

Uso do ácido Valpróico e da *Cannabis sativa* na resposta farmacoterapêutica do tratamento da epilepsia a: uma revisão bibliográfica

Use of Valproic acid and *Cannabis sativa* in the pharmacotherapeutic response to the treatment of epilepsy: a literature review

Uso de ácido Valproico y *Cannabis sativa* en la respuesta farmacoterapéutica al tratamiento de la epilepsia: una revisión de la literatura

Recebido: 17/10/2022 | Revisado: 29/10/2022 | Aceitado: 30/10/2022 | Publicado: 05/11/2022

Heloyza Cristina Lima Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0076-3572>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: nauticamarques@gmail.com

Graziela Cardoso da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7725-7117>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: graziela_cardoso@hotmail.com

Katiane Melo Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3615-3968>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: katiamt84@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: Comparar a eficácia do ácido valpróico e da *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia através de uma revisão de literatura. **Métodos:** trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter exploratório e cunho qualitativo, realizado nas bases de dados Google, Google Acadêmico, SCIELO – *Scientific Electronic Library*, Ministério da Saúde (MS) e Biblioteca Virtual de Saúde, com recorte temporal de 2013 a 2022, utilizando-se as palavras chaves: Epilepsia, Anticonvulsivantes, Ácido Valpróico, e *Cannabis*. Foram excluídas as publicações que não apresentaram de livre acesso, obras duplicadas, que não estavam de acordo com o tema, e fora do período compreendido a esta pesquisa. **Resultados:** Dentre os fármacos mais solicitados para controlar as convulsões de diversas origens destaca-se o ácido valpróico, pois é útil no controle de uma ampla gama de distúrbios de convulsões clínicas. Contudo os fármacos utilizados no tratamento não são eficazes em todos os pacientes sendo assim destaca-se o uso medicinal do canabidiol (CBD), substância derivada da *Cannabis sativa*, que encontra barreiras na sua regulamentação no Brasil, no entanto, apresenta muitos benefícios terapêuticos no tratamento de pacientes epiléticos. **Conclusão:** Na comparação do ácido Valpróico (VPA) e da *Cannabis* no tratamento da epilepsia, o *Cannabis* ganha destaque na eficácia farmacoterapêutica, pois permite o controle das crises convulsivas e os efeitos colaterais que o ácido valpróico pode ocasionar. No entanto é preciso maiores estudos farmacocinéticos do CBD, para que seja efetuada sua legalização completa no país.

Palavras-chave: Epilepsia; Anticonvulsivantes; Ácido valpróico; *Cannabis*.

Abstract

Objective: To compare the effectiveness of valproic acid and *Cannabis sativa* in the treatment of epilepsy through a literature review. **Methods:** it's about of a bibliographic review, exploratory and qualitative, carried out in the Google, Google Scholar, SCIELO - Scientific Electronic Library, Ministry of Health (MS) and Virtual Health Library databases, with a time frame from 2013 to 2022, using the keywords: Epilepsy, Anticonvulsants, Valproic Acid, and *Cannabis*. Publications that did not have free access, duplicate works, that were not in accordance with the theme, and outside the period included in this research were excluded. **Results:** Valproic acid stands out among the most requested drugs to control seizures of various origins, as it is useful in controlling a wide range of clinical seizure disorders. However, the drugs used in the treatment are not effective in all patients, so the medicinal use of cannabidiol (CBD), a substance derived from *Cannabis sativa*, which finds barriers in its regulation in Brazil, however, presents many therapeutic benefits in the treatment of epileptic patients. **Conclusion:** When comparing Valproic acid (VPA) and *Cannabis* in the treatment of epilepsy, *Cannabis* stands out in its pharmacotherapeutic efficacy, as it allows the control of seizures and

the side effects that valproic acid can cause. However, further pharmacokinetic studies of CBD are needed, so that its complete legalization in the country is carried out.

Keywords: Epilepsy; Anticonvulsants; Valproic acid; *Cannabis*.

Resumen

Objetivo: Comparar la efectividad del ácido valproico y Cannabis sativa en el tratamiento de la epilepsia a través de una revisión bibliográfica. **Métodos:** esta es una en una revisión bibliográfica, exploratoria y cualitativa, realizada en las bases de datos Google, Google Scholar, SCIELO - Biblioteca Científica Electrónica, Ministerio de Salud (MS) y Biblioteca Virtual en Salud, con un marco temporal de 2013 a 2022, utilizando el palabras clave: Epilepsia, Anticonvulsivantes, Ácido Valproico y Cannabis. Se excluyeron las publicaciones que no tuvieran libre acceso, los trabajos duplicados, que no estuvieran de acuerdo con la temática y fuera del período comprendido en esta investigación. **Resultados:** El ácido valproico se destaca entre los fármacos más solicitados para el control de las convulsiones de diversos orígenes, ya que es útil en el control de una amplia gama de trastornos clínicos convulsivos. Sin embargo, los fármacos utilizados en el tratamiento no son efectivos en todos los pacientes, por lo que el uso medicinal del cannabidiol (CBD), sustancia derivada del Cannabis sativa, que encuentra barreras en su regulación en Brasil, sin embargo, presenta muchos beneficios terapéuticos en el tratamiento de pacientes epilépticos. **Conclusión:** Al comparar el Ácido Valproico (VPA) y el Cannabis en el tratamiento de la epilepsia, el Cannabis se destaca en su eficacia farmacoterapéutica, ya que permite el control de las convulsiones y los efectos secundarios que puede ocasionar el ácido valproico. Sin embargo, se necesitan más estudios de farmacocinética del CBD, para que se lleve a cabo su completa legalización en el país.

Palabras clave: Epilepsia; Anticonvulsivantes; Ácido valproico; *Cannabis*.

1. Introdução

A epilepsia doença neurológica, caracterizada pela ocorrência espontânea e recorrente de episódios breves ou prolongados de atividade neuronal excessiva, devido a um estado de hiperexcitabilidade neuronal e hipersincronia. Essas alterações nas descargas neuronais geram crises, que podem ser localizadas, compreendendo um dos hemisférios cerebrais (crise parcial/focal), ou difusas (crise generalizada), quando ambos os hemisférios são atingidos. Estas crises podem se manifestar de diferentes maneiras, dependendo do estado de consciência do indivíduo e do comprometimento do hemisfério afetado. Na intervenção farmacoterapêutica da epilepsia são utilizados fármacos anticonvulsivantes com o objetivo de interromper as crises (Carvalho *et al.*, 2017).

O ácido valproico, também conhecido como valproato de sódio, um antiepiléptico de primeira geração, tem sido comumente usados como via terapêutica para diferentes formas de epilepsia e distúrbios psiquiátricos desde que foi utilizado clinicamente pela primeira vez em 1967 (Reddy, *et al.*, 2018). O ácido valproico atua inibindo os canais de sódio sensíveis à voltagem, aumentando as ações do neurotransmissor ácido gama-amino-butírico (GABA) e regulando cascatas de tradução de sinais (Barrueto, 2021).

