

## Uso medicinal da cannabis no tratamento da epilepsia

### Medicinal use of cannabis in the treatment of epilepsy

### Uso medicinal del cannabis en el tratamiento de la epilepsia

Recebido: 17/05/2022 | Revisado: 10/06/2022 | Aceito: 12/06/2022 | Publicado: 14/06/2022

**Ana Karolayne Soares da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-4195>

Centro Universitário do Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: karolayne1109@gmail.com

**Tibério Cesar Lima de Vasconcelos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Centro Universitário do Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: tiberio.vasconcelos@professores.unifavip.edu.br

#### Resumo

A epilepsia é uma doença neurológica, caracterizada por atividade neuronal excessiva, as crises convulsivas. Estudos comprovam que a incidência dos sintomas é maior no primeiro ano de vida, e o número aproximado de pacientes acometidos no mundo é de 70 milhões de pessoas. Objetivo: O objetivo desse presente trabalho é investigar o uso medicinal da cannabis, assim como analisar sua segurança e eficácia no tratamento da epilepsia. Metodologia: Para que isso fosse possível, foi realizada uma revisão sistemática, em tais bases de dados: ScienceDirect, Biblioteca Virtual de Saúde – BVS e Pubmed, utilizando os descritores cannabis e epilepsia, cannabis e farmacologia. Resultados: Os fármacos que são utilizados como forma de tratamento têm eficácia em cerca de 70% dos casos, onde os 30% restantes apresentam uma forma refratária ao tratamento. Estas circunstâncias geram fervor no desenvolvimento de efetivas soluções terapêuticas no tratamento desses casos refratários, dessa forma, a cannabis chega a ganhar espaço, quando apresenta várias funções terapêuticas, como a diminuição da frequência das convulsões, que é de grande valia para tais pacientes. Conclusão: A partir do recolhimento de dados, a conclusão é que o uso da cannabis tem efeito promissor no tratamento da epilepsia, quando comparado à convencional farmacoterapia, mesmo acompanhando alguns efeitos colaterais que são de certa forma aceitáveis. É de considerável importância ressaltar que por se tratar de um extrato que possui origem de uma planta vista como droga psicoativa, seu rótulo torna-se valioso para o avanço científico, necessitando de mais análises e estudos futuros.

**Palavras-chave:** Epilepsia; Farmacologia; Cannabis sativa; Tratamento; Ensino em saúde.

#### Abstract

Epilepsy is a neurological disease, characterized by excessive neuronal activity, the seizures. Studies show that the incidence of symptoms is higher in the first year of life, and the approximate number of patients affected in the world is 70 million people. Objective: The objective of this present work is to investigate the medicinal use of cannabis, as well as to analyze its safety and efficacy in the treatment of epilepsy. Methodology: To make this possible, a systematic review was carried out in such databases: ScienceDirect, Virtual Health Library – VHL and Pubmed, using the descriptors cannabis and epilepsy, cannabis and pharmacology, cannabis treatment, epilepsy. Results: Drugs that are used as a form of treatment are effective in about 70% of cases, with the remaining 30% presenting a refractory form to treatment. These circumstances generate fervor in the development of effective therapeutic solutions in the treatment of these refractory cases, in this way, cannabis comes to gain space, when it has several therapeutic functions, such as reducing the frequency of seizures, which is of great value for such patients. Conclusion: From the data collection, the conclusion is that the use of cannabis has a promising effect in the treatment of epilepsy, when compared to conventional pharmacotherapy, even with some side effects that are somewhat acceptable. It is of considerable importance to emphasize that because it is an extract that originates from a plant seen as a psychoactive drug, its label becomes valuable for scientific advancement, requiring further analysis and future studies.

