOL NA MELHORIA DAS CRISES EPILÉTICAS

Hailla Cristina Pereira Santos*
 Thamirys Paula Sousa Nascimento†
 Giovanni Agnelo Martins Filho‡

RESUMO

INTRODUÇÃO: as crises epiléticas (CE) se referem a uma descarga anormal, excessiva e sincrônica de neurônios que se encontram no córtex cerebral. Cerca de 10% da população têm chances de desenvolver CE em algum momento da vida, das quais metade se farão mais presentes entre crianças e adolescentes. Com o intuito de buscar alternativas que sejam assertivas no tratamento do quadro, a área científica tem se mobilizado em investigar a Cannabis sativa na dimensão de um dos ativos canabinóides, ou seja, o Canabidiol (CBD). **OBJETIVO:** o presente artigo busca compreender o papel que o CBD possui dentro dos tratamentos para epilepsia. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão e literatura, do tipo exploratório-descritiva e de abordagem qualitativa. **RESULTADOS:** pode-se inferir que o uso do CBD é positivo para os pacientes diagnosticados com epilepsia, desde que sejam continuados os demais medicamentos já prescritos e que sejam observados os parâmetros de dosagem mínima e máxima, conforme cada situação. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** o Canabidiol é uma alternativa eficaz para a diminuição das crises epiléticas entre os indivíduos diagnosticados. As pesquisas demonstraram taxas interessantes na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, a eliminação das convulsões.

Palavras-chave: Epilepsia. Canabidiol. *Cannabis Sativa*.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Epileptic seizures (ES) refer to an abnormal, excessive and synchronous discharge of neurons found in the cerebral cortex. About 10% of the population are likely to develop ES at some point in their lives, half of which will be more present among children and adolescents. In order to seek alternatives that are assertive in the treatment of the condition, the scientific area has been mobilized to investigate Cannabis sativa in the dimension of one of the active cannabinoids, that is, Cannabidiol (CBD). **OBJECTIVE:** This article seeks to understand the role that CBD has within treatments for epilepsy. **METHODOLOGY:** This is an exploratory-descriptive literature review with a qualitative approach. **RESULTS:** It can be inferred that the use of CBD is positive for patients diagnosed with epilepsy, provided that the other drugs already prescribed are continued and that the minimum and maximum dosage parameters are observed, according to each situation. **CONCLUSION:** Cannabidiol is an effective alternative to reduce epileptic seizures among diagnosed individuals. Research has shown interesting rates in improving patients' quality of life and, in some cases, eliminating seizures.

Keywords: Epilepsy. Cannabidiol. *Cannabis Sativa*.

* Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves –UNIPTA.
 E-mail: haillacpsantos@gmail.com

† Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves -UNIPTAN

‡ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

1 INTRODUÇÃO

Por meio da história, percebe-se que há casos de epilepsia desde o início da humanidade. Os primeiros registros foram realizados pelos gregos. Entretanto, devido ao pouco conhecimento sobre a doença, esta foi associada às forças malignas e possessões. De qualquer forma, Hipócrates já havia deixado suas considerações, atribuindo ao cérebro a responsabilidade sobre o fenômeno¹.

Em linhas gerais, as crises epilépticas (CE) se referem a uma descarga anormal, excessiva e sincrônica de neurônios que se encontram no córtex cerebral. Neste contexto, a epilepsia se dá com a recorrência de duas ou mais CE não provocadas, isto é, que não foram provocadas por uma febre, traumatismo cranioencefálico, alteração hidro eletrolítica ou condição similar².

Cerca de 10% da população têm chances de desenvolver CE em algum momento da vida, das quais metade se farão mais presentes entre crianças e adolescentes¹. No concernente à incidência geral de epilepsia, sabe-se que em indivíduos com até 16 anos de idade a ocorrência é de 40 por 100.000 crianças e adolescentes anualmente². Em países como Estados Unidos e Canadá, a prevalência é de 3,6 e 6,5, respectivamente por 1.000 crianças².

