

Os benefícios do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma revisão integrativa

The benefits of cannabidiol in the treatment of epilepsy: an integrative review

Los beneficios del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia: una revisión integradora

Recebido: 19/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 01/10/2022 | Publicado: 09/10/2022

Kelly Tamires Pereira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0046-6340>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: sra.tamires7826@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos terapêutico e a eficácia do canabidiol no tratamento alternativo na redução de frequência de crises epiléticas, para melhoria de quadro clínico de pacientes com epilepsia. **MÉTODOS:** o presente estudo se caracteriza como sendo uma revisão de literatura do tipo integrativa, com abordagem qualitativa no período de 2015 a 2022. **Resultados:** pesquisas realizadas através da literatura já existente mostram que canabidiol (CBD) possui grande potencial terapêutico, capaz de reduzir de maneira significativa as crises convulsivas epiléticas e que seu uso não provocou graves efeitos colaterais e tóxicos, e portanto, seu uso prolongado mostrou-se seguro, uma vez que os pacientes não apresentaram intolerância ou dependência. Os efeitos adversos mais encontrados, foram sonolência, hiporexia, diarreia, vômitos alterações comportamentais e tonturas.

Palavras-chave: Canabidiol; Epilepsia; Cannabis sativa; Uso terapêutico; Anticonvulsivantes; Convulsões.

Abstract

Objective: To evaluate the therapeutic effects and efficacy of cannabidiol as an alternative treatment to reduce the frequency of epileptic seizures, to improve the clinical picture of patients with epilepsy. **METHODS:** The present study is characterized as being an integrative literature review, with a qualitative approach in the period from 2015 to 2022. **Results:** research carried out through existing literature shows that cannabidiol (CBD) has great therapeutic potential, capable of significantly reducing epileptic seizures, and that its use did not cause serious side effects and toxic, and therefore its prolonged use proved to be safe, since the drugs patients did not show intolerance or dependence. The most common adverse effects were drowsiness, hyporexia, diarrhea, vomiting, behavioral changes and dizziness.

Keywords: Cannabidiol; Epilepsy; Cannabis sativa; Therapeutic use; Anticonvulsants; Convulsions.

Resumen

Objetivo: Evaluar los efectos terapéuticos y la eficacia del cannabidiol como tratamiento alternativo para reducir la frecuencia de las crisis epiléticas, para mejorar el cuadro clínico de los pacientes con epilepsia. **MÉTODOS:** El presente estudio se caracteriza por siendo una revisión integrativa de la literatura, con un enfoque cualitativo en el período de 2015 a 2022. **Resultados:** la investigación realizada a través de la literatura existente muestra que el cannabidiol (CBD) tiene un gran potencial terapéutico, capaz de reducir significativamente las crisis epiléticas, y que su uso no provoca efectos secundarios graves y tóxicos, por lo que su uso prolongado ha demostrado ser seguro, ya que los pacientes del fármaco no presentan intolerancia ni dependencia. Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, hiporexia, diarrea, vómitos, cambios de comportamiento y mareos.

Palabras clave: Cannabidiol; Epilepsia; Cannabis sativa; Uso terapéutico; Anticonvulsivos; Convulsiones.

1. Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica do sistema nervoso central em que a atividade do cérebro, impulsos elétricos dos neurônios e sinais químicos cerebrais se tornam anormais, deixando sua atividade desordenada, de modo a causar sintomas como convulsões, movimentos descontrolados do corpo ou alterando o comportamento e as sensações, podendo levar até a perda de consciência. É uma patologia neurológica pode ocorrer em qualquer pessoa e em qualquer idade, podendo ser causada por um traumatismo craniano, AVC, câncer no cérebro ou doenças como meningite ou encefalite por exemplo, deve ser diagnosticada

pelo neurologista através de exames como eletroencefalograma, mas ou ressonância magnética, e avaliação dos sintomas durante a crise convulsiva.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, (OMS), estimasse que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo são portadoras da doença. No Brasil cerca de 1,9 milhões sofrem com epilepsia. Desde o uso de medicamentos por toda vida até casos que necessitam de cirurgias, acreditando que 25% dos brasileiros apresentam o estágio mais grave da doença (BRASIL, 2017).