**Keywords:** Epilepsy; Pharmacology; Cannabis sativa; Treatment; Health teaching.

#### Resumen

La epilepsia es una enfermedad neurológica, caracterizada por una actividad neuronal excesiva, las convulsiones. Los estudios muestran que la incidencia de síntomas es mayor en el primer año de vida, y el número aproximado de pacientes afectados en el mundo es de 70 millones de personas. Objetivo: El objetivo del presente trabajo es investigar el uso medicinal del cannabis, así como analizar su seguridad y eficacia en el tratamiento de la epilepsia. Metodología: Para posibilitar esto, se realizó una revisión sistemática en dichas bases de datos: ScienceDirect, Biblioteca Virtual en Salud – BVS y Pubmed, utilizando los descriptores cannabis y epilepsia, cannabis y farmacología, tratamiento con cannabis, epilepsia. Resultados: Los fármacos que se utilizan como forma de tratamiento son efectivos en alrededor del 70% de los casos, presentando el 30% restante una forma refractaria al

tratamiento. Estas circunstancias generan fervor en el desarrollo de soluciones terapéuticas efectivas en el tratamiento de estos casos refractarios, de esta forma, el cannabis viene a ganar espacio, cuando tiene varias funciones terapéuticas, como la reducción de la frecuencia de las convulsiones, lo cual es de gran valor para tales pacientes. Conclusión: A partir de la recopilación de datos, se concluye que el uso de cannabis tiene un efecto prometedor en el tratamiento de la epilepsia, en comparación con la farmacoterapia convencional, incluso con algunos efectos secundarios que son algo aceptables. Es de suma importancia resaltar que por tratarse de un extracto que se origina de una planta vista como droga psicoactiva, su etiqueta se vuelve valiosa para el avance científico, requiriendo mayores análisis y estudios futuros.

**Palabras clave:** Epilepsia; Farmacología; Cannabis sativa; Tratamiento; Enseñanza en salud.

## 1. Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes no mundo e afeta cerca de 70 milhões de pessoas mundialmente (Ngugi et al., 2010). É uma doença cerebral crônica que decorre de etiologias e se caracteriza pela ocorrência repetitiva de crises epiléticas não provocadas (Bragatti et al., 2013). A epilepsia é um distúrbio cerebral que acomete uma pequena parcela da população mundial (Schmidt et al., 2012), a pessoa diagnosticada como epilética, tem sua qualidade de vida prejudicada de forma grave. (Devinsky et al., 2018) e pode provocar danos cerebrais, principalmente no período de desenvolvimento (Berg et al., 2012).

O tratamento para doença é feito através de medicamentos. Nos dias atuais, o mercado farmacêutico dispõe de mais de 20 fármacos que contém propriedades antiepiléticas, grande parte se associa a muitos efeitos colaterais, além do custo financeiro elevado (Pereira et al., 2018). Essas circunstâncias propõem interesse de desenvolvimento de soluções terapêuticas que realmente tenham efetividade no campo científico. Onde a cannabis ganha espaço, devido a apresentar muitas funções terapêuticas, dentre elas a diminuição de convulsões (Carvalho et al., 2017).

A Cannabis é administrada há muito tempo com a finalidade de auxiliar no tratamento de diversas doenças e problemas de saúde, como dores, malária, tuberculose, constipação e entre elas a epilepsia. Era utilizada também como ansiolítico, sedativo e hipnótico como coadjuvante a diminuição dos sintomas da ansiedade, histeria e manias. É notável que não é algo atual, entretanto, se faz necessário estudos acerca dos possíveis benefícios que essa substância pode desempenhar no tratamento de tais condições médicas (para revisão ver Zuardi, 2008; Izzo et al., 2009).

Na década de 70 o grupo de Raphael Mechoulam conseguiu descrever a estrutura molecular do THC, que é o principal composto ativo da Cannabis, entretanto o estudo só foi publicado por William Brook O'Shaughnessy em 1983. Após isso foram identificados diversos compostos, entre eles o CBD, canabicromeno e canabinol, que são definidos como canabinóides ou fitocannabinóides. (Whitebread, 1970; Di Marzo, 2006).

No tratamento da epilepsia onde os pacientes apresentam quadros refratários foram observados ótimos resultados quando utilizados os canabinóides THC E CBD. O THC quando administrado em pequenas doses atua como um modulador de convulsões, por ser um agonista de CB1, entretanto pode resultar no surgimento ou agravamento de atividade epileptiforme, se for administrado em grandes doses (Karler; Turkanis, 1978; Lutz, 2004). Os dois compostos atuam como antagonistas altamente competitivos. Enquanto o THC gera euforia, o CBD bloqueia e inibe o senso de humor. (Bergeret, J., 1991).