Com o intuito de buscar alternativas que sejam assertivas no tratamento do quadro, a área científica tem se mobilizado em investigar a *Cannabis sativa* na dimensão de um dos ativos canabinóides, ou seja, o Canabidiol (CBD)³. Vale evidenciar que a manipulação dessa substância, em termos de pesquisa, é recente, tendo sido isolada pela primeira vez em 1940. Mas, de qualquer modo, os principais achados têm indicado que há significativa diminuição de atividades convulsivas por meio do CBD⁴.

Apesar de pesquisadores como, por exemplo, Carlini *et al.*⁵, Cunha *et al.*⁶, Russo⁷, Zuardi⁸, Devinsky *et al.*⁹ e Fisher *et al.*¹⁰ estarem contribuindo para a ampliação do conhecimento sobre o tema, investigar a *Cannabis sativa* é desafiador, por esta ser reconhecida como uma droga ilícita e por haver estigmas associados. De qualquer forma, faz-se cada vez mais necessário explorar com mais afinco o papel do Canabidiol no tratamento das CE, especialmente pelos resultados positivos que outros estudos têm revelado, como serão demonstrados a seguir. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi compreender o papel que o CBD desempenha enquanto tratamento para epilepsia.

2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, do tipo exploratória-descritiva e de abordagem qualitativa. Para tanto, utilizou-se a estratégia P.I.C.O. como ferramenta para a formulação da questão-problema. E chegou-se ao seguinte questionamento: há melhoria na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com epilepsia e que utilizam o Canabidiol? Os passos tomados para a criação da pergunta são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia P.I.C.O.

P <i>População</i>	I <i>Intervenção</i>	C <i>Comparação</i>	O <i>Desfecho (Outcome)</i>
Indivíduos do sexo masculino e feminino entre 1 e 70 anos com diagnóstico de epilepsia em tratamento com o CBD	Considerações de estudos e exames especializados	Indivíduos do sexo masculino e feminino entre 1 e 70 anos com diagnóstico de epilepsia sem o uso do CBD	Melhoria (ou não) da qualidade de vida entre pacientes epiléticos que fazem uso do CBD no controle das crises convulsivas.

Fonte: Autoria própria

A seleção de artigos ocorreu nas bases de dados PubMed, MedLine e Lilacs. Para a busca, utilizou-se os seguintes descritores “ataque epilético” e “convulsão epilética”, eventualmente combinados com as palavras-chave *Cannabis sativa* e Canabidiol. Para estabelecer relação entre os termos, aplicou-se o operador booleano AND.

Como critérios de inclusão dos estudos, adotou-se aqueles publicados nos últimos 10 anos, ou seja, entre 2012 e 2022; os publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e os que estavam, exclusivamente, tratando da relação entre epilepsia e o Canabidiol.

Como critérios de exclusão, não se aderiu as pesquisas publicadas antes de 2012; que estavam em idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol e que não estivessem focadas na temática proposta.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme as bases científicas consultadas, verificou-se que há mais de 1500 estudos publicados associando o tratamento da epilepsia com o uso do Canabidiol. O Portal da BVS concentra a maior parte dos trabalhos, seguido pela Medline e Lilacs, respectivamente. Os dados podem ser consultados no Quadro 2.

Quadro 2 - Número de estudos estabelecendo relação entre a epilepsia e o uso do Canabidiol para tratamento.

Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
Portal da BVS	771
Lilacs	13
Medline	745

Fonte: Conforme as bases/portais de dados consultados.