A epilepsia é uma doença que não tem cura, mais pode ser controlada através de medicamentos anticonvulsivantes como Fenitoína e Topiramato, onde 70% dos pacientes conseguem controlar suas crises, por outro lado 30% dos indivíduos com lesões focais necessitam de outras vias para amenizar as crises, já que os anticonvulsivantes não agem de forma esperada. Levando em conta essa informação surgiram estudos que apontam a importância e o benefício do uso do canabidiol, substância derivada da planta *Cannabis sativa*, mais conhecida como maconha, para pacientes cujo tratamento convencional não surte o efeito desejado. Porém é um tema de difícil debate devido ao preconceito da maioria das pessoas em relação a maconha, visto que para muitos não há diferenciação entre fins terapêuticos e uso recreativo da planta (Tunes,2018).

Santos (2019) afirma que a epilepsia é uma doença neurológica crônica, geralmente progressiva, que gera crises convulsivas. Será o prognóstico do paciente mais grave, quanto mais repetidas e intensas forem às convulsões.

Dalic e Cook, (2016) em seus estudos demonstram que, foram criados vários tratamentos, a base de fármacos que estão disponíveis para o tratamento de pacientes com epilepsia. Atualmente, a farmacoterapia utilizada visa interromper as crises através da administração de fármacos anticonvulsivantes, no entanto o tratamento mostra-se ineficaz em até 30% dos pacientes.

Diante disso, a indústria farmacêutica tem buscado outras soluções, e para tanto diversos estudos foram realizados com a maconha (*Cannabis sativa*), nos quais têm se observado o potencial terapêutico da planta nos mais variados casos da medicina, dentre os quais para tratamentos voltados para a epilepsia. Nesse cenário o canabidiol (CBD) vem ganhando destaque, pois, é um dos 80 canabinoides presentes na planta, e não produz efeitos psicoativos. Neste contexto estudos com canabidiol mostraram ser uma alternativa inovadora para o tratamento da epilepsia, onde as terapias disponíveis não têm apresentado resultados satisfatórios, e por outro lado, as pesquisas sobre o canabidiol ainda são escassas e, diante disso, é importante ressaltar a necessidade de mais pesquisas que comprovem a eficácia da ação terapêutica do canabidiol (Zaheer et al, 2018; Santos, 2019).

O objetivo do presente estudo foi discorrer acerca dos benefícios e efeitos terapêuticos do canabidiol para o uso alternativo do tratamento da epilepsia. Buscando verificar a segurança de diferentes esquemas de tratamento, a eficácia do canabidiol na redução de frequência de crises epiléticas; e identificar melhoras do quadro clínico em uso do canabidiol, a curto e a longo prazo.

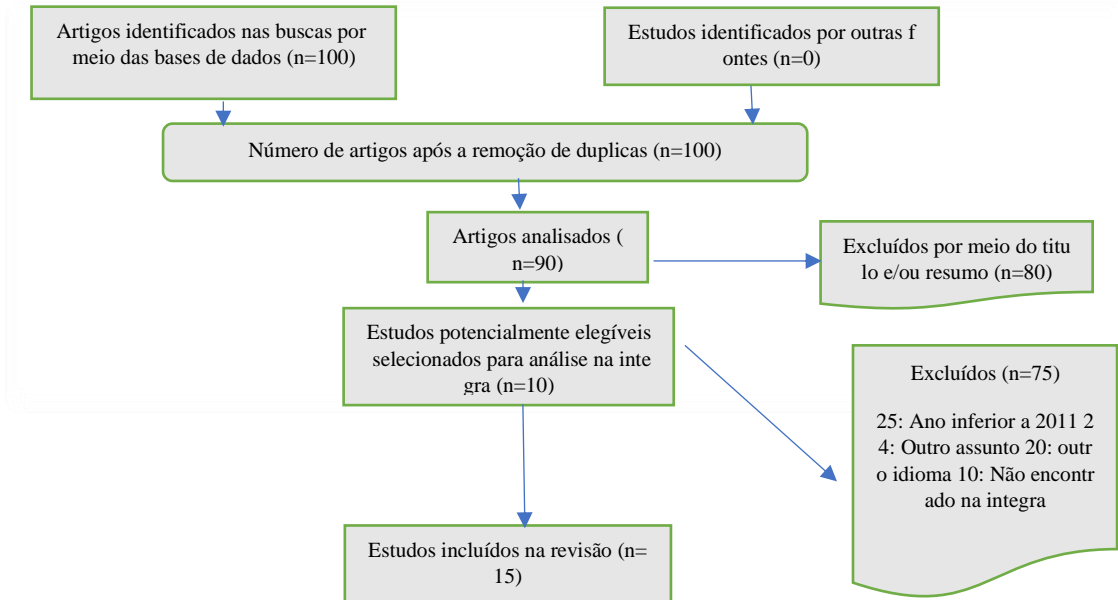
2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa que propõe analisar e buscar pesquisas relevantes que possibilitem sintetizar o conhecimento sobre o tema proposto, a fim de formular conclusões a partir dos estudos incluídos na revisão, além de indicar lacunas que necessitam ser preenchida com novos estudos (Mendes et al., 2021). O método utilizado baseia-se na técnica exploratória de análise do conteúdo de livros, revistas e outros materiais publicados (Gil, 2019). Baseado em revisões da literatura por meio de busca eletrônica de publicações de artigos científicos publicados no ano de 2017 a 2022, nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - MEDLINE/PUBMED, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e *Scientific Electronic Library*