Os medicamentos antiepilépticos, não curam as crises de epilepsia, mas são eficazes no controle da repetição das mesmas. Dados da literatura indicam que 70% dos pacientes que utilizam tais fármacos conseguem controlar as crises. A porcentagem restante, denominados de epilépticos refratários, além de não conseguirem controlar as crises, sofre com graves efeitos colaterais que podem levar à morte. Diante disso, estudos mostram e sugerem os benefícios do valor medicinal de diferentes espécies vegetais (Kruse, *et al.*, 2015).

As plantas do gênero *Cannabis*, pertencentes à família Cannabaceae, nativas da Ásia. Em destaque a *Cannabis sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*. Entretanto cerca de 5% têm sido estudados com efeito farmacológico, principalmente a *Cannabis sativa*, espécie predominante no Brasil, pois possui melhor desenvolvimento em climas temperados e tropicais (Guido, 2022; Matos *et al.*, 2017).

A *C. sativa*, popularmente conhecida no Brasil pelo nome de maconha, vem sendo utilizada na medicina chinesa a 2.700 a. C. para tratamento de diversas condições médicas, como constipação intestinal, dores, malária, expectorção, epilepsia, tuberculose, entre outras (Matos *et al.*, 2017). É composta tanto pelo cannabidiol (CBD) como pelo tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), este é responsável pela maioria dos efeitos psicoativos da droga. Alguns estudos relatam que o CBD, possui ação eficaz

terapêutica em alterações neurológicas, gera menor incidência de convulsões e maior conforto para pacientes epiléticos, pois possibilita um sono mais prolongado e eficaz, além de ser um composto sem efeito psicotrópico (Monteiro, 2020; Santos, et al., 2019).

Diante disso, o presente estudo de revisão integrativa da literatura tem como objetivo comparar a eficácia do ácido valpróico e da *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter exploratório e cunho qualitativo (Cunha et al., 2014), com objetivo comparar a eficácia do ácido valpróico e da *Cannabis sativa* como fármacos anticonvulsivantes para pacientes epiléticos em tratamento. O recorte temporal compreendeu o período de 2013 a 2022. A pesquisa foi realizada nos meses de agosto, setembro e outubro, pautando-se na revisão de literatura com publicações acadêmicas e científicas nacionais e internacionais, a coleta de dados ocorreu através das bases de dados Google, Google Acadêmico, SCIELO – *Scientific Electronic Library*, Ministério da Saúde (MS) e Biblioteca Virtual de Saúde. Após a leitura de diversos materiais foram selecionadas obras em inglês, espanhol e português, as buscas foram conduzidas pelos descritores: Epilepsia, Anticonvulsivantes, Ácido valpróico e *Cannabis*. No Quadro 1, a seguir, apresenta-se o cenário de busca pelos descritores.

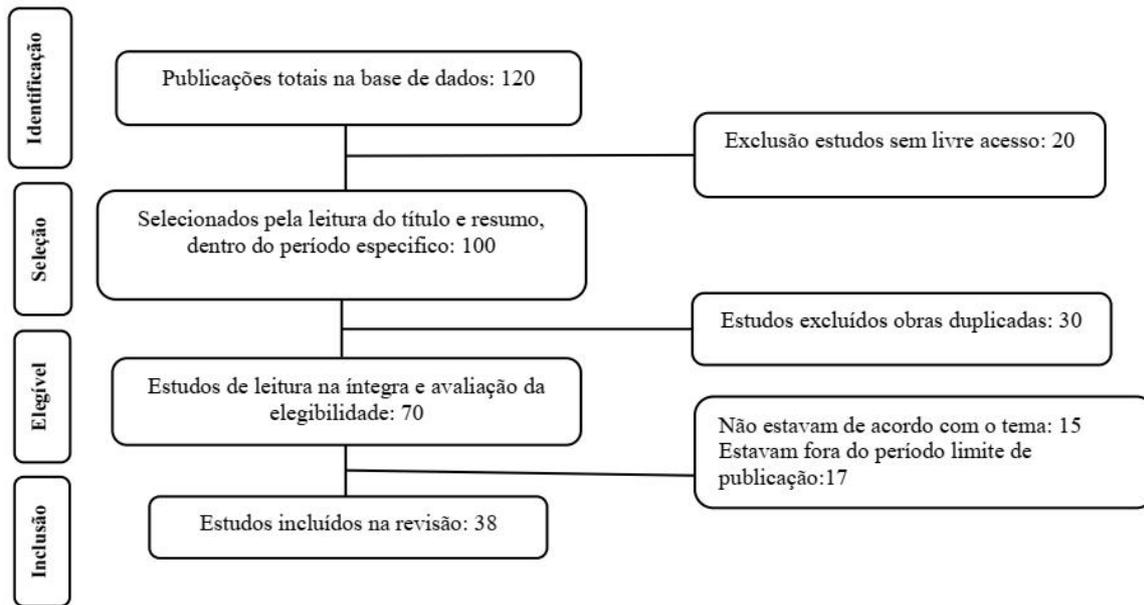
Quadro 1 – Busca a base de dados Google, Google Acadêmico, Scielo, Ministério da Saúde (MS) e Biblioteca Virtual de Saúde.

| DESCRITORES | BASE DE DADOS | RESULTADOS |
|---|-----------------------------|------------|
| Epilepsia, Anticonvulsivantes, Ácido valpróico e <i>Cannabis</i> | Google | 20 |
| | Google Acadêmico | 40 |
| | Scielo | 20 |
| | Ministério da Saúde | 20 |
| | Biblioteca Virtual de Saúde | 20 |

Fonte: Autores (2022).

Utilizou-se como critérios de inclusão obras dentro do período estimado (2013-2022), coerentes com o tema disposto e de livre acesso. Os critérios de exclusão deram-se por intermédio da análise e leitura analítica do título e resumo, nos quais foram removidos 20 artigos que não apresentaram livre acesso, e 30 que as obras eram duplicadas, 15 não estavam de acordo com o tema, e 17 estavam fora do período de publicação. Foram encontrados 120 artigos no total, dentre eles 38 foram selecionados de acordo com título e resumo. A Figura 1 a seguir mostra o percurso metodológico aplicado neste estudo.

Figura 1 - Fluxograma de seleção das obras inclusas.



Fonte: Autores (2022).

3. Revisão de Literatura

3.1 Epilepsia

A epilepsia é um distúrbio cerebral crônico ocasionado por descargas elétricas anormais, tendo como característica principal a recorrência de crises convulsivas, podendo variar sua característica fisiopatológica de acordo com a área do cérebro afetada (Pereira *et al.*, 2022). O relato mais antigo sobre a epilepsia está em um manuscrito, datado por volta de 2000 a.C. no qual consta o registro de diferentes tipos de ataques de epilepsia e descreve-a como sendo de natureza sobrenatural, associando cada tipo de ataque com um nome de espírito (de Almeida Júnior *et al.*, 2020).

O termo "epilepsia" foi referido pela primeira vez na Grécia antiga, com o significado de "ser tomado, atacado, possuído". A falta de conhecimento levou diversos povos daquela época associar a epilepsia ao misticismo, a Santa Inquisição perseguiu e condenou à morte muitos epiléticos considerados loucos e hereges. Nem mesmo os relatos de Hipócrates (400 a.C.) e Galeno (175 d.C.) deduzindo a epilepsia como um distúrbio cerebral, foram capazes de alterar o comportamento ou pensamento popular daquela época (Fernandes, 2013).