Pelo número de publicações encontrado, dois aspectos relevantes se destacaram. O primeiro deles diz respeito ao volume baixo de estudos dentro da temática, principalmente quando se compara o tema estudado com outros mais populares, como as neoplasias. Neste sentido há mais de 100 mil publicações, enquanto a relação epilepsia-Canabidiol apresenta pouco mais de mil trabalhos. Este aspecto pode ser justificado pela dificuldade que se tem de realizar experimentos com a *Cannabis sativa*, haja vista que diversas nações, inclusive o Brasil, ainda estigmatizam o uso para fins medicinais, impedindo o progresso do conhecimento neste campo.

De acordo com as reflexões de Matos *et al.*³, é um desafio aprovar o uso medicinal da *Cannabis sativa*, mesmo comprovando a sua eficácia terapêutica, pois há um temor, por parte das autoridades, que ao liberar a aplicação, acabariam favorecendo o uso recreativo da droga. De qualquer forma, em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), permitiu a produção e comercialização do CBD por parte de empresas brasileiras, desde que realizassem a solicitação oficial e cumprissem os critérios estabelecidos pelo órgão. Atualmente, cerca de cinco empresas já investem nesse setor.

No concernente ao segundo aspecto, no campo das publicações, apesar dos impasses técnicos e legislativos, as investigações sobre o assunto têm avançado. Ao consultar as bases, portais e plataformas científicas, percebeu-se que nos últimos dez anos (2011 a 2020) o número de trabalhos sobre o tema em questão é mais elevado do que se nota entre o período de 2000 a 2010. Em outras palavras, ainda que haja certa resistência e impedimentos legislativos, o

interesse em compreender os benefícios do Canabidiol na saúde de epiléticos tem crescido paulatinamente.

No que diz respeito às bibliografias mais atualizadas e consistentes, o Quadro 3 apresenta a relação e as principais características na dimensão da autoria, data de publicação e tipo de pesquisa. A preferência foi para estudos brasileiros e/ou publicados em português, como se observa abaixo.

Quadro 3 - Estudos selecionados.

Nº	Pesquisa	Autoria e Data	Tipo
1	O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia.	Matos <i>et al.</i> (2017) ³	Revisão bibliográfica
2	Efeitos do Canabidiol na frequência das crises epiléticas: uma Revisão sistemática.	Pereira <i>et al.</i> (2018) ¹³	Revisão sistemática
3	Uso do Canabidiol em pacientes epiléticos.	Cavichia <i>et al.</i> (2017) ¹⁸	Revisão bibliográfica
4	Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do Canabidiol.	Carvalho <i>et al.</i> (2017) ¹¹	Revisão bibliográfica
5	Revisão sistemática sobre os efeitos do Canabidiol na epilepsia infantil.	Carvalho <i>et al.</i> (2021) ¹⁴	Revisão sistemática
6	Canabidiol e epilepsia - o uso do Canabidiol para tratamento de crises epiléticas.	Belgo <i>et al.</i> (2021) ⁴	Revisão bibliográfica
7	O Canabidiol e a epilepsia fármaco-resistente: uma revisão integrativa dos últimos 5 anos.	Silva <i>et al.</i> (2018) ¹²	Revisão integrativa
8	Importância do Canabidiol para o tratamento da epilepsia no Brasil.	Santos <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Revisão bibliográfica
9	O impacto do Canabidiol na qualidade de Vida de crianças com epilepsia.	Sousa <i>et al.</i> (2021) ¹⁶	Estudo epidemiológico transversal descritivo
10	O uso do Canabidiol em paciente com epilepsia	Pereira <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Revisão de literatura

Fonte: Conforme os textos selecionados nas bases/portais de dados.

De acordo com Carvalho *et al.*¹¹, o primeiro estudo conduzido com o CBD em contexto de indivíduos com epilepsia ocorreu no Brasil conduzido pelo pesquisador Dr. Elisaldo Carlini. Trata-se de um trabalho realizado com 15 pacientes que apresentavam, pelo menos, uma crise

de convulsão semanalmente, ainda que sendo tratados com outros anticonvulsivos (fenitoína, primidona, clonazepam etc.). Por oito semanas, oito dos pacientes receberam entre 200-300 mg/dia de CBD. Ao final, quatro sujeitos não apresentaram mais crises epiléticas, três obtiveram redução significativa e apenas um deles não mostrou melhoras.