Online – SciELO. A pesquisa realizada no intervalo de maio a julho de 2022, com os seguintes descritores como fonte: “epilepsia” “anticonvulsivantes” “cannabis sativa”, “canabidiol”, “uso terapêutico”, os seguintes descritores foram usados na base de dados supracitadas e seguiram o fluxo metodológico representando na figura 1. Foram adotados os seguintes

critérios de exclusão: trabalhos que não corresponderam ao objetivo da pesquisa, não estavam disponibilizados na íntegra ou que estavam fora do período temporal demarcado. Os critérios de inclusão: caracterizamos artigos originais, completo e gratuito que tivessem foco no estudo do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia, publicados nos idiomas inglês e português. Em seguida, os resultados dos estudos foram sintetizados, procurando cobrir sua relevância e principais objetivos.

Figura 1 – Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussões

Na composição desse estudo, foram encontrados 100 artigos científicos, sendo selecionados 15 artigos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Na base de dados LILACS, foram obtidos 11 artigos. Na base de dados MEDLI, foram obtidos 80 artigos na totalidade, e 9 artigos na SciELO. Com a análise e leitura dos textos que norteavam a pesquisa dos 15 artigos, todos identificam a relevância da pesquisa em torno do CDB relacionado a tratamentos clínicos, como mostra o quadro 1.

Quadro 1. Resultados dos artigos utilizados na pesquisa bibliográfica (2017-2022)