Somente no século XIX, com os avanços no conhecimento da neurofisiologia, e ciências biológicas, bem como o desenvolvimento científico das especialidades médicas, entre as quais a anatomia, patologia, química, fisiologia e cirurgia, é que a epilepsia passou a ser encarada pela comunidade científica como uma patologia cerebral. Um dos pioneiros nessa área foi John Hughlings Jackson, um neurologista britânico, que propôs uma base anatômica e fisiológica organizada para a hierarquia e localização das funções cerebrais, contribuindo significativamente para a busca terapêutica e a compreensão de que se tratava de uma doença e não de uma atribuição espiritual a qual leva até hoje à discriminação e estigmatização (da Silva, 2018).

A epilepsia pode iniciar em qualquer idade ao longo da vida. Embora muitas síndromes epiléticas geralmente comecem no recém-nascido, lactente ou criança, e tenha havido maior ênfase na identificação da síndrome nessas idades. Existem várias síndromes importantes que começam em uma idade variável, onde com intervenção terapêutica os pacientes podem ser melhorados pela descoberta imediata dessas síndromes (Riney *et al.*, 2022).

3.1.1 Classificação das crises epiléticas:

A classificação das crises epiléticas baseia-se na semiologia do início das crises para categorização. Essas podem ser, de acordo com a característica precoce mais evidente, de início focal, generalizado ou de início desconhecido (Vieira & Lopes, 2019). Em 1981, uma Comissão da *International League Against Epilepsy* (ILAE), liderada por Dreifuss e Penry avaliou centenas de registros de videoeletroencefalografia (EEG) para desenvolver recomendações que dividiram as crises epiléticas entre as de início parcial e generalizado. A classificação de crises epiléticas começa com a determinação se as manifestações iniciais das crises são focais ou generalizadas. O início pode não ser observado ou claro; nesses casos a crise epilética é de início desconhecido (Fisher *et al.*, 2017).

Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, dentro de um único hemisfério cerebral, em redes neuronais restritas ou amplas. Suas manifestações clínicas dependerão da região cortical afetada e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. Podem ser adicional e opcionalmente classificadas de acordo com o grau de percepção e a presença ou não de manifestações motoras no início da crise. A presença de comprometimento da percepção, em qualquer momento durante a crise, classifica-a como focal com comprometimento da percepção ou disperceptiva, anteriormente referenciada como parcial complexa ou parcial simples (Vieira & Lopes, 2019).

A Crise focal perceptiva tem o início focal e com manifestações motoras (como início pelas mãos, pé ou face), sensoriais (início com dormência, formigamento), autonômicas (palidez, sudorese, palpitação) ou psíquicas (medo, transtorno transitório da compreensão da realidade). Nessas crises geralmente o paciente não apresenta perda de consciência (Umpierre *et al.*, 2017).

A Crise focal disperceptiva, mais característica no adulto, pode ser precedida de sintomas prodrômicos (auras) ou de crise parcial simples, mas ocorre perturbação no nível da consciência. A apresentação mais usual é quando a pessoa fixa o olhar em um ponto distante e parece dispersa, mas não responde a estímulos ou comandos. Pode apresentar movimentos repetitivos, como mastigação ou movimentos manuais, e após entra em estado pós-ictal (sonolência e/ou confusão mental prolongada). Também corre amnésia durante o período dessas crises (Umpierre *et al.*, 2017).

Caso o grau de percepção não possa ser estabelecido, a crise é apenas classificada como focal sem especificar a percepção, e a classificação pode ser feita utilizando diretamente os sinais motores e não motores mais precoces, demonstrando que a organização da categoria de crises focais não é hierárquica. As manifestações motoras predominantes nas crises focais são, opcionalmente, classificadas como automatismos, hipercinéticos, atônicos, clônicos, mioclônicos, tônicos ou espasmos epiléticos. Já as características não motoras que podem caracterizar convulsões de início focal são alterações autonômicas, parada comportamental, cognitivos, emocionais ou experiências sensoriais (Vieira & Lopes, 2019).

A crise focal evoluindo para tônico-clônica bilateral: é um tipo especial de crise, que corresponde ao termo de 1981 “crise parcial com generalização secundária”, são as crises epiléticas que envolvem circuitos bilaterais desde o início. As crises generalizadas são crises de ausência com espículas-ondas generalizadas sendo detectadas no videoeletroencefalografia (EEG), não se manifestam igualmente em todas partes do encéfalo, a grande maioria das crises generalizadas apresenta comprometimento da percepção ou perda completa da consciência, afetam os dois lados do cérebro ou grupos de células de ambos os lados do cérebro, ao mesmo tempo (Fisher *et al.*, 2017).

As crises de início generalizado são classificadas, de acordo com os sintomas de início proeminentes, em: motoras, as quais podem ser subdivididas em mioclônicas, tônica, clônicas, crises atônicas e combinação das demais; e não motoras, para as quais o termo ausência é utilizado, podendo esta ser típica e atípica (Vieira & Lopes, 2019).

As crises tônico-clônicas (grande mal) são caracterizadas pela perda súbita da consciência, com contração tônica e posteriormente clônica dos quatro membros, ocorrendo apneia, liberação dos esfíncteres e sialorreia. Nas crises de ausências típicas (pequeno mal) o paciente apresenta breves episódios de comprometimento da consciência com manifestações motoras discretas, automatismos orais e manuais, piscamento, aumento ou diminuição do tônus muscular e sinais autonômicos de início e término abrupto. As crises de ausências atípicas apresentam um menor comprometimento da consciência, o início e o término são menos abruptos e o tônus muscular fica frequentemente alterado. Nas crises mioclônicas ocorrem contrações musculares súbitas e breves, que se parece com choques, podendo acometer músculos faciais, tronco, extremidade, músculo ou grupo muscular de forma isolada ou repetitiva (Fisher *et al.*, 2017).

A crise mioclônica tônica é seguida de uma crise tônica. Às vezes, uma série de espasmos mioclônicos antes do aumento dos tônus. As crises mioclono-atônicas são encontradas principalmente em epilepsias da infância, são caracterizadas por abalos mioclônicos nos membros superiores, geralmente em flexão, seguidos de perda do tônus muscular com queda da cabeça e flexão dos joelhos. Nas crises clônicas, tônicas e atônicas pode ocorrer perda da consciência com componente clônico (mioclônicas), tônicas (contração muscular) e atônicas caracterizadas por queda brusca ao solo (Costa, et al., 2020).

Existem também as crises refratárias que resultam de uma fármaco-resistência desenvolvida, por alguns doentes e para os quais não se encontram esclarecido o seu desenvolvimento. É definida pela manutenção das crises convulsivas que apesar do tratamento medicamentoso com no mínimo dois fármacos em dose máxima e adequados ao tipo de epilepsia, não estão obtendo respostas satisfatórias (Silva & Machado, 2020).