Na ótica de Belgo *et al.*⁴, em um estudo realizado com 139 pacientes diagnosticados com epilepsia e que não demonstravam melhora na diminuição dos quadros de convulsão dentro dos tratamentos disponíveis, o uso do CBD trouxe melhora no quadro, reduzindo de 50% a 60% da gravidade das crises convulsivas. Resultado semelhante pôde ser encontrado na investigação de Silva *et al.*¹², em que através de um ensaio clínico randomizado, demonstrou que a frequência das crises reduziu 64%. Taxas ainda mais otimistas foram observadas no trabalho de Pereira *et al.*¹³, no qual observou-se a melhora dos quadros de crise epilética de 43,9% até mais de 90% em pacientes tratados com CBD.

No contexto da epilepsia infantil, dentro de sete estudos analisados por Carvalho *et al.*¹⁴, houve unanimidade quanto à melhora clínica dos ataques epiléticos, especialmente quando havia combinação com doses de Tetraidrocanabinol (THC). Constatou-se também ganhos cognitivos em 85,7% dos casos de atrasos globais de desenvolvimento e comportamentais. Belgo *et al.*⁴ concordam e complementam que na população infantil tratada com CBD, houve melhora na qualidade de vida, principalmente nas funções cognitivas, nas interações sociais, na fadiga, nos comportamentos e nas dimensões físicas. Continuando na perspectiva desses pesquisadores, descobriu-se que em um estudo com 20 crianças, a maioria expressiva apresentou diminuição das crises convulsivas e aumento da qualidade de vida⁴.

No estudo de Silva *et al.*¹² foi mostrado que há significativas melhorias nos quadros de convulsão epilética. Todavia, os autores também apresentaram dois estudos em que os pacientes pioraram com o uso do Canabidiol. No primeiro, analisou-se 74 indivíduos dos quais cinco não obtiveram resultado positivo. No mesmo sentido, em uma análise realizada com 18 pacientes, sete deles apresentaram aumento no número de crises. Entretanto, destaca-se que quando as doses do CBD foram reajustadas, os ataques epiléticos melhoraram.

Ao consultar os experimentos e considerações sobre a dose adequada, a literatura não é consensual. Silva *et al.*¹² apresentaram três dosagens diferentes: 8mg/kg/dia, 20mg/kg/dia e 50mg/kg/dia. No estudo de Pereira *et al.*¹³, as doses tiveram variação entre 20 e 50mg/kg/dia. Nas análises realizadas por Carvalho *et al.*¹⁴ a dosagem mínima foi de 1mg/kg/dia, podendo chegar a 25mg/kg/dia. De qualquer modo, para Matos *et al.*³, com o intuito de garantir segurança ao paciente e o sucesso do tratamento, é prudente começar com doses de 2,5 mg/kg/dia de CBD e, posteriormente, aumentar para 5 mg/kg/dia a cada sete dias, atingindo a

dose máxima de 25 mg/kg/dia, em duas doses ao longo de, no mínimo, cinco semanas a partir do início do tratamento.

Como mencionado no início desta seção, para ter acesso ao CBD e realizar a aplicação das doses, este deve ser importado, chegando ao Brasil em tubos contendo a forma concentrada do óleo de cânhamo, como se observa na Figura 1. Vale ressaltar que o CBD deve ser administrado com os outros medicamentos já utilizados pelo paciente no controle das crises epiléticas³.

Figura 1 - Olho de cânhamo (composto rico em CBD).



Fonte: Matos *et al.*³.