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Guida,2019	Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar	Analisar o Cannabis na terapia medicinal	60.6% dos pacientes tratados tiveram melhoras nos sintomas.
Santos,2019	A utilização medicinal do canabidiol como recurso terapêutico: revisão bibliográfica	Identificar, a partir de evidências científicas, as características da utilização medicinal do canabidiol como recurso terapêutico	o canabidiol é uma substância promissora, caracterizada por exercer seus efeitos farmacológicos por uma diversidade de mecanismos de ação observaram-se algumas aplicações terapêuticas, como antipsicótico, ansiolítico, antidepressivo e em diversas outras condições com resultados satisfatórios, formulados à base de Cannabis sp. e seus derivados disponíveis no mercado.
Souza,2017	A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia	A importância do medicamento a base de Cannabis sativa em pacientes com epilepsia onde os fármacos convencionais não surtem efeito para controle das crises epiléticas.	O canabidiol mostrou ser uma substância muito importante no tratamento de doenças graves, como epilepsia refratária, doença de Parkinson, AIDS, esclerose múltiplas, entre outras.
Cilio,2014	O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia.	Descrevam o perfil terapêutico do canabidiol (CBD), o principal componente não psicoativo da planta <i>Cannabis sativa</i> (maconha), no tratamento dos transtornos psíquicos, em especial nas epilepsias refratárias.	Diversos estudos clínicos evidenciam os efeitos benéficos do CBD contra crises convulsivas, apresentando melhora total ou parcial na maioria dos pacientes analisados. canabinoide não manifestou relevantes efeitos adversos e tóxicos, e seu uso por tempo prolongado não produz tolerância, nem qualquer sinal de dependência ou abstinência.
Basilio,2019	estudo sobre o canabidiol: uma alternativa ao tratamento de doença epilética.	descrever os efeitos terapêuticos e sobre a utilização do cannabidiol no tratamento da epilepsia.	Os estudos demonstraram melhora na frequência das crises.
Carvalho,2017	Uso terapêutico do canabidiol na epilepsia – revisão de literatura	descrever por meio de uma revisão de literatura o uso terapêutico dos princípios ativos da <i>Cannabis</i> , principalmente do canabidiol na epilepsia.	o uso do canabidiol como opção terapêutica, principalmente em patologias como a epilepsia, demonstrou ser um tratamento promissor principalmente no sentido de amenizar o quadro clínico do paciente oferecendo, portanto, uma melhor qualidade de vida as pessoas que tem que conviver com esta doença.
Freitas,2020	O uso da cannabis sativa em pacientes portadoras de epilepsia	Analisar de forma minuciosa o uso da cannabis sativa em humanos portadores de epilepsia,visando os efeitos farmacológicos que podem ser causados nos indivíduos, após a sua administração	Dessa forma, tendo em vista o grande número de pacientes portadores de epilepsia, se faz necessário estudos mais aprofundados acerca do uso do canabidiol, já que por sua vez é uma espécie que tem a possibilidade de exercer reações no organismo do ser humano, podendo ser benéficas ou maléficas ao indivíduo e por esse motivo atrai pesquisas científicas em torno dessa espécie.
Medeiros et al. 2021	medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia.	Analisar os benefícios da Cannabis sativa e seu uso terapêutico no tratamento da epilepsia, descrevendo a importância do uso medicinal da planta e suas ações farmacológicas, assim como seus efeitos adversos	A identificação e a manipulação de seus componentes químicos, semostam eficazes, apesar de que as questões de políticas públicas sejam complicadas e limitadas em diversos países portarem a proibição do uso da Cannabis.
Garcia et al. (2020)	Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia.	Realizar uma revisão integrativas, relatando um caso clínico de uma paciente com a Síndrome de West, para avaliar os benefícios do uso do canabidiol no tratamento das crises de epilepsia.	A administração do CBD ocasionou efeitos benéficos no tratamento coadjuvante a outros antiepiléticos. A paciente foi tratada com CBD por 7 meses e foram constatadas melhorias na interação, apresentou maior percepção e mais esperta na interação com o mundo a sua volta.

Fonte: Autores (2022).

Estudos mostraram que a epilepsia pode ser dividida em crises parciais, afetando apenas uma área do córtex cerebral, e crises generalizadas, afetando ambos os hemisférios cerebrais desde o início das crises. As crises parciais são ainda subdivididas em: crises parciais simples, cuja aparência é determinada pela área cortical ativada pela crise, com duração de 20 a 60 segundos, mas com consciência preservada; crises parciais complexas com alteração da consciência de 30 segundos a 2 minutos e, finalmente, crises tônico clônicas secundariamente generalizada. Evolução de crises parciais generalizadas, simples ou complexas em que há perda consciência e contrações musculares sustentadas em todo o corpo, seguidas de contrações e relaxamentos musculares alternados por 1 a 2 minutos (Sousa et al., 2021).

Belgo et al. (2021) em seu estudo foi enfatizado que a causa das convulsões é muitas vezes desconhecida e às vezes não tem causa aparente, essas convulsões são causadas por herança genética, esses pacientes são clinicamente normais, e outras causas de convulsões estão no cérebro, doenças pré existentes como como tumores, malformações, acidentes vasculares isquêmicos ou hemorrágicos, traumatismo craniano e infecções como meningite, neurocisticercose.

Em 1960 foram identificados por um grupo de um professor natural de Israel, chamado Raphael Mechoulam, os principais componentes e as estruturas químicas da *Cannabis sativa*. Onde foram identificados mais de 100 compostos presente na resina da planta, entre eles aproximadamente 60 substâncias correspondendo ao grupo canabinoide, sendo os dois principais o Delta 9tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC), que possui propriedades psicoativas e o Canabidiol (CBD), que não tem propriedades psicoativas. (Matos et al., 2017), são considerados os principais componentes e apresentam relações antagonistas altamente competitivas entre si, enquanto o Delta 9tetrahydrocannabinol (THC) provoca estado de euforia o CBD bloqueia reações relacionadas ao senso de humor (Carneiro, 2018; Reis De Sá, 2019). Para entender o efeito da cannabis na doença, é necessário estudo do sistema endocanabinoide. Este sistema biológico tem dois tipos de comunicação fisiológica natural no corpo humano CB1s e CB2s e Tetrahydrocannabinol e Canabidiol são fitocanabinóides conhecido por ter semelhante no organismo humano. O corpo humano possui receptores canabinóides que podem se ligar aos canabinóides encontrados nas plantas. Esses achados são responsáveis por promover a pesquisa sobre *Cannabis sativa* e seus derivados em todo o mundo, isso possibilita a produção de novos medicamentos para diferentes tipos de morbidades existentes (Carneiro, 2018; Nascimento, 2019; Vieira, 2020). Estas descobertas foram responsáveis por impulsionar as pesquisas sobre a *Cannabis sativa* e seus derivados em todo o mundo, o que possibilitou a produção de novos medicamentos para os diferentes tipos de morbidades existentes (Carneiro, 2018; Nascimento, 2019; Vieira, 2020).

