

Centro Universitário de Patos
Curso de Medicina
v. 6, 2021, p. 107-118.
ISSN: 2448-1394



O USO TERAPÊUTICO DO CANNABIDIOL NAS EPILEPSIAS REFRACTÁRIAS

THE THERAPEUTIC USE OF CANNABIDIOL IN REFRACTORY EPILEPSIES

Gisnaac Santos de Oliveira Júnior
Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos – ITPAC – Palmas – Tocantins - Brasil
gisnaac_jun@hotmail.com.br

Flávia Sousa Silva
Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos – ITPAC – Palmas – Tocantins - Brasil
flaviassilva2324@gmail.com

Gíssia Santana Carmo
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba – Brasil
gissiascarmo@hotmail.com

João Felipe Borges Bento
Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos – ITPAC – Palmas – Tocantins - Brasil
fellipediasfv@gmail.com

Jonatha Rospide Nunes
Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos – ITPAC – Palmas – Tocantins - Brasil
jonatharospidenunes2015@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem como objetivo analisar o uso terapêutico do canabidiol em pacientes com diagnóstico de epilepsias resistentes ao tratamento.

Métodos: Este é um estudo de revisão de literatura, do tipo integrativo, sendo considerada a mais abrangente das revisões, pois engloba uma visão ampla de estudos experimentais e não experimentais. Ao todo foram incluídas 12 publicações, entre 2015 e 2020, retirados das bases de dados LILACS, Scielo e PubMed.

Resultados: Quanto ao uso terapêutico do CBD no tratamento da TRE, observa-se uma eficácia no uso adjuvante aos medicamentos antiepilépticos e não como monoterapia. Entretanto, foi relatada ocorrência de efeitos adversos ao uso do CBD, tais como: sonolência, náuseas e vômitos, diarreia, febre, lesões de pele, ataxia, hiporexia e elevação das enzimas hepáticas.

Conclusões: A partir desses resultados, conclui-se que o CBD possui um grande potencial terapêutico diante das TRE como terapia adjuvante aos FAE's habituais, tendo eficácia na redução da frequência do número de crises, porém apresentando efeitos adversos e pouco conhecimento quanto a dosagens seguras e interações com os FAE's e outros medicamentos. Dessa forma é necessário mais estudos para quantificar os benefícios e malefícios com o uso do CBD diante da diversidade de epilepsias.

Palavras-Chave: Uso terapêutico. Canabidiol. Epilepsia resistente a drogas.

ABSTRACT

Objective: This study aims to analyze the therapeutic use of cannabidiol in patients diagnosed with treatment-resistant epilepsies.

Methods: This is a literature review study, of the integrative type, being considered the most comprehensive of reviews, as it encompasses a broad view of experimental and non-experimental studies. Altogether, 12 publications were included, between 2015 and 2020, taken from the LILACS, Scielo, and PubMed databases.

Results: Results the therapeutic use of CBD in the treatment of ERT, there is efficacy in the adjuvant use of antiepileptic drugs and not as monotherapy. However, adverse effects to CBD use have been reported, such as: drowsiness, nausea and vomiting, diarrhea, fever, skin lesions, ataxia, hyporexia and elevated liver enzymes.

Conclusions: From these results, it is concluded that CBD has a great therapeutic potential in face of ERTs as an adjunct therapy to the usual FAE's, being effective in reducing the frequency of the number of crises, but presenting adverse effects and little knowledge regarding safe dosages and interactions with FAE's and other medications. Thus, further studies are needed to quantify the benefits and harms with the use of CBD in view of the diversity of existing epilepsies.

Keywords: therapeutic use. Cannabidiol. Drug Resistant Epilepsy.

1. Introdução

A *Cannabis sativa* é um arbusto da família Moraceae, conhecido pelo nome de “cânhamo da Índia”, que cresce em várias partes do mundo, principalmente nas regiões tropicais e temperadas, a qual pertencente à ordem das urticales e da família das canabináceas¹. Há séculos, a humanidade descobriu a planta *Cannabis Sativa* (*cannabis*) e suas diversas funcionalidades. A primeira evidência dessa descoberta foi encontrada na China, desde 4.000 aC, na produção de fibras a partir dos caules, sendo usadas confecção fios, cordas, têxteis e até papel².

Durante os anos 2.700 a.C, o uso de *cannabis* como medicamento pelos antigos chineses foi relatado na farmacopeia mais antiga do mundo. Suas indicações para o uso de *cannabis* incluíam: dores reumáticas, constipação intestinal, distúrbios do aparelho reprodutor feminino, malária e outros. No início da era cristã (110 - 207 DC), um composto da planta, era usado para anestesiá-los durante as operações cirúrgicas².