O desenvolvimento da epilepsia refratária apresenta consequências negativas resultantes do desenvolvimento de crises prolongadas, lesões corporais resultantes que podem requerer hospitalização, redução da esperança média de vida, resultante do aumento do risco de morte súbita e inesperada associada a convulsões não controladas (Teixeira, 2015).

3.1.2 Terapia medicamentosa da epilepsia

Os anticonvulsivantes atualmente disponíveis não são capazes de promover a cura definitiva da doença mas são paliativos no controle de recorrência de crises. Antigamente, os anticonvulsivantes podiam ser divididos em três gerações. A primeira incluía medicamentos introduzidos entre 1857 e 1958, incluindo brometo de potássio e fenobarbital. Além de algumas moléculas da estrutura dos barbitúricos, como fenitoína, primidona, trimetadiona e etosuzimida,. A segunda corresponde aos medicamentos comercializados entre 1960 e 1975 que são quimicamente diferentes dos barbitúricos, como carbamazepina, valproato e benzodiazepina. A terceira inclui um composto que produtos "com design razoável" vendidos desde a década de 1980, como Progabid, Gabapentina, Vigabatrina e Tiagabina, entre outros descobertos por acidente, como Lamotrigina e Topiramato. Os medicamentos que formarão a classe de quarta geração estão atualmente em desenvolvimento (Matos et al., 2017).

Até o presente momento, existem cerca de 25 anticonvulsivantes ofertados e disponíveis comercialmente como via terapêutica da epilepsia, destacam-se: ácido valpróico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonizamida. Contudo, um terço dos pacientes epiléticos apresentam resistência a assistência farmacológica, os quais compõem o grupo da intitulado epilepsia refratária ou farmacorresistente, causa comum nas Síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut (Matos et al., 2017).

A epilepsia refratária baseia-se na falta de resposta terapêutica, resultando numa sequência de crises recorrentes e inclui parâmetros como o número de drogas antiepilépticas (DAEs) que o paciente já utilizou, dose administrada e duração máxima de tratamento até ao momento que foi declarada a epilepsia refratária. O objetivo do tratamento em todos

os doentes, passa pela manutenção de um estilo de vida normal, pelo controle completo das crises e sem ocorrência de efeitos secundários por parte dos DAEs (Kruse, et al., 2015).

3.2 Ácido valpróico

O Ácido valpróico (VPA), também conhecido como valproato de sódio e divalproato de sódio, é um DAEs, que pertence quimicamente à classe dos ácidos carboxílicos. O VPA foi usado inicialmente como solvente para compostos orgânicos até que sua atividade anticonvulsivante foi descoberta por acaso por Pierre Eymard em 1962. Após ser aprovado para uso como anticonvulsivante na França em 1967, a droga começou a ser fortemente comercializada no Reino Unido em 1972. Ao longo de seus primeiros dez anos de existência, observou-se uma taxa de eficácia de 80-90% (controle completo de convulsões) no tratamento da epilepsia quando comparado com seus homólogos de primeira geração, como carbamazepina e fenitoína (Rakitin, 2017; Reddy, et al., 2018).

O VPA é útil no controle de uma ampla gama de distúrbios de convulsões clínicas, principalmente no tratamento de crises de ausência, tônico-clônicas e mioclônicas. É usado no tratamento da epilepsia do grande mal e da epilepsia do pequeno mal em pacientes pediátricos, muitas vezes com outros agentes terapêuticos adjuvantes. Também foi administrado sob condições de investigação no tratamento de distúrbios psiquiátricos e do movimento, incluindo a coreia de Huntington (ABD-Alwahab *et al.*, 2018).

3.3 *Cannabis* medicinal

As plantas medicinais têm sido os principais agentes curativos utilizados desde a medicina antiga. Segundo Organização Mundial de Saúde (OMS) que cerca de 80% da população dos países em desenvolvimento fazem uso de plantas medicinais como alternativa de tratamento, cura, prevenção de doenças e cuidados básicos a saúde. Dentre os diversos grupos de plantas medicinais, encontra-se a *Cannabis* conhecida pela sua grande capacidade terapêutica (Melro *et al.*, 2020).

As plantas do gênero *Cannabis*, pertencentes à família Cannabaceae, existem no planeta há milhares de anos. São nativas da Ásia e sua origem se deu na região que compreende hoje a China, Mongólia e sudeste da Sibéria. Acredita-se que elas sejam utilizadas pelo ser humano há mais de 10 mil anos. Possuem cerca de 400.000 espécies, as mais conhecidas são *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*, que se distinguem principalmente pelo modo de crescimento, características morfológicas e quantidade de princípios ativos. Apenas cerca de 5% têm sido estudados em relação a algum efeito farmacológico, *C. sativa* é um deles (*Cannabis & Saúde*, 2021; Guido, 2022).

A planta *C. sativa*, popularmente conhecida no Brasil pelo nome de maconha, é a espécie predominante no Brasil, pois a mesma possui melhor desenvolvimento em climas temperados e tropicais, é utilizada na China a 2.700 a. C. para tratamento de diversas condições médicas como constipação intestinal, dores, malária, expectorção, epilepsia, tuberculose, entre outras (Matos et al., 2017). Um dos primeiros registros em forma de uso medicinal é encontrado no livro *De Matéria Médica*, escrito no ano de 70 d. C., pelo grego Pedânio Discórides, considerado o fundador da farmacopeia, o livro cataloga diversas plantas medicinais, entre as quais está a *C. sativa* (*Cannabis & Saúde*, 2021).

Conforme registro histórico do Ministério das Relações Exteriores as primeiras sementes de *C. sativa* chegaram ao Brasil em 1549, escondidas dentro de bonecas amarradas nas tangas, por intermédio dos negros escravizados, quando os mesmos foram trazidos pelos portugueses logo no descobrimento do Brasil. Desde então, a *Cannabis* foi utilizada amplamente apenas entre a população negra, enquanto a classe branca começou a fazer uso da erva somente a partir dos anos 1960, após o movimento hippie e da contracultura (Moura, 2021).

Na década de 1960, o grupo do professor Raphael Mechoulam, natural de Israel, isolou os principais componentes da *C. sativa* e identificou suas respectivas estruturas químicas. Inicialmente, o composto que recebeu a maior atenção dos

pesquisadores foi o delta 9-tetraidrocanabidiol (Δ 9-THC), por ser responsável pelos efeitos psicoativos da planta, em indivíduos vulneráveis, pois o seu uso aumenta o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial, outro é o canabidiol (CBD), principal composto não psicotrópico da *C. sativa*, que constitui até 40% dos extratos da planta. Em pacientes com epilepsia o uso do Δ 9-THC não é recomendado, pois ele age como agonista parcial de dois receptores endocanabinoides denominados CB1 e CB2, podendo ter efeitos pró-convulsivantes ou anticonvulsivantes dependendo da dose administrada. Assim, estudos mostram que o Δ 9-THC promove efeitos ambíguos, inibindo ou induzindo convulsões dependendo da dose e modelo utilizado (Basílio & Ferreira, 2019).