Atualmente, no Brasil, o uso recreativo da cannabis ainda é proibido, e os derivados de plantas foram listados como substâncias proibidas para cultivo e consumo. Em 2015, a ANVISA retirou o canabidiol, substância derivada de plantas, de sua lista de substâncias proibidas e o adicionou à sua lista de substâncias controladas para uso medicinal (Brasil, 2016).

Analisando as evidências científicas uso do canabidiol em distúrbios psiquiátricos e neurológicos concluiu que o canabidiol é um dos principais fitocanabinóides presente na *Cannabis sativa* e não tem efeito psicomiméticos. Além disso, os autores concluem que, o canabidiol está curando Distúrbios neurológicos e psiquiátricos são apropriados"(Matos, 2017)

Segundo Carneiro, 2018 O canabidiol fornece benefícios terapêuticos sem a euforia ou a letargia do Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), contudo acreditasse que ambos têm efeitos sinérgicos quando os dois estão presentes em níveis terapêuticos mais eficientes do que quando estão separados. O canabidiol é muito conhecido por sua capacidade de lidar com problemas de ansiedade, taquicardia, fome e sedação causada pelo Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC).

Estudos de Carvalho & Matos et al., 2017 extratos com alto teor de canabidiol tem propriedades anticonvulsivantes e se mostram eficazes no tratamento alternativo de pessoas com epilepsia refrataria, onde medicamentos convencionais não surtem efeito.

O estudo de Belgo et al. (2021) O canabidiol é eficaz e é seguro no tratamento da epilepsia refratária, portanto este pode ser o primeiro canabinóides a ser utilizados como alternativa ao seu tratamento, mas são necessários estudos clínicos

farmacocinéticos controlados para determinar as doses ideais e descobrir possíveis interações com drogas antiepilépticas e outras drogas que possam causar toxicidade ou reduzir sua eficácia.

Estudos de Medeiros (2020) mostram que o canabidiol é eficaz no tratamento da epilepsia doença caracterizada por uma disfunção cerebral, onde crises convulsivas acontecem com frequência e acabam interferindo de forma grave na qualidade de vida do indivíduo, medicamentos anticonvulsivantes a base de canabidiol podem atuar nos receptores diminuindo assim os efeitos das convulsões de forma significativa.

Segundo o estudo clínico aberto de Thiele et al., 2019, mostrou que dos 366 pacientes com epilepsia resistente ao tratamento convencional (LGS) que já tinham completado 1 de 2 estudos randomizados, duplo-cego e controlado por placebo (GWPCARE3, NCT02224560 ou GWPCARE4, NCT02224690), 72% relataram melhora na condição geral após 24 semanas de tratamento com o canabidiol altamente purificada (Epidiolex® 100mg/mL). Dessa forma, o estudo demonstrou que o tratamento complementar de longo prazo com CBD tinha um perfil de segurança aceitável e foi bem tolerado.

Devinsky et al (2018b), constatou em sua pesquisa que o CBD reduziu de maneira clinicamente significativa a frequência de convulsões decorrentes da Síndrome de Dravet. Os pacientes receberam uma dose média de 21mg/kg/d, além de tomarem concomitantemente, em média, 3 medicações antiepilépticas. Após 48 semanas de tratamento, 85% dos pacientes e cuidadores relataram melhora na condição, de um modo geral, na escala de impressão global de mudança do cuidador de sete categorias, sendo que 93,2% apresentaram Eventos Adversos (EA), porém em 36,7% foram leves e em 39% foram moderados. 6,4% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido aos EA.