Já na Índia, o uso da *cannabis* foi amplamente disseminado tanto como medicamento quanto como droga recreativa. Sendo seu uso médico e religioso, provavelmente, começou juntos e por volta de 1000 anos a.C².

Os compostos canabinóides podem ser encontrados naturalmente em plantas, totalmente sintetizados ou endógenos³. Um composto endógeno é aquele que é produzido naturalmente pelo organismo e que interage com o receptor também este endógeno, A presença de receptores canabinóides em células confirma a existência de um sistema canabinóide endógeno⁴. Presentes dentro dos sistemas nervosos centrais, o receptor CB1 está primariamente localizado nos terminais nervosos pré-sinápticos e é responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB2, ao contrário, é o principal receptor de canabinoide no sistema imune, mas também pode expressar-se nos neurônios⁵.

Os quatro canabinóides mais abundantes são: o D-9-tetra-hidrocanabinol (D 9 -THC), o canabinol (CBN) o canabidiol (CBD) e o D-8-tetra-hidrocanabinol (D 8 -THC). As substâncias psicoativas da cannabis, os canabinóides, estão localizadas por toda a planta, sendo que o principal princípio ativo da cannabis é o D-9-tetra-hidrocannabinol (THC)⁴. O CBN também tem propriedades psicoativas; no entanto, estes são muito inferiores aos descritos para Δ^9 -THC. Já o CBD é um composto que não possui propriedades psicoativas, portanto seus possíveis efeitos clínicos ainda estão sendo investigados⁶. O D 8 -THC aparece somente em algumas variedades de plantas da cannabis, e apresenta um pequeno poder psicoativo e um elevado efeito antiemético⁷.

A planta Cannabis sativa apresentava múltiplas funcionalidades, tais como: analgésica, anticonvulsivante, hipnótica, tranquilizante, anestésico, anti-inflamatório, antibiótico, antiparasita, antiespasmódico, digestivo, estimulante do apetite, diurético, afrodisíaco ou anafrodisíaco, antitússico e expectorante².

A epilepsia abrange uma ampla gama de síndromes crônicas caracterizadas por convulsões recorrentes, não provocadas e imprevisíveis⁸. "Uma convulsão é uma perturbação fisiopatológica paroxísmica transitória da função cerebral causada por uma descarga espontânea e excessiva de neurônios"⁹. Estima-se que de 65 a 70 milhões de pacientes com epilepsia em todo mundo, 80% vivem em países em desenvolvimento⁸. Cerca de 7,6 por 1000 pessoas têm epilepsia durante a vida¹⁰.

Para Fisher RS, a ILAE (*International League Against Epilepsy*), possui uma classificação mais ampliada para a epilepsia que se baseia em 4 tipos e seus subtipos, associados as possíveis etiologias (estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imunológica e desconhecida).

- O primeiro tipo é a de início focal, podendo ser perceptivas ou disperceptivas, de início motor (automatismo, atônicas, clônicas, espasmos epiléticos, hipercinéticas, mioclônicas ou tônicas) ou não motor (parada comportamental, autonômicas, cognitivas, emocionais ou sensoriais); Pode haver caso de início focal evoluindo para tônico-clônica bilateral;
- O segundo tipo é o de início generalizado, podendo ser motor (Tônico-clônicas, clônicas, mioclônicas, mioclono-tônico-clônicas, mioclono-atônicas, atônicas ou espasmos epiléticos) ou não motor/ausências (típicas, atípicas, mioclônica ou mioclônias palpebrais);
- O terceiro tipo é o de início desconhecido podendo ser motor (tônico-clônicas ou espasmos epiléticos) ou não motor (parada comportamental);
- O quarto tipo são as não classificadas¹¹.

Baseado na CID 10, a epilepsia é categorizada por:

- CID 10 - G40.0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

- CID 10 - G40.1 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples
- CID 10 - G40.2 Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas
- CID 10 - G40.3 Epilepsia e síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas
- CID 10 - G40.4 Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas
- CID 10 - G40.5 Síndromes epilépticas especiais
- CID 10 - G40.6 Crise de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)
- CID 10 - G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal.
- CID 10 - G40.8 Outras epilepsias.
- CID 10 - G40.9 Epilepsia, não especificada¹².