O canabidiol (CBD) como um dos principais componentes da cannabis, demonstrou efeito sobre crises epiléticas. Em setembro de 2019 foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos, logo depois do desenvolvimento clínico, a sua utilização para o tratamento de crises epiléticas quando associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) e também à síndrome de Dravet (SD), sendo combinado com clobazam (CLB). A uso só pode ser feito por pacientes a partir de dois anos de idade. (García-Penas, L., 2021).

Para aceitação da introdução da cannabis como espécie de tratamento da epilepsia é necessário que o preconceito existente no meio social devido ao uso recreativo seja reduzido, pois um de seus principais ativos é o Canabidiol, sendo um dos 80 canabinóides existentes na Cannabis Sativa (Izzo et al., 2009) e os efeitos psicoativos típicos da planta não são produzidos

(Hollister, 1973; Martin-Santos et al., 2012). Tendo isso em vista, sabe-se que após o uso dessa substância o paciente não irá apresentar um comportamento semelhante ao exposto por uma pessoa que utiliza de forma habitual e sem o objetivo terapêutico.

Destarte, o intuito deste trabalho é informar mediante diversos estudos a importância do uso terapêutico da Cannabis e os benefícios ofertados por seus canabinóides. Será desempenhada, também, uma breve explanação sobre a doença, falando-se sobre suas causas, sintomas, formas de tratamentos atuais e alternativos.

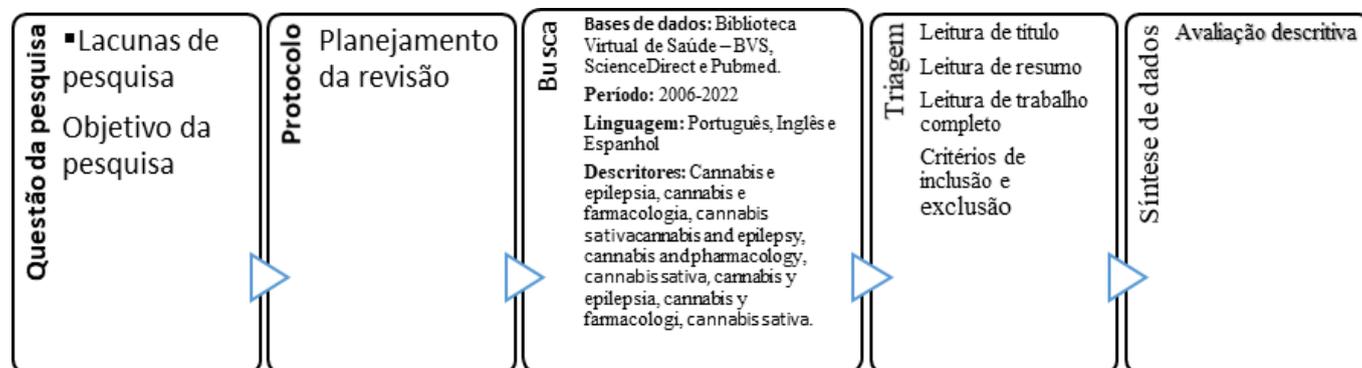
## 2. Metodologia

A revisão sistemática contempla uma série de etapas cruciais, dentro de um sistema de categorização retrospectiva de cunho qualitativo e quantitativo com propósito de reunir estudos para que seja realizada uma avaliação crítica, seguindo um fluxo metodológico (Sampaio & Mancini, 2007). O modelo desse trabalho é revisão bibliográfica sistemática, com caráter exploratório e abordagem indireta, focando sempre em um objeto e suas alterações.

Na realização deste trabalho, foi realizada uma revisão sistemática, nas bases de dados: ScienceDirect, Biblioteca Virtual de Saúde – BVS e Pubmed. Foram utilizados os seguintes descritores nessa pesquisa: Cannabis e epilepsia, cannabis e farmacologia, cannabis sativa, cannabis and epilepsy, cannabis and pharmacology, cannabis sativa, cannabis y epilepsia, cannabis y farmacologia, cannabis sativa.

Foram aplicados alguns critérios de inclusão, como: trabalhos originais, com data de postagem entre 2006 e 2022, em português, espanhol ou inglês e que abordassem a temática revisada (Figura 1).