O primeiro medicamento fitoterápico derivado da *Cannabis* disponível para uso clínico desde 2005 foi o nabiximols (Sativex®), constituído por um extrato alcoólico da *Cannabis*. Inclui na sua fórmula quantidades similares de THC e CBD e está disponível na forma de spray oral, a qual foi comprovado uma maior eficiência e rapidez de ação. Este medicamento é indicado para o tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e no alívio de dores neuropática e oncológica (de Souza, 2017).

O primeiro relato do uso de CBD, no tratamento de convulsão, foi publicado no dia 4 de fevereiro de 1843 pelo médico irlandês William Brook O'Shaughnessy. Relatando o caso de uma menina indiana com quarenta dias de vida que sofria crises severas de convulsões, as quais não respondiam a nenhum tipo de tratamento aplicado na época, como purgativos e opióides. Não está claro no relato o tempo em que o tratamento continuou, mais em sua última descrição O'Shaughnessy descreve a menina com perfeita saúde e alegria, levando a entender que as convulsões não retornaram (Gontijo *et al.*, 2016).

A partir da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2016, artigo 2º, parágrafo único, o cultivo da *C. sativa* para uso medicinal foi regulamentado no Brasil. Com a retirada do CBD da lista de substâncias proibidas, e inclusão do mesmo na lista de controlados C1 da Portaria/SVS nº 344, de 12 de maio de 1998, a ANVISA recentemente autorizou que sejam importados os medicamentos que possuem componentes que são originais da *C. sativa* (Penha *et al.*, 2019)

4. Resultados e Discussões

Os principais artigos selecionados para esta revisão bibliográfica estão representados em síntese na Tabela 1, que constam em 1 (uma) revisão narrativa, 2 (duas) revisões bibliográficas, 2 (duas) revisões da literatura e 1 (um) estudo transversal. O perfil e características destas publicações mostram como resultados evidências quanto ao uso do ácido Valpróico e da *Cannabis* na resposta farmacoterapêutica do tratamento da epilepsia, que gera debates pelo relacionamento com a maconha e a finalidade medicinal como uma via alternativa de tratamento na epilepsia.

Tabela 1 - Características dos principais estudos selecionados nesta revisão bibliográfica.

| TÍTULO | AUTORES/A NO | OBJETIVO | DESENHO DO ESTUDO | PRINCIPAIS RESULTADOS |
|---|----------------------------------|---|-----------------------|--|
| A regulamentação de medicamentos derivados da <i>Cannabis sativa</i> no Brasil | Penha <i>et al.</i> (2019) | Mostrar a importância para a sociedade brasileira da maconha medicinal no tratamento de doenças terminais e degenerativas. | Revisão narrativa | O Poder Legislativo analise a regulamentação da Cannabis sativa para uso medicinal em prol dos princípios constitucionais da dignidade da pessoa humana, do direito à saúde e da isonomia, na busca de atender a necessidade de cada paciente, tanto no âmbito medicinal quanto no custo-benefício, facilitando o acesso ao medicamento por milhares de famílias brasileiras. |
| A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. | Basílio & Ferreira (2019) | Realizar uma revisão bibliográfica sobre a importância do medicamento a base de <i>Cannabis sativa</i> em pacientes com epilepsia. | Revisão Bibliográfica | No Brasil há um grande tabu quando se trata dessa planta devido ao relacionamento com a maconha, droga proibida no País, porém seu uso medicinal pode trazer muitos benefícios às pessoas que necessitam de um tratamento alternativo. |
| Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. | de Carvalho <i>et al.</i> (2017) | Traz um apanhado geral dos medicamentos baseados em <i>Cannabis</i> disponíveis para uso clínico. | Revisão de literatura | Apesar dos resultados promissores, ainda existem poucos estudos clínicos bem delineados que garantam a eficácia, segurança e tolerabilidade do CBD no tratamento de pacientes com epilepsia intratável, tais como nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut. |
| Canabidiol em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento: um estudo de intervenção aberto. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. | Devinsky <i>et al.</i> (2016) | Estabelecer se a adição de canabidiol aos regimes antiepilépticos existentes seria segura, tolerada e eficaz em crianças e adultos jovens com epilepsia resistente ao tratamento. | Estudo transversal | A inserção do farmacêutico na equipe de saúde, agrega diversos benefícios à unidade hospitalar e a promoção de conhecimentos à equipe. Além de fornecer segurança e efetividade no tratamento da doença, o farmacêutico consegue contribuir positivamente na melhora da qualidade de vida da paciente, tanto em termos terapêuticos e humanísticos quanto relativos à segurança. |
| Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. | Gontijo <i>et al.</i> (2016) | Evidenciar a importância do estudo sobre o CBD, mostrando como essa substância apresenta efeitos promissores, para tratamento de várias doenças graves. | Revisão da literatura | Medicamentos com alto teor de CBD já vem sendo utilizado, em alguns países, inclusive no Brasil, em pacientes que sofrem severas crises convulsivas, até mesmo em pacientes infantis, apresentando bons resultados e poucos efeitos colaterais. |
| A importância do princípio ativo canabidiol (CBD) presente na <i>Cannabis sativa</i> L. no tratamento da epilepsia | Kruse, Souza & Toma (2015) | Revisar estudos teóricos e descrever a importância de uma das substâncias da <i>Cannabis sativa</i> L., Canabidiol, como anticonvulsivante, discutindo seus possíveis mecanismos de ação. | Revisão bibliográfica | Diversos estudos demonstraram que o canabidiol mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de epilepsias refratárias, de forma que este pode ser o primeiro canabinoide a ser uma alternativa em seu tratamento. |

Fonte: Autores (2022).

Os resultados obtidos foram tabulados de acordo com a descrição de análise de conteúdo, conforme de Sousa e dos Santos (2020), sendo desenvolvida de maneira sistemática no tratamento dos resultados e interpretação. Dito isto, observou-se que os estudos de Carvalho *et al.* (2017) e Gontijo *et al.* (2016) explanam em suas pesquisas a importância medicinal e potencial do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia, e síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, pois o medicamento associado ou utilizado em solo, mostra proporcionar mais efeitos benéficos em relação aos efeitos colaterais até em pacientes pediátricos.

Sob este viés, as pesquisas de Devinsky *et al.* (2016) e Kruse, et al., (2015) descrevem que os inúmeros efeitos benéficos desta planta podem torná-la como primeira via de escolha terapêutica, dito isto, a administração da planta como antiepiléptico precisa ser segura, tolerada e eficaz. Deste modo, a atuação do farmacêutico se torna essencial em fornecer dados que podem

contribuir positivamente na melhora da qualidade de vida do paciente, em termos terapêuticos e humanísticos relativos à segurança.

Contudo, Basílio e Ferreira (2019) e Penha *et al.* (2019) inferem que no Brasil persiste um grande tabu quando se trata do uso dessa planta devido sua relação com a maconha, droga proibida no País. A regulamentação da *Cannabis*, ainda está em tramite ao Poder Legislativo, mesmo que seja para fins medicinais em prol do direito à saúde priorizando o custo-benefício, favorecendo a produção e o acesso de medicamentos antiepilépticos.