Diante das classificações de epilepsia, definimos a epilepsia resistente ao tratamento (TRE) como uma falha em alcançar a remissão das crises sustentadas após calibração apropriada de pelo menos dois medicamentos antiepilépticos (AEDs), tal alteração afeta aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia¹³.

A história farmacológica dos antiepilépticos (FAEs) foi dividida, inicialmente, em três gerações distintas. "A primeira geração compreende aqueles comercializados entre 1857 e 1958 e inclui o brometo de potássio, o fenobarbital e várias moléculas derivadas da estrutura dos barbitúricos, como a fenitoína, a primidona, a trimetadiona e a etossuximida. A segunda geração inclui fármacos como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos, introduzidos entre 1960 e 1975, quimicamente diferentes dos barbitúricos. Apenas após 1980, passaram a ser comercializados compostos da terceira geração, constituído por fármacos descobertos pelo "desenvolvimento racional", como a progabida, a gabapentina, a vigabatrina e a tiagabina, bem como por outras ainda descobertas de forma acidental, como a lamotrigina e o topiramato"⁹.

Apesar dessas vantagens encorajadoras e bem-vindas que os novos AEDs trouxeram para o tratamento da epilepsia, há uma preocupação crescente de que a eficácia do tratamento medicamentoso da epilepsia não tenha melhorado substancialmente com a introdução de novos AEDs¹⁴.

Este estudo tem como objetivo analisar o uso terapêutico do canabidiol em pacientes com diagnóstico de epilepsias resistentes ao tratamento. Devido a epilepsia causar grande impacto na vida de seus portadores torna-se fundamental, a partir dos resultados encontrados no fim desse trabalho, o desenvolvimento de novas pesquisas a

fim de gerar maior conhecimento sobre o tema e também compreender suas vantagens e desvantagens para os possíveis pacientes.