**Figura 1.** Processo de condução da revisão sistemática.



Fonte: Autores (2022).

### Procedimento de busca e triagem dos artigos

Realizada a pesquisa na base de dados ScienceDirect, somando-se o resultado dos descritores, foram encontrados 8.260 trabalhos, logo após uma análise mais criteriosa (quadro 2), a quantidade foi reduzida para 345 artigos para apenas leitura de títulos, o número resultante foi de 34 trabalhos que foram utilizados para análise do resumo, resultando no final somente 4 trabalhos que realmente foram examinados por completo.

Posterior a essas análises, na base Biblioteca Virtual de Saúde – BVS, somando-se todos os descritores, foi possível identificar 15.941 artigos, onde o resultado foi de 389 trabalhos quando foram aplicados os critérios, após da leitura dos títulos 22 trabalhos tiveram seu resumo observado, e apenas 3 foram completamente analisados.

Para finalizar, a exploração à base Pubmed, obtiveram-se 28.658 artigos, quando somados todos os descritores, teve redução para 922, após aplicação de determinados critérios, e decorrente da leitura dos títulos foram selecionados somente 19 trabalhos para avaliar o resumo, enfim foram selecionados 9 artigos para ser feita leitura completa (Quadro 1).

**Quadro 1.** Etapas do processo da coleta de dados nas bases de dados, contabilizando todos os descritores.

<b>Etapas</b>	<b>ScienceDirect</b>	<b>BVS</b>	<b>Pubmed</b>
<b>Trabalhos iniciais</b>	8.260	15.941	28.658
<b>Leitura de título</b>	345	389	922
<b>Leitura de resumo</b>	34	22	19
<b>Leitura de trabalho completo</b>	4	3	9
<b>Mostra de base</b>	2	1	3
<b>Total</b>			6

Fonte: Autores (2022).

Os critérios de inclusão e exclusão utilizados para seleção dos trabalhos abordados são esses:

**Quadro 2.** Critérios de Inclusão e Exclusão.

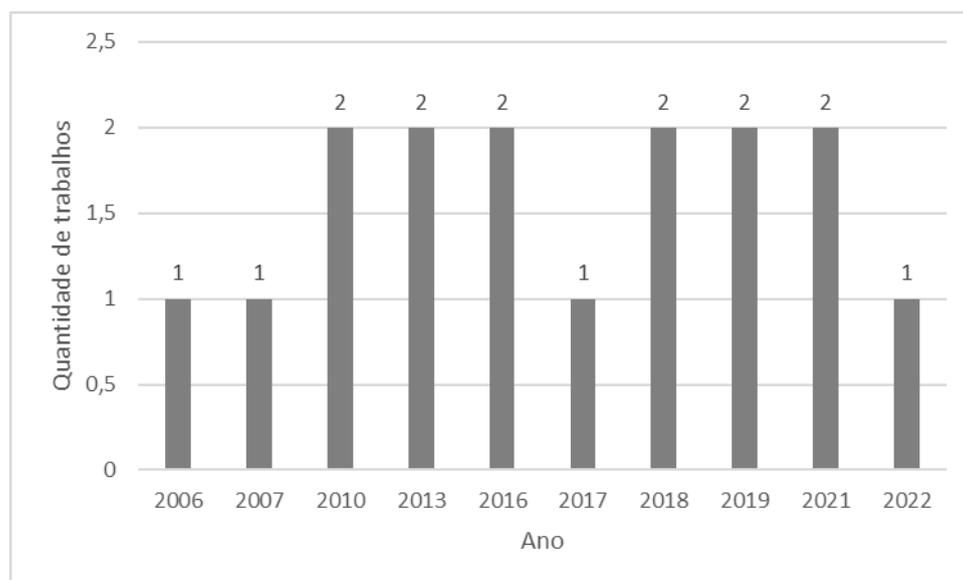
<b>Inclui</b>	<b>Exclui</b>
Canabidiol (CBD)	Trabalhos onde a substância foco fosse THC
Segurança do uso da planta	Uso recreativo da planta
Trabalhos que abordassem a o uso da cannabis no tratamento de epilepsia	
Resistência de pacientes epiléticos a tratamentos comuns (pacientes refratários)	
Trabalhos que falem da síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) e síndrome de Dravet (SD)	

Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

O primeiro ano no qual foram encontrados trabalhos relacionados ao tema trabalhado foi em 2006, onde até 2015, o referido tema foi pouco pesquisado. De acordo com a Figura 2, observa-se que boa parte das publicações com leitura completa relacionadas ao tema estão concentradas mais recentemente, onde 62,5% (n=10) dos artigos foram publicados a partir do ano de 2016.