Segundo Sotomaior (2018) a adição do ácido valpróico ou valproato (VPA) que é um anticonvulsivante com amplo espectro de ação utilizado com sucesso há mais de 35 anos no tratamento da epilepsia, assim como outros anticonvulsivantes tradicionalmente utilizados (carbamazepina e fenitoína), interfere com canais iônicos. Ele bloqueia canais de sódio voltagem-dependente e inibe o disparo de alta frequência de neurônios. Em doses acima das recomendadas na terapêutica, interfere com a entrada de cálcio na célula e potencializa a ativação da condutância de canais de potássio, levando a uma redução da excitabilidade neuronal.

Rakitin (2017) e Sotomaior (2018) afirmam que a similaridade do VPA com a estrutura do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) apresenta forte atividade no sistema gabaérgico, potencializando o efeito inibitório do GABA no sistema nervoso central (SNC) através de vários mecanismos. O VPA inibe a degradação do GABA através da inibição da enzima GABA transaminase (responsável por metabolizar e degradar o GABA), succinato semialdeído desidrogenase e alfa-cetogluturato desidrogenase, além de aumentar a sua síntese e diminuir o seu turnover.

Dessa maneira, o VPA diminui a neurotransmissão excitatória através da supressão da despolarização neuronal evocada pelo receptor glutamatérgico (NMDA) e da redução da síntese dos neurotransmissores glutamato e aspartato. Em conjunto, a potencialização gabaérgica e a inibição do glutamato e do receptor NMDA explicam a proteção contra crises parciais e generalizadas, embora não esclareçam a ação contra as crises de ausência. O fármaco interage com o metabolismo do gama-hidrobutilato, um metabólito do GABA. A redução da liberação do gama-hidrobutilato induzida pelo VPA poderia elucidar sua eficácia nas crises de ausência, considerando que tal metabolismo tem papel central nesse tipo de epilepsia. Outro mecanismo benéfico do remédio é a redução dos impulsos epileptiformes pela inibição dos neurônios com alta frequência de impulsos (SIIC Data Bases, 2018).

O VPA é um inibidor do sistema microsomal hepático e é teratogênico, associado à espinha bífida e retardo mental, por isso seu uso é contraindicado na gravidez. O grupo Neadlab realizou um estudo que onde o uso de valproato no útero apresentou o maior risco das 3 gerações DAEs para qualquer efeito teratogênico. Esse estudo demonstrou que 11% das mulheres que utilizaram valproato in utero sofreram grandes complicações com a gravidez e/ou grandes malformações no desenvolvimento fetal. As malformações mais observadas foram na orelha, pescoço, rosto, lábio leporino e espinha bífida. No caso de mulheres grávidas com epilepsia é recomendado evitar VPA em monoterapia ou politerapia, especificamente no primeiro trimestre (Reddy, et al., 2018; Teixeira, 2015).

Rakitin (2017) infere que ganho de peso é um efeito colateral frequentemente relatado do VPA. Até o momento, no entanto, apenas um estudo prospectivo controlado duplo-cego se concentrou especificamente nesse efeito colateral. Os pacientes tratados com VPA por 32 semanas ganharam mais peso do que os pacientes tratados com outros DAEs. Estudos relatam que 40% dos pacientes que ganharam peso durante a terapia com VPA desenvolveram síndrome metabólica (SM).

A SM caracteriza-se por alterações metabólicas complexas e tem sido amplamente estudada no mundo por suas repercussões negativas à saúde dos indivíduos, e também por sua forte associação com as doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Esta síndrome envolve a agregação de condições tais como hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemias e alteração no metabolismo da glicose (Oliveira *et al.*, 2020).

Em torno de 30% das pessoas que têm epilepsia, apresentam crises de difícil controle medicamentoso (epilepsia refratária), e não consegue controlar as crises. Apesar dos DAEs disponíveis funcionarem em 70% dos pacientes, estudos mostram e sugerem os benefícios do valor medicinal de diferentes espécies vegetais como outra forma de diminuir as crises (Kruse, et al., 2015).

Em 1981, o grupo do Prof. Dr. Elisaldo Carlini publicou um estudo que apontou os possíveis efeitos benéficos do uso do Canabidiol (CBD) para controle de crises de convulsão. Estudos sobre o uso antiepiléptico do CBD indicam um importante papel terapêutico para pacientes com síndromes epiléticas heterogêneas, intratáveis ou de difícil controle, os epiléticos refratários que não apresentam resposta aos tratamentos disponíveis, levando em consideração que o composto pode impedir a ocorrência de danos cerebrais nos pacientes (Ribeiro *et al.*, 2021).

O CBD age em diversos sistemas neuronais e também no sistema endocanabinóide (GABA, serotonina, glutamato, entre outros). A maioria dos canabinóides exerce sua ação interagindo com os CB1 e CB2, mas o CBD mostra uma baixa afinidade por esses receptores. No entanto, afeta a atividade de outros receptores, como receptores de serotonina, receptores opióides e receptores acoplados à proteína G não endocanabinóide (GPCRs) e outros alvos (canais iônicos e enzimas). O CBD exerce uma ampla variedade de ação farmacológica sem interação com o sistema dopaminérgico e, portanto, não causa euforia, agitação ou eventos motores quaisquer. Estudos relatam que o canabidiol não diminui a atividade nos neurônios em que atua e, além disso, há indícios de que ele anule os efeitos do THC no organismo, indicando que as duas substâncias, ambas encontradas na mesma planta, possuem efeitos opostos no organismo (Silveira, et al., 2022; Silvestro *et al.*, 2019).

O CBD apresenta baixa afinidade pelos receptores endocanabinóides e realiza seus mecanismos de ação interagindo com outros alvos moleculares. Um dos alvos de canais iônicos mais importantes para os quais o CBD mostra uma alta afinidade é o *Transient Receptor Potential Vanilloid* (TRPV). Especificamente, o TRPV1 é um canal não seletivo que apresenta alta permeabilidade ao Ca^{2+} e está envolvido na modulação de convulsões e epilepsia. De fato, quando ativo, promove a liberação de glutamato e o aumento de Ca^{2+} , com consequente excitabilidade neuronal. A ação antiepiléptica do CBD não parece ser devida à interação direta com esses alvos moleculares. No entanto, observou-se que a ação do agonista do CBD em relação ao TRPV1 determina uma dessensibilização desses canais com consequente normalização do Ca^{2+} intracelular (Silvestro *et al.*, 2019).

Um importante alvo enzimático do CBD envolvido na epilepsia é o citocromo P450 (CYP450) que é inibido pelo CBD. Em altas concentrações micromolares o CBD determina o bloqueio dos receptores opióides (OR) que são receptores acoplados à proteína G envolvidos em uma variedade de distúrbios cerebrais, incluindo epilepsia, e esse bloqueio parece gerar ações anticonvulsivantes, mesmo que ainda não existam estudos que sustentem essa teoria. O CBD também apresenta uma boa afinidade com o receptor acoplado à proteína G órfã (GPR55), uma classe de receptores envolvidos na modulação da transmissão sináptica. A ação agonista do CBD sobre esses receptores parece atenuar a transmissão sináptica com consequentes efeitos antiepilépticos (Silvestro *et al.*, 2019).