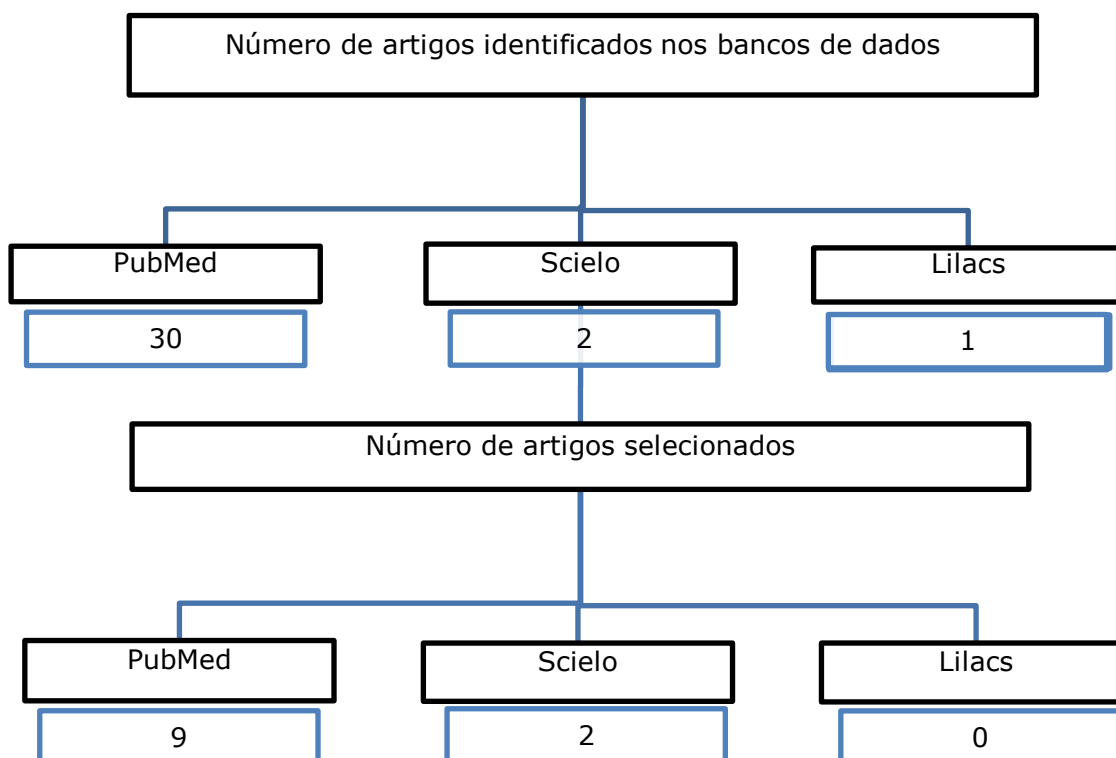
2. Métodos

Este é um estudo de revisão de literatura, do tipo integrativo, sendo considerada a mais abrangente das revisões, pois engloba uma visão ampla de estudos experimentais e não experimentais. Foi escolhido como pergunta norteadora da pesquisa "o uso terapêutico do canabidiol é eficaz nas epilepsias resistentes a drogas?". Com isso o objetivo do estudo é observar a eficácia do cannabidiol nas epilepsias refratárias. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed). Foram usados os Descritores em Ciências e Saúde (DeCS) em inglês: therapeutic use, Cannabidiol, Drug Resistant Epilepsy e em português: Uso terapêutico, Canabidiol e Epilepsia resistente a drogas para a busca.

Tendo como critérios de inclusão: publicações entre 2015 e 2020, textos com acesso gratuito, artigos nos idiomas português e inglês e que se enquadrem em: ensaios clínicos, duplos cegos randomizados, estudos expandidos e ensaios abertos. Foram excluídos desta revisão: revisões de literatura e relatos de caso. Primeiramente, foram avaliados todos os títulos e resumos dos textos selecionados para verificar se atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, foram lidos na íntegra todos os estudos selecionados.

Ao todo foram incluídas 12 publicações retiradas das bases de dados escolhidas. Sendo 2 na SciELO, disponíveis na data da pesquisa, 9 no Pub-Med e 0 no LILACS, como demonstrado no fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Seleção dos Artigos



Fonte: Autoria própria (2020).

3. Resultados

De acordo com o Quadro 1, a maioria dos artigos encontrados foram do ano de 2018 (54,54%, n=6) seguido do ano de 2019(18,18%,n=2) , 2017 (18,18%, n=2) e 2016 (9,09%, n=1), sendo a língua prevelante o inglês. Observa-se também uma homogeneidade quanto ao número de estudos encontrados em uma única base de dados, sendo o PubMed maior detentor desses artigos. Quanto ao tipo de literatura houve um predomínio de estudos abertos, seguidos por duplo-cegos randomizados, acesso expandido e ensaios clínicos.

Quadro 1: Apresentação dos estudos que constituíram esta revisão integrativa da literatura

Autoria/Ano	Periódico	Método	Objetivo	Conclusões
Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. 2018	Revista Epilepsia	Estudo aberto	O objetivo principal foi estabelecer a segurança e tolerabilidade do CBD, e o objetivo secundário foi obter dados de eficácia preliminares	Mostrando reduções significativas na frequência de convulsões para pacientes que receberam CBD adicional vs placebo.

Autoria/Ano	Periódico	Método	Objetivo	Conclusões
Orrin Devinsky, MD, et al 2018	Revista Neurology	Estudo duplo-cego randomizado	O objetivo principal da pesquisa era avaliar a segurança de doses múltiplas de CBD em comparação com placebo	o CBD resultou em mais efeitos adversos do que o placebo. No entanto, foi geralmente bem tolerado e com segurança semelhante ao achado em estudos abertos
Evan J. Hess, et al 2016	Revista Epilepsia	Estudo de acesso expandido	Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do CBD como um adjunto aos medicamentos antiepilépticos atuais em pacientes internados com convulsões refratárias no contexto de TSC (complexo de esclerose tuberosa)	Eficácia do CBD no controle da atividade convulsiva nos pacientes com TSC
J.P. Szaflarski et al 2018	Elsevier	Estudo aberto	Avaliar a segurança e eficácia do Epidiolex® em uma grande amostra de crianças e adultos com TRE	Evidenciaram durante o tratamento com o CBD melhoria significativa na escala de gravidade de convulsões de Chalfont, perfil de efeitos adversos e frequência de convulsões
Orrin Devinsky, M.D , et al 2018	New England Journal of Medicine	Estudo duplo-cego randomizado	Retificar a eficácia do canabidiol nas crises epilépticas que ocorrem na síndrome de lennox- gastaut .	O CBD foi associado a maiores reduções na frequência de crises convulsivas e demais crises do que o placebo em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut mas foi observado presença de efeitos adversos
Orrin Devinsky, M.D , et al 2017	New England Journal of Medicine	Estudo duplo-cego randomizado	Tratar a epilepsia resistente a medicamentos na síndrome de Dravet.	Evidenciou redução na frequência de ataques convulsivos em crianças e adultos jovens com síndrome de Dravet mas associado a efeitos adversos
A. Mitelpunkt et al 2019	Elsevier	Estudo aberto	Avaliar a segurança e eficácia da administração oral de PTL-101, formulação oral de CBD como uma terapia adicional no tratamento de epilepsia intratável entre pacientes pediátricos	Demonstrou potente efeito de PTL-101 entre pacientes pediátricos com epilepsia resistente a tratamentos