**Figura 2.** Quantidade de estudos relevantes por ano.



Fonte: Autores (2022).

Um ponto relevante que justifica o crescimento elevado de publicações a partir do ano de 2016, é que neste período são publicados muitos trabalhos onde estavam sendo realizados estudos para demonstração de tratamentos utilizando a cannabis em pacientes com epilepsia.

Foram selecionados 06 artigos (Quadro 3) que transcrevem informações enriquecedoras, adicionando conhecimento do uso de fórmulas com cannabis no tratamento da epilepsia, assim como é possível observar e comprovar no quadro abaixo.

**Quadro 3.** Caracterização do processo.

Autores (ano)	Amostra	Periódico
Devinsky et al. (2022)	29 pacientes	Annals of Clinical and Translational Neurology
Gunning, B. et al. (2021)	714 pacientes	Acta neurologica Scandinavica
Hess et al. (2016)	18 pacientes	Epilepsia
Laux et al. (2019)	607 pacientes	Epilepsy Research
Porter, B. E., & Jacobson, C. (2013)	19 pacientes	Epilepsy & behavior
Tzadok et al. (2016)	74 pacientes	Seizure

Fonte: Autores (2022).

As epilepsias graves na infância têm como características principais as convulsões frequentes, atraso no desenvolvimento neurológico e prejuízo na qualidade de vida da criança. Nesses casos de epilepsias resistentes ao tratamento, geralmente as famílias procuram por tratamentos alternativos. Na pesquisa de Porter e Jacobson (2013) é explorado o uso da cannabis enriquecida com o canabidiol em crianças que apresentam resistência aos tratamentos convencionais da epilepsia. Participaram da pesquisa dezenove pais de crianças que já faziam uso da substância, onde treze crianças tinham síndrome de Dravet, quatro tinham síndrome de Doose e uma tinha síndrome de Lennox-Gastaut e também epilepsia idiopática. Dezesesseis (84%) dos dezenove pais observaram e relataram redução na frequência de

convulsões dos seus filhos no período que utilizavam a cannabis enriquecida com o canabidiol. Destes, apenas dois (11%) relataram não haver diferença na frequência de crises, oito (42%) alegaram redução superior a 80% na quantidade de crises e seis (32%) observaram redução de 25-60% na quantidade de crises. Além da diminuição da frequência de crises, alguns dos efeitos benéficos foi o aumento do estado de alerta, melhora do sono e melhora do humor. Os efeitos colaterais foram basicamente fadiga e sonolência.

A tolerância e a segurança do CBD foram determinadas por Laux et al. (2019), onde há a resistência ao tratamento em pacientes epiléticos. No entanto uma fórmula altamente purificada extraída da planta cannabis foi administrada à medicação na dose de 2 a 10mg/kg/dia de canabidiol para pacientes selecionados. Os resultados foram positivos e constou que o composto reduziu as crises dos pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut e portadores também da síndrome de Dravet, isso depois de algumas doses administradas semanalmente, o tratamento foi feito por dois anos isso sem nenhuma alteração, foi contado que metade dos pacientes com as síndromes teve redução de mais de 50% nas crises principais. Os principais efeitos colaterais foram diarreia e sonolência.

No estudo de Gunning et al. (2021) os pacientes receberam um medicamento que possui em sua composição CBD altamente purificado (Epidiolex<sup>®</sup> 100 mg/ml solução oral) administrado na dose de 10 ou 20 mg/kg/dia, ou receberam placebo por 14 semanas. Enquanto isso foi feita uma análise em determinado subgrupo de pacientes que faziam uso de clobazam e meta-análise por síndrome. Teve-se como desfecho primário a redução no percentual do tipo de convulsão primária no período do tratamento. Os resultados obtidos foram: 396 pacientes com LGS - síndrome de Lennox-Gastaut (49% em clobazam) e 318 pacientes com SD - síndrome de Dravet (64% em clobazam) foram incluídos no tratamento com CBD, que resultou na redução da frequência de convulsões primárias versus o uso de placebo. Ocorreu maior incidência de sedação e sonolência em pacientes que faziam uso de CBD e clobazam. Grande parte das incidências de transaminases elevadas aconteceu com pacientes que utilizavam de forma concomitante o valproato.