O efeito anticonvulsivante do CBD em diversos tipos de epilepsia tem sido confirmado por estudos pré-clínicos. Nestes estudos verifica-se vantagem terapêutica clara e boa segurança em pacientes com convulsões refratárias à terapia, merecendo maior atenção e investimento em estudos relacionados, existem vários artigos que mostram a eficácia do CBD em crises epiléticas associadas à síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, entre outras. Observa-se a relação benéfica entre o uso do CBD e a contenção das crises epiléticas, além de demonstrar possíveis vantagens de sua utilização para a melhoria de vários outros sintomas. Em um dos estudos foi relatado a melhora no comportamento e no estado de alerta, linguagem, comunicação, habilidades motoras e sono. O comedimento desse quadro ocasiona uma melhora da qualidade de vida do paciente e de seus familiares. No estudo de HESS em 2016 além da redução das crises epiléticas, também foi possível observar melhorias cognitivas e comportamentais durante o tratamento. Houveram ganhos cognitivos em 85,7% dos casos de atrasos globais de

desenvolvimento e comportamentais, além de avanços em 66,7% dos casos com problemas comportamentais (de Carvalho *et al.*, 2021).

Em 2016, Devinsky e colaboradores realizaram uma pesquisa, baseada em um tratamento à base de canabidiol puro em portadores de epilepsia. Para este estudo, 162 pacientes foram analisados, e foi observada uma redução clinicamente significativa na frequência de convulsões na maioria desses pacientes, sua segurança e tolerabilidade eram considerados aceitáveis, onde apenas 5 de 162 pacientes interromperam o tratamento em consequência de efeitos adversos. Segundo o estudo, a eficácia do CBD parece promissora, com o potencial de reduzir cerca de um terço das convulsões motoras e convulsões gerais. Para a surpresa dos pesquisadores, apenas 3% do grupo interromperam o tratamento com o CBD, embora 12% deles tivessem um efeito adverso considerado sério possivelmente causado pelo uso do CBD onde o mais comum foi estado de mal epilético (Devinsky *et al.*, 2016).

Em uma pesquisa realizada pela Universidade de Stanford, com 150 pais que apoiam o uso desta planta para tratar epilepsia refrataria de seus filhos constatou a reduções da frequência das crises convulsivas pela maior parte dos participantes. Os dados do estudo foram coletados e hospedados na *Research Electronic Data Capture (REDCap)* e *Stanford Center for Clinical Informatics*, respectivamente. A duração das administrações enriquecidas com canabidiol foi de mais ou menos um ano. Dezesesseis pais relataram uma redução da frequência das convulsões de seus filhos, dois revelaram que seus filhos ficaram livre de convulsões após pouco mais de quatro meses com o uso de CBD, oito pais disseram que houve uma redução maior que 80% na frequência das crises, três relataram que obtiveram uma redução superior a 50% na frequência das crises, três disseram que houve uma redução superior a 25% na frequência dessas crises e três pais relataram nenhuma mudança na frequência, conforme o Gráfico 1. Doze pais conseguiram fazer o desmame de seus filhos em relação ao uso de drogas antiepiléticas. Outros efeitos benéficos também foram apresentados pelos pais depois do uso de CBD, melhor humor, aumento da atenção, um melhor sono e diminuição da auto estimulação. Somente 37% dos 150 pais que participaram da pesquisa relataram como efeitos adversos a sonolência e 16% a fadiga (Lima, et al., 2021).

As principais reações adversas desta planta apresentadas nos estudos foram: sonolência, seguida por agressividade, perda do apetite concomitante à perda de peso, vômitos, irritabilidade e resultados anormais nos testes de função hepática. Foi observado que houve melhora dos efeitos colaterais quando se reduziu dose e tempo do tratamento em alguns dos pacientes (da Silva & Belo, 2021).

4. Considerações Finais

Diante dos estudos realizados, na comparação do ácido Valpróico (VPA) e da *Cannabis* no tratamento da epilepsia, o *Cannabis* ganha destaque na eficácia farmacoterapêutica. O VPA assim como os outros anticonvulsivantes de uso convencional, apresenta uma resposta qualitativa na frequência das crises epiléticas em até 70% dos casos e apesar de ser uma opção terapêutica de primeira linha no caso de crises generalizadas ou de difícil classificação, ocasiona muitos efeitos colaterais, principalmente para as mulheres grávidas.

O efeito anticonvulsivo do canabidiol (CBD) demonstrou-se apto a diminuir consideravelmente as crises convulsivas nos pacientes epiléticos, principalmente naqueles que apresentam uma farmacoresistência aos anticonvulsivantes de uso convencional. Na pesquisa baseada em uma intervenção terapêutica à base de canabidiol puro em portadores de epilepsia, realizada por Devinsky e colaboradores em 2016, foi observada uma redução clinicamente significativa na frequência de convulsões na maioria dos pacientes.

Na comparação entre o CBD e VPA os dois apresentam uma boa resposta farmacoterapêutica do tratamento da epilepsia, mas os efeitos colaterais do CBD são mais toleráveis que o do VPA, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao paciente, conforme relatado nos estudos.

Por se tratar de um extrato que tem origem de uma planta que é vista como droga psicoativa, tendo seu uso recreativo marginalizando os compostos, é necessário a realização de mais estudos detalhando as características farmacocinéticas do CBD comprovando sua eficácia e segurança, para que seja efetuada a legalização completa para a utilização medicinal da *Cannabis*.

Portanto, ressalta-se a necessidade de estudos futuros que ponham em evidência o uso do ácido Valpróico e da *Cannabis* na resposta farmacoterapêutica do tratamento da epilepsia, enfatizando uma análise minuciosa das propriedades farmacocinéticas do ácido Valpróico e da *Cannabis*, para que o uso medicinal destes fármacos seja uma via escolha principal na intervenção farmacoterapêutica da epilepsia.