Para Santos (2019) tratamento medicamentoso com canabidiol, extraído de *C. sativa*, resultando em menores taxas de convulsão e maior conforto para pacientes com epilepsia, pois permite um sono mais longo e eficiente, além de ser um composto sem efeito psicoativo.

O Experimento de Miller et al (2020) pacientes com síndrome de Dravet, receberam solução oral de canabidiol na dose de 10 ou 20 mg/kg por no período de 14 semanas, que resultou na alteração da linha de base na frequência de crises convulsivas durante o período de tratamento em pelo menos 50%. Os pacientes que receberam 10 mg/kg tiveram uma redução de 48,7% das crises convulsivas, enquanto o grupo de pacientes que receberam 20 mg/kg tiveram uma redução de 45,7%. Os eventos adversos mais comuns foram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, piroxia e fadiga. Alguns pacientes apresentaram níveis de transaminase hepática.

As pesquisas realizadas evidenciam que o Canabidiol (CBD) tem se mostrado uma alternativa segura para a redução das crises convulsivas em pacientes epiléticos, apesar dos eventos adversos que podem ocorrer, por possuírem boa tolerabilidade, e não diferirem dos antiepilépticos padrões, conforme demonstrados pelos autores, sendo uma possibilidade terapêutica viável. Assim, a ANVISA autorizou a importação de Canabidiol para o tratamento de doenças específicas, porém exige laudos médicos, prescrições e termos de responsabilidade, um processo ainda burocrático (Freitas et al., 2019). Antes de 2015, a portaria 344/98, que define os controles e as proibições de substâncias no país, regulamentou que o consumo e venda da Cannabis sativa no Brasil é ilegal (Soares, 2016). Estudos mostram que se faz necessária a implantação de medidas regulatórias para garantir o uso adequado de medicamento à base de canabinóides, sendo assim de grande importância a presença do profissional farmacêutico para realizar o acompanhamento nesse tipo de tratamento (Freitas et al., 2019)

4. Considerações Finais

As pesquisas bibliográficas realizadas para compor este estudo, mostraram que o canabidiol possui grande potencial terapêutico, principalmente em patologias como a epilepsia, demonstrou ser um tratamento promissor principalmente no sentido de amenizar o quadro clínico do paciente, capaz de reduzir de maneira significativa as crises convulsivas de pacientes de epiléticos farmacorresistentes, que são duramente afetados pelos graves efeitos decorrentes das convulsões e os tratamentos

medicamentosos disponíveis não tem eficácia para esse grupo de pacientes, oferecendo, portanto, uma melhor qualidade de vida as pessoas que tem que conviver com esta doença. É necessário que sejam realizados mais estudos que comprovem clinicamente a eficácia do canabidiol a longo prazo, além de uma análise minuciosa de suas propriedades farmacocinéticas, pois as informações oriundas dos estudos clínicos não são, suficientes, tornando inviável a determinação das doses ideais e as possíveis interações medicamentosas que podem prejudicar a eficácia do canabidiol ou ainda resultar em toxicidade.

O presente estudo justifica-se pela necessidade, de disponibilização de informações sobre o uso medicinal da Cannabis Sativa, porque existem interesses no uso clínico das substâncias cannabinóides e na sua administração terapêutica, entretanto, os seus efeitos colaterais se configuram em obstáculo para seu uso, e sua e autorização no Brasil, embora existam diversas substâncias psicotrópicas que são produzidas e vendidas controladamente em farmácias e drogarias. Sugere-se portanto novas pesquisas e estudos a respeito do tema, que venham preencher essas lacunas.