Foram observados prospectivamente no estudo de Devinsky et al. (2022) 29 indivíduos (12 a 46 anos) com epilepsias que resistiam ao tratamento (11 com síndrome de Lennox-Gastaut); 15 com epilepsia multifocal ou focal; e três com epilepsia generalizada) tiveram o tratamento realizado com cannabis medicinal (1THC20CBD e/ou 1THC50CBD; com dose máxima de 6 mg THC /dia) por  $\geq 24$  semanas. O desfecho primário foi com a mudança na quantidade de crises convulsivas partindo da linha de base pré-tratamento seguindo até a fase de dose estável ideal. Neste estudo não houve diferença significativa durante o período do tratamento, mesmo com doses máximas estáveis para frequência das crises convulsivas, duração das crises, duração do estado pós-ictal ou uso de medicamentos de resgate comparados com a linha de base. Não foram relatados benefícios significativos para distúrbios comportamentais e nem duração do sono, o que sofreu alteração foram os movimentos intestinais, que ficaram mais frequentes em comparação à linha de base. Cerca de dez eventos adversos acometeram 6/29 pacientes, tendo em vista que todos transitórios e a maioria não estavam relacionados à medicação do estudo.

Tzadok et al. (2016) descreveram em seu trabalho estudos realizados em clínicas pediátricas que utilizam cannabis medicinal enriquecida com canabidiol para tratamento de seus pacientes. Deste estudo participam 74 pacientes israelenses que tem epilepsia intratável. A fórmula utilizada por eles continha cannabis e tetra-hidrocanabinol em uma proporção de 20:1 dissolvida com azeite e a dose podendo variar de 1 a 20 mg / kg / dia. O tempo médio estimado do tratamento foi de apenas 6 meses. O tratamento com cannabis teve um resultado significativo, tendo redução de 89% nas crises e melhora na atenção, comunicação, linguagem, sono e habilidades motoras. Algumas reações foram apresentadas, como distúrbios gastrointestinais, fadiga e irritabilidade. Onde foi necessária a retirada de medicamento de cinco pacientes.

Dezoito dos cinquenta e seis pacientes que se inscreveram no estudo de Hess et al. (2016), canabidiol para pacientes com epilepsia resistente a tratamento tem o diagnóstico de Complexo da Esclerose Tuberosa, que é uma

doença genética autossômica de caráter dominante com expressão variável. A manifestação neurológica mais recorrente da dela é a epilepsia, que afeta em média 85% dos pacientes, 63% deles desenvolvem epilepsia que é resistente a tratamentos convencionais. Foi examinada a segurança, eficácia e tolerabilidade da cannabis objetivando como uma grande ajuda aos medicamentos anticonvulsivantes. Nos pacientes do estudo, iniciou-se a administração com uma dose de cannabis de 5mg / kg / dia, e com sua dose máxima 50mg/kg, com isso foi mostrado que a frequência das crises semanais diminuiu com três meses do tratamento com o uso da substância, os efeitos colaterais mais recorrentes foram ataxia e sonolência.

#### 4. Conclusão

As informações que se encontram nesta revisão indiciam o uso da cannabis no tratamento da epilepsia quando comparada à convencional farmacoterapia, se mostrando promissor. Dessa forma é possível evidenciar e abordar a eficácia do composto em síndromes epiléticas mais graves, como é visto nas síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet, que os efeitos colaterais são mais toleráveis. Além disso, são destacados estudos como o de Gunning, et al. (2021), onde foram abordadas melhorias significativas, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

Embora a perspectiva de utilização da cannabis no tratamento da epilepsia não seja tão atual, vê-se a importância de mais estudos, sabendo-se que não se pode concluir se a sua eficácia é conquistada de forma isolada e predominante, ou se, apenas em segundo plano, tem efeito de fortalecimento nas outras drogas. Ao se tratar de um extrato que tem origem de uma planta que é vista como droga psicoativa, seu rótulo é transformado em um contratempo no avanço científico devido seu uso recreativo, marginalizando assim os compostos, dificultando os estudos e os inviabilizando como promissoras ferramentas terapêuticas.