Durante o tratamento, Santos *et al.*¹⁵, Sousa *et al.*¹⁶ e Pereira *et al.*¹⁷ chamam a atenção para o papel do profissional na observância dos efeitos colaterais que podem surgir. Nesse caso, encontram-se sonolência, diarreia, diminuição do apetite, alterações comportamentais, vômitos, pirexia, irritabilidade, agitação, alterações do peso, qualidade do sono diminuída, confusão mental, aumento temporário das crises, protrusão do olho direito, cansaço, dor epigástrica, sudorese, hepatotoxicidade, alteração de marcha e necessidade de mudança da concentração de drogas antiepiléticas associadas.

Cavichia *et al.*¹⁸ destacam que não há comprovação científica de que a *Cannabis* causa dependência entre os pacientes pelo seu uso medicinal como ocorre na cocaína e nicotina, por exemplo. No entanto, devido ao uso prolongado, ainda que as chances sejam mínimas, pode haver dependência psicológica e, em casos específicos, pode levar ao consumo de drogas de cunho não medicinal.

Desta forma, partindo dos dados e reflexões oferecidas pela bibliografia de base, pode-se inferir que o uso do CDB é positivo para os pacientes diagnosticados com epilepsia, desde

que sejam continuados os demais medicamentos já prescritos e que sejam observados os parâmetros de dosagem mínima e máxima, conforme cada situação. Em caso de reações adversas ou falta de adaptação do indivíduo ao tratamento, pode-se administrar doses mais baixas ou até mesmo interromper a aplicação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio deste trabalho, procurou-se compreender a relação que a *Cannabis sativa* possui no tratamento de pacientes com epilepsia. Para tanto, recorreu-se às bibliografias mais atualizadas com ênfase para contexto nacional. Neste sentido, descobriu-se, em primeiro plano, as dificuldades que a área científica enfrenta, no sentido de realizar pesquisas mais aprofundadas, por conta das limitações legislativas.

Em segundo lugar, verificou-se que o Canabidiol é uma alternativa eficaz para a diminuição das crises epiléticas entre os indivíduos diagnosticados. As pesquisas demonstraram taxas interessantes na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, a eliminação das convulsões.

Constatou-se, ainda, que as dosagens podem variar conforme as particularidades dos sujeitos. Por isso, faz-se necessário o acompanhamento cauteloso do paciente, especialmente na apresentação de efeitos colaterais, ainda que mínimos. Desta forma, será possível desenhar outra estratégia no campo da dosagem de modo que seja mais apropriada.

Sendo assim, não é interesse deste trabalho encerrar as discussões acerca do tema. Pelo contrário. Busca-se, por meio das pesquisas nas bases e portais científicos, oferecer dados atualizados e, quiçá, estimular novos pesquisadores da área a continuarem se aprofundando na temática, principalmente pelo seu caráter positivo na melhoria da vida das pessoas.