Referências

- Almeida, M. G., Silva, G. P., Lourenço, M. S. (2020). Os benefícios terapêuticos da *Cannabis sativa* (CS) aos pacientes oncológicos: um olhar desmistificador-revisão de literatura. *Medicina: Égide bem estra populacional. Editora Atena*.
- Belgo & Bruna. Letícia et al. (2021). Canabidiol e epilepsia-o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. *Brazilian Journal of Development*. 7(3), 32667-32683, 2021.
- Carvalho, C. R. et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittalle –Revista de Ciências da Saúde*. Rio Grande. 29(1), 54 -63.
- Carneiro, D. A. C. (2018) Uso medicinal da *Cannabis Sativa L*. Monografia (Bacharel em Direito). *Universidade Unievangélica*.45.
- Devinsky., Orrin, M. D., Anup, D., Patel, M. D., Elizabeth, A. et al. (2018)Ensaio de segurança randomizado e variado de dose de canabidiolna síndrome de Dravet.
- Freitas, A. G. P., Lucena., Karla-Camilla-Lins.,Eduardo., Anna- Maly- de- Leão, & Neves.,Alcátara., Guizelle -Aparecida., Pinheiro.,Guilherme- Junio-Pinheiro.(2019). O uso do canabidiol (CBD)em doenças neurológicas: uma análise da situação no Brasil. *Revista de Iniciação Científica e ExtensãoREIcEn*.
- Gil, A.C. (2019). Métodos e técnicas de pesquisa social. 7. ed. São Paulo: Atlas.
- Garcia., Thaís Ribeiro et al. (2020). Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia. *Research, Society and Development*. 9(9), 420997267-e420997267.
- Matos, R. L. A. et al. (2017). O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Revista Virtual de Química. Riode janeiro*. 9(2).
- Medeiros & Franciele -Castilhos et al. (2020). Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of Development*. 6(6)41510-41523.
- Mendes, K.D.S. et al. (2011). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.
- Miller, I., Scheffer, I.E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M.S, et al. (2020) Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiolvs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet Syndrome: *A randomized clinical trial. JAMA Neurol*.77(5),613–21. Doi:10.1001/jamaneurol.2020.0073.
- Medeiros, F. C., Soares, P. B., Jesus, R. A., Teixeira, D. G., Alexandre,M. M.,Zardeto-Saber, G. Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia.(2020). *Brazilian Journal of Development*. 6(6), 41510-41523.
- Matos, R. L. A. et al. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química,Niteró*. 9(2), 786-814.
- Nascimento, A. G. T., Dalcin, M. F. (2019). Uso terapêutico da *Cannabis Sativa*: Uma breve revisão. *Brazilian Journal of Surgery and clinical Research*. 27(2), 164-169.
- Oliveira-Silva, Maria-Luisa; Freitas, Moisés-Thiago. (2021). Análise toxicológica da cannabis sativa e seus benefícios terapêuticos Toxicological analysis of cannabissativa and its therapeutic benefits. *Brazilian Journal of Development*.7(6),63013-6302.
- Paulo, R. M., ABREU, B. S (2021). Cannabis No Gerenciamento De Patologias- Revisão De Literatura. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*. 4(2), 136-142.
- Reis-De-Sá, L. F. S., Junior, G. M., Bottino, A. G. O., Moraes, P. R.,Corrêa, T. H. A. (2019). Benefícios terapêuticos da *Canabis sativa*: aspectos legais e farmacológicos. *Revista Transformar*. 13(1).
- Sousa., Andressa-Costa.,Bueno., Claudia-Dizioli-Franco., Fernandes., Maria-Alice-Alves. Uso do canabidiol em epilepsia refratária: um relato de caso. *Uso do canabidiol em epilepsia refratária: um relato de caso*.1-388–416.
- Santos, A. B.,Scherf, J.R.,Mendes, R. C. (2019).Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. *Acta Brasiliensis, Campina Grande*3(1), 30-34.<http://dx.doi.org/10.22571/10.22571/2526-4338131>

Trindade, A. L. R., Anjos, M. N. G. S., Bastos, A. C., Oliveira, S. J. G.S. O.(2017). Canabinoides para Tratamento de Epilepsia em Crianças. *Anais do Congresso Internacional de Enfermagem*, Aracaju1(1), 1-5.

Tunes, S. (2018). Marcas da Epilepsia. Pesquisa FAPESP. Ed. 265, São Paulo, mar. 2018.

Thiele., Elizabeth., Eric, M., Maria, M.B., et al.,(2019). Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* published. 60(3),419-428. DOI: 10.1111/epi.14670.

Soares,& Milena Karla.(2016). Proibicionismo e poder regulatório: uma análise do processo de classificação de substâncias.61 f. Monografia (Requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Direito) -Faculdade de Direito. Universidade de Brasília,Brasília.

Santos, A., Arnóbio- Barros.,Scherfb., Jackelyne- Roberta., Mendes., Rafael- de-Carvalho(2019). Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistemanervoso central: revisão sistemática, *Acta Brasiliensis*. 30-34p.

Vieira, L. V., Marques, A. E. F., Sousa, V. A.(2020). O uso de *Cannabis sativa* para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. *Scientia Naturalis*. 2(2), 901-919.