Tendo em vista isso, reforça-se que apesar dos relatos e evidências presentes na literatura sobre o uso medicinal da cannabis no tratamento de epilepsia, ainda persiste a necessidade da realização de pesquisas em grande escala com a realização de pesquisas para que seja aumentado o número de evidências científicas atribuindo mais segurança e confiança para os profissionais e familiares sobre o uso clínico desta planta. Sendo assim, podem ser abordados os excelentes benefícios que o uso medicinal da cannabis também tem sobre pacientes que estão em tratamento da esclerose múltipla, depressão ou dor crônica causada pela artrite ou fibromialgia.

#### Agradecimentos

Agradecemos a Deus, por nos dar força e discernimento para superar todos os obstáculos encontrados ao longo dessa jornada e sermos gratos por cada um deles.

#### Referências

- Bragatti, J. A. et al. (2013). *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Portal Aquivos. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-epilepsia-livro-2013.pdf>
- Carvalho, C. R. et al. (2017). Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vitalle Revista de Ciências da Saúde*. 1(9), 54-63. <https://periodicos.furg.br/vitalle/article/view/6292/4740>.
- Devinsky, O., Verducci, C., Thiele, E. A., Laux, L. C., Patel, A. D., Filloux, F., Szaflarski, J. P., Wilfong, A., Clark, G. D. & Park, Y. D. (2018). Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy & Behavior*, 86, 131-37. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.013>.
- Devinsky, O., Angélica, M., Teresa, H., Philip W., Daniel R. Conor A., Daniel, F., & George T. (2022) Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. *Annals of Clinical and Translational Neurology*; 9(4): 497-505. <https://doi.org/10.1002/acn3.51537>
- García-Peñas, J. J., Gil Nagel-Rein, A., Sánchez-Carpintero, R., & Villanueva-Haba, V. (2021). Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome: experts' recommendations for its use in clinical practice in Spain. Cannabidiol para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut y del síndrome de Dravet: recomendaciones de expertos sobre su uso en la práctica clínica en España. *Revista de neurologia*, 73(S01), S1-S8. <https://doi.org/10.33588/m.73S01.2021250>

Gil, A. C. (2010) *Como Elaborar Projetos*. (5a ed.), Atlas.

Gunning, B., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Chin, R., Bhathal, H., Nortvedt, C., Dunayevich, E., & Checketts, D. (2021). Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta neurologica Scandinavica*, 143(2), 154–163. <https://doi.org/10.1111/ane.13351>

Hess, E. J., Moody, K. A., Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Skirvin, L. A., Bruno, P. L., Paolini, J. L. & Thiele, E. A. (2016 ) Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 57(10), 1617-24. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13499>.

Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y. & Segal, E. (2019) 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*, [s.l.], 154, 13-20. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>.

Ngugi, AK., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W. & Newton, C.R. (2010) Estimativa da carga de epilepsia ativa e ao longo da vida: uma abordagem meta-analítica. *Epilepsia*, 51, 883-890

Organization, W. H. (2006) *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. [https://www.who.int/mental\\_health/publications/neurological\\_disorders\\_ph\\_challenges/en/](https://www.who.int/mental_health/publications/neurological_disorders_ph_challenges/en/)

Organization, W. H. (2019) *Epilepsy: a public health imperative*. [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/report\\_2019/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/)

Pereira, F. A. et al. (2018) *Efeitos do canabidiol na frequência das crises epilépticas*. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 1(22), 86-100. <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/349/135>

Porter, B. E., & Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 29(3), 574–577. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.037>

Sampaio, R. & Mancini, M. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1),. 83–89.

Tzadok, M., Uliel-Siboni, S., Linder, I., Kramer, U., Epstein, O., Menascu, S., Nissenkorn, A., Yosef, O. B., Hyman, E., & Granot, D. (2016). CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*, [s.l.], 35, 41-44. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>