Referências

- ABD-Alwahab, W. I. A., Al-Mahdawi, Z. M. M., Rahman, A., & Sahib J. (2018). Estudo do efeito da droga depakene (ácido valpróico) nos níveis séricos de proteínas imunes em ratos machos albinos Study the effect ofa drug depakene (Valproic acid) intheserum levels of immune proteins in albino male rats. *Tikrit Journal of Pure Science*, 20, (4), 42-46.
- Basflío, P. V., & Ferreira, R. C. V. (2019). A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. *Revista Saúde UniToledo*, 3(2), 86-96.
- Barrueto, B. N. (2021). Prevalência da dosagem plasmática de ácido valpróico em usuários de valproato de sódio diagnosticados com transtorno bipolar no Instituto Nacional de Saúde Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" em Lima, durante os anos 2010-2020 Prevalencia de dosaje en plasma de ácido valpróico en usuarios de valproato de sodio con diagnóstico de trastorno bipolar en el Instituto Nacional de Salud Mental" Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" en Lima, durante los años 2010-2020. *Proyecto de Investigación*. Especialista en Psiquiatria, Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima – Perú.
- Cannabis & Saúde (2021). Cannabis Medicinal: História, Importância e Desafios no Brasil. <https://www.cannabisesaude.com.br/cannabis-medicinal/>
- Carvalho, C. R., Hoellerb, A. A., Franco, P. L. C., Eidtc, I., & Walza, R. (2017). Canabinoídes e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittale*, 29 (1), 54-63.
- Costa, L. L. O., Brandão, E. C. & Segundo, L. M. B. M. (2020). Atualização em epilepsia: revisão de literatura. *Revista de Medicina*, 99, (2), 170-181.
- Cunha, P. L. P., Cunha, C. S., & Alves, P. F. (2014) Revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. *Revista Anima Educação*. 6(3):1-63.
- da Silva, D. M., & Belo, R. F. C. (2021). Utilização da *cannabis sativa* no tratamento da epilepsia: uma revisão sistemática. *Monografia*. Curso de bacharel em farmácia. Faculdade Ciências da Vida (FCV), Lagoas – MG. Brasil.
- da Silva, D. V. (2018). Suporte Social e Coping em Indivíduos com Epilepsia. https://ublibiorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/9894/1/6648_14358.pdf
- de Almeida Júnior, E. R., Rosa, F. P., Felipe, L. C. S., & Da Conceição, L. S. (2020). Atendimento odontológico em pacientes com epilepsia e suas intercorrências. *Facit Business and Technology Journal*, 1, (16), 53-67.
- de Carvalho, L. A., Cruz, M. D. M., De Oliveira, P. H. F., De Carvalho, N. O., Peres, F. M., Mendonça, I. S., et al. (2021). Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil Systematic review on the effects of canabidiol in infantile epilepsy. *Brazilian Journal of Development*, 7, (6), 63347-63361.
- de Souza, Y. P. (2017). Sínteses e Aplicações Recentes do Δ 9-Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal. *Monografia*. Curso de bacharel em química. Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei – MG. Brasil.
- de Sousa, J. R., & dos Santos, S. C. M. (2020). Análise de conteúdo em pesquisa qualitativa: modo de pensar e de fazer. *Pesquisa e Debate em Educação*, 10(2), 1396-1416.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., & Sullivan, J. et al. (2016). Canabidiol em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento: um estudo intervencionista aberto Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15, (3), 270–278.
- Fernandes, M. J. S. (2013) Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectiva. *Estudos avançados*, 27, 85-98.
- Fisher, R. S, Cross, J. H, French, J. A, Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Perez, E. R., Scheffer, I. E., & Zuberi, S.M. (2017). Classificação operacional de tipos de convulsões pela Liga Internacional Contra a Epilepsia: Documento de Posição da Comissão da ILAE para Classificação e Terminologia Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsy*. 58, (4), 522-530.
- Guido, P. C. (2022). Cannabis medicinal: além do mito, apenas mais uma droga (planta) Cannabis medicinal: más allá del mito, solo otra droga (vegetal). *Salud colectiva*, 18, e4078.
- Gontijo, E. C., Castro, G. L., Petito, A. D. C., & Petito, G. (2016). Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. *Refacer*, 5, (1), ISSN –2317-1367.
- Kruse, M., Souza, P., & Toma, W. (2015). A importância do princípio ativo canabidiol (CBD) presente na *Cannabis sativa L.* no tratamento da epilepsia. *IV Simpósio De Ciências Farmacêuticas–São Camilo*, 29.

- Lima, H. L. V., da Silva Santos, J., & de Sousa Silva, J. E. (2021). Uso da Cannabis sativa do tratamento da epilepsia—uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, 10, (15), e170101522553-e170101522553.
- Matos, R. L., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C., & Affonso, R. S. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 9, (2), 786-814.
- Melro, J. C. L., Fonseca, S. A., Silva Júnior, J. M., Franco, S. P. B., Souza, M. A., Santos, A. F., et al. (2019). Estudo etnográfico das plantas medicinais utilizadas pela população assistida pelo. (Programa Saúde da Família) em Marechal Deodoro - AL, Brasil Ethnographic study of Medicinal plants used by the population assisted by the. (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 80, 410-423.
- Monteiro, T. P. M. (2020). Uso Terapêutico Do Canabidiol Na Epilepsia: revisão de literatura. *Monografia*. Curso de bacharel em biomedicina. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, Brasília – DF. Brasil.
- Moura, D. (2021) Ancestralidade canábica. <https://elastica.abril.com.br/especiais/maconha-negros-historia-ancestralidade-cannabis/>
- Oliveira, L. V. A., Dos Santos, B. N. S., Machado, I. E., Malta, D. C., Melendez, G. V., & Mendes, M. S. F. (2020). Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, (11), 4269-4280.
- Penha, E. M., Damasceno, D., Cardoso, S., Coelho, L. P., & Bueno, A. M. (2019) A regulamentação de medicamentos derivados da *Cannabis sativa* no Brasil. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, 9, (1), 125-145.
- Pereira, C. S., Machado, P. R. P., Da Silva, D. C. B., Eibeiro, R. M., Picanço, M. R. S., Braga, G. L. C., Damasceno, T. V., & Corôa, M. C. P. (2022). Uma revisão acerca da epilepsia: sua epidemiologia no mundo e seu tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, 5, (3), 11046-11057.
- Rakitin, A. (2017). O ácido valpróico tem potencial no tratamento do Diabetes Mellitus? Does Valproic Acid Have Potential in the Treatment of Diabetes Mellitus?. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 147.
- Reddy, D. S., Brewer, J., & Manchi, M. (2018). A exposição pré-natal ao valproato é um fator de risco para o autismo Is Prenatal Valproate Exposure a Risk Factor for Autism. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology (IJPSN)*, 11, (2), 4007-4011.
- Ribeiro, G. R., Nery, L. G., Da Costa, A. C. M. M., Oliveira, G. S., Vaz, R. L., Fontoura, H. S., & Arruda, J. T. (2021). Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. *Research, Society and Development*, 10, (4), e25310413844.
- Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, E., Nabbout, R., & Scheffer, I. E. (2022). Classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia e definição de síndromes epiléticas com início em uma idade variável: declaração de posição da Força-Tarefa ILAE sobre Nosologia e Definições International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Official Journal of the International League Against Epilepsy*, 63, (6), 1443-1474.
- Santos, A. B., Scherf, J. R., & De Carvalho Mendes, R. (2019). Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. *Acta Brasiliensis*, 3, (1), 30-34.
- Siic Data Bases. (2018). Valproato de sódio e terapia farmacológica da epilepsia. https://www.siicsalud.com/pdf/pc_divalproato1_d1117_final.pdf
- Silva, G. J. S., & Machado, E. S. (2020). Alternativas terapêuticas para a epilepsia refratária à farmacoterapia. *Brazilian Journal of health Review*, 3, (2), 2025-2037.
- Silveira, C. S., da Silva, F. A., & de Andrade, J. V. K. (2022). Uso terapêutico da *cannabis* medicinal em dores crônicas. *Monografia*. Curso de bacharel em fisioterapia. Centro Universitário UNA, Belo Horizonte – MG, Brasil.
- Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Uso do canabidiol no tratamento da epilepsia: eficácia e segurança em ensaios clínicos Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*, 24, (8), 1459.
- Sotomaior, B