REFERÊNCIAS

1. Costa OL, Brandão EC, Segundo BML. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. 2020 Rev Med. [Acesso em: 09 mar.2022];99(2):170–81. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412>.
2. Silva CRÁ da, Cardoso I, Machado NR. Considerações sobre epilepsia. 2013 Bol Científico Pediatr. [Acesso em: 19 fev.2022];02(3):71–6. Disponível em: https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/140324183248bcped_13_03_02.pdf.
3. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonsoa RS. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. 2017 Rev Virtual Quim. [Acesso em: 24 abr.2022];9(2):786–814. Disponível em: http://rvq.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=744
4. Belgo BL da S, Sousa PTL de, Silva GASB da, Guimarães VL, Milani DR da C. Canabidiol E Epilepsia - O Uso Do Canabidiol Para Tratamento De Crises Epiléticas. 2021 Brazilian J Dev. [Acesso em: 12 mar.2022];7(3):32667–83. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/27357>.
5. Carlini E, Leite J, Tanhauser M, Bernardi A. O extrato de canabidiol e *Cannabis sativa* protege ratos e camundongos contra agentes convulsivos. 1973 J Pharm Pharmacol. [Acesso em: 05 fev.2022];25(8):664–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4148442/>.
6. Cunha J, Carlini E, Pereira A, Ramos O, Pimentel C. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. 1980 Pharmacology. [Acesso em: 13 abr.2022];21:175–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7413719/>.
7. Russo E. Cannabis in India: ancient lore and modern medicine. In: Mechoulam R, editor. Cannabinoids as therapeutics. Basel: 2005 Birkhäuser [Acesso em: 14 fev.2022]; 1–22 p. Disponível em: <https://www.cebrid.com.br/wp-content/uploads/2012/10/Simp%C3%B3sio-Internacional-Por-uma-Ag%C3%Aancia-Brasileira-da-Cannabis-Medicinal.pdf>.
8. Zuardi A. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. 2008 Bras Psiquiatr. [Acesso em: 17 abr.2022];30(3):271–80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/jqDxxjns6S6VNq9yRkxdWHx/?lang=em>
9. Devinsky O, Marsh E, Friedman D. Cannabidiol in treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional study. 2016 Lancet Neurol. [Acesso em: 15 maio .2022];15:270–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724101/>
10. Fisher R, Cross J, D’Souza C, French J. 2017 Instruction manual for the ILAE operational classification of seizure types. 2017 Epilepsia. [Acesso em: 12 fev.2022];58(4):531–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276064/>
11. Carvalho CR de, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. 2017 VITTALLE - Rev Ciências da Saúde [Internet]. [Acesso em: 27 mar.2022];29(1):54–63. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292/4740>

12. Silva ÍFBA e, Lucena PAF, Feitosa A do NA, Filho ORDM. O Canabidiol e a Epilepsia Fármaco-Resistente: Uma Revisão Integrativa Dos Últimos 5 Anos. 2018 Rev Interdiscip em Saúde, Cajazeiras. [Acesso em: 10 abr.2022];5(6):1697–710. Disponível em: https://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_22/Trabalho_21.pdf
13. Pereira F de A, Torres AC, Philadelpho VO, Ornellas LI, Veloso CR, Viana GPM, *et al.* Efeitos do canabidiol na frequência das crises epiléticas: Uma revisão sistemática. 2018 Rev Bras Neurol e Psiquiatr. [Acesso em: 15 fev.2022];22(1):86–100. Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/349>.
14. Carvalho LAN de, Cruz MDM, Oliveira PHF de, Carvalho NO de, Peres FM, Mendonça IS, *et al.* Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil. 2021 Brazilian J Dev. [Acesso em: 19 mar.2022];7(6):63347–61. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/31924>
15. Santos; AP dos, Rodrigues R de F, Souza LR de FE, Coelho VAT, Bigatello CS. Importância do canabidiol para o tratamento da epilepsia no Brasil. 2020. Rev Saúde dos Val. [Acesso em: 07 maio .2022];1:1–19. Disponível em: https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/450_importancia_do_canabidiol_para_o_tratamento_da_epilepsia_no_brasil.pdf
16. Sousa TMN de, Rodrigues BCSP, Colaço PMC, Remígio AN, Fernandes CMJ, E-Silva SR de MD, *et al.* O impacto do canabidiol na qualidade de vida de crianças com epilepsia. 2021 Rev ciênc méd, [Internet]. [Acesso em: 30 abr.2022];1–14. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-460277>
17. Pereira PG, Pugliese FS, Silva MS da, Andrade LG de. O Uso Do Canabidiol Em Paciente Com Epilepsia. 2021 Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ. [Acesso em: 17 fev.2022];7(9):424–33. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2225>
18. Cavichia AM, Carvalho V da S, Ramos K. Uso do canabidiol em pacientes epiléticos. 2017 Rev Científica do Cent Univ Jales. [Acesso em: 05 mar..2022];8:171–96. Disponível em: <https://reuni.unijales.edu.br/edicoes/12/uso-do-canabidiol-em-pacientes-epilepticos.pdf>.