Autoria/Ano	Periódico	Método	Objetivo	Conclusões
L.C. Laux, et al 2019	Elsevier	Estudo de acesso expandido	Avaliar se o CBD como terapia complementar	Os resultados desta análise provisória apóiam o CBD adicional como uma opção de tratamento de longo prazo eficaz em LGS ou DS.
Reithmeier et al 2018	BMC Pediatrics	Estudo clínico aberto	Determinar se o extrato enriquecido de Cannabis é seguro e bem tolerado para pacientes pediátricos com epilepsia refratária	O registro da atividade EEG nos participantes permite uma medição objetiva da eficácia do extrato de Cannabis herbal em relação à dosagem e farmacocinética de estado estacionário.
T. E. Gaston et al 2017	Revista Epilepsia	Estudo Clínico aberto prospectivo	Identificar BD;Epidiolex) e os medicamentos antiepilépticos comumente usados potenciais interações farmacocinéticas entre a formulação farmacêutica de canabidiol	Aumento do topiramato, rufinamida e N-desmetilclobazam e diminuição nos níveis séricos de clobazam foram observados com o aumento da dose de CBD.
J.P. Szaflarski et al 2018	Epilepsy Behavior	Estudo aberto	Caracterizar as mudanças nos perfis de eventos adversos, gravidade das crises e frequência em resposta a uma formulação farmacêutica de alta pureza canabidiol	Sugere melhora em cerca de 50 - 60% dos pacientes que tomaram vários extratos Cannabis para o tratamento de epilepsia resistente ao tratamento (TRE), incluindo aqueles que foram tratados com canabidiol purificado (CBD).

Fonte: Autoria própria (2020).

4. Discussão

Os tratamentos atualmente disponíveis para epilepsia falham em controlar as convulsões em 30 - 40% dos pacientes^{13, 15-16}. Com isso, o uso terapêutico do CBD vem se mostrando promissor no controle das epilepsias refratárias. Uma compilação dos dados anedóticos e dos primeiros ensaios clínicos sugere melhora em cerca de 50 - 60% dos pacientes que tomaram vários extratos de Cannabis para o tratamento de epilepsia resistente ao tratamento (TRE), incluindo aqueles que foram tratados com canabidiol purificado (CBD)^{13, 15-20, 23}.

Quanto ao uso terapêutico do CBD no tratamento da TRE, observa-se uma eficácia no uso adjuvante aos medicamentos anti-epilépticos e não como monoterapia¹⁷⁻²⁰. Mostra-se eficaz na redução da frequência de crises, principalmente nas Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet onde foi obtido uma redução de 50% da frequência de crises convulsivas em comparação com 18% com o placebo e 43% dos pacientes tiveram uma redução de 50% na frequência de crises com uso do CBD e 27% com uso do placebo, sendo que 5% dos pacientes em uso de CBD ficaram totalmente livres de crises e 0% com uso do placebo, respectivamente^{17, 20-21}.

Entretanto, foi relatada ocorrência de efeitos adversos ao uso do CBD, tais como: sonolência, náuseas e vômitos, diarreia, febre, lesões de pele, ataxia, hiporexia e elevação das enzimas hepáticas^{13, 15-17, 20-21}. Sendo a alteração de aminotransferases hepáticas relatada como consequência da interação entre o CBD e o clobazam ou ácido valpróico^{17-18, 21-22}. Em relação às formulações com extrato CBD foram descritos alguns efeitos psicotrópicos, diferentemente das formulações purificadas onde não foram descritos esses eventos¹³. Com isso, tornam-se necessário estudos e testes terapêuticos a fim de compreender melhor as propriedades farmacológicas e seus efeitos adversos a longo prazo, bem como a melhor formulação de CBD²¹.

Atualmente, a LBE (liga brasileira de Epilepsia) adicionou o CBD no protocolo terapêutico de epilepsia como medicamento de segunda escolha para as síndromes Lennox-Gastaut e Dravet, mas não têm dados quanto a dosagens máximas, interações medicamentosas e efeitos idiossincráticos. Retificando a necessidade de estudos.

4. Conclusão

A partir desses resultados, conclui-se que o CBD possui um grande potencial terapêutico diante das TRE como terapia adjuvante aos FAE's habituais, tendo eficácia na redução da frequência do número de crises, porém apresentando efeitos adversos e pouco conhecimento quanto a dosagens seguras e interações com os FAE's e outros medicamentos. Entre as síndromes epiléticas, as de Lennox-Gastaut e Dravet são as que melhores responderam, sendo necessários estudos para quantificar os benefícios e malefícios com o uso do CBD em outros tipos.

Referências

1. Honório et al..Aspectos Terapêuticos de Compostos da Planta Cannabis sativa.Quím. Nova vol.29 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2006. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000200024.

Data de acesso: 01/10/2020

2. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(2):153-7. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000200015. Data de acesso: 01/10/2020
3. Mechoulam, R.; Ben-Shabat, S. (1999). From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2- arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. Nat. Prod. Rep., 16, pp. 131-143. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331283/>.
4. Ribeiro, J.A.C. A cannabis e suas aplicações terapêuticas. 2014. 65 fls. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, 2014. Disponível em https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf. Data de acesso: 06/10/2020
5. Saito VM et al. Endocanabinoides, depressão e ansiedade. Revista Brasileira de Psiquiatria, vol 32• Supl I, maio 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a04v32s1.pdf>. Data de acesso: 03/10/2020
6. Netzahualcoyotzi-Pietra et al. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. Rev Biomed. 20, pp. 128-153. Disponível em <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2009/bio092f.pdf>. Data de acesso: 02/10/2020
7. Gaiza, I. et al. Intoxicación por drogas, ANALES Sis San Navarra, 2003, 26, pp. 99- 128. Disponível em http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272003000200006&lng=pt&nrm=iso. Data de acesso: 03/10/2020
8. SIQUEIRA, H. H. et al. Self-reported adherence among people with epilepsy in Brazil. Epilepsy & Behavior, San Diego, v. 103, p. 106498, feb. 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653605/>. Data de acesso: 01/10/2020
9. Sadock JB, Sadock VA., Ruiz P. Compêndio de psiquiatria : ciência do comportamento e psiquiatria clínica 11. ed. Porto Alegre ;Editora Artmed ;2017. Transtornos neurocognitivos ;Pagina 723.
10. Epilepsy: a public health imperative. Summary. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MSD/MER/19.2). Disponível em https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/. Data de acesso: 03/10/2020
11. Fisher R.S et al. Operational Classification of Seizure Types. Epilepsia, 58(4):522–530, 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276060/>. Data de acesso: 03/10/2020
12. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde(BR). PORTARIA Nº 492, de 23 de setembro de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – epilepsia. Diário Oficial da União nº 217, de 8 de novembro de 2002, Seção 1, página 163. Disponível em

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0492_23_09_2010.html. Data de acesso: 02/10/2020

13. Mitelpunkt A. et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy & Behavior* 98 (2019) 233–237. Disponível em <https://www.epilepsybehavior.com/action/showPdf?pii=S1525-5050%2819%2930305-1>.

Data de acesso: 05/10/2020

14. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 52(4):657–678, 2011. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426333/>. Data de acesso: 03/10/2020

15. Szaflarski J.P. et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy & Behavior*, Volume 87, P131-136, OCTOBER, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100226/>. Data de acesso: 02/10/2020

16. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59:1540–1548. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.14477>. Data de acesso: 03/10/2020

17. Devinsky O. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 378;20 nejm.org May 17, 2018. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1714631?articleTools=true>. Data de acesso: 05/10/2020

18. Hess E.J., et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 57(10):1617–1624, 2016. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.13499>. Data de acesso: 05/10/2020

19. Laux L.C., et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research*. Volume 154, , Pages 13-20, August, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>. Data de acesso: 05/10/2020

20. Devinsky O et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrom. *Neurology* | Volume 90, Number 14 | April 3, 2018. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890607/pdf/NEUROLOGY2017824698.pdf>. Data de acesso: 06/10/2020

21. Devinsky O. et al . Cannabidiol for Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med 2017;376:2011-20. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611618?articleTools=true>. Data de acesso: 06/10/2020
22. Gaston T.E. et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia, Vol. 58, N. 9, pag. 1586–1592, September 2017. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.13852>. Data de acesso: 07/10/2020
23. Reithmeier et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. BMC Pediatrics, Nº 221, July ,2018. Disponivel em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035794/>. Data de acesso: 07/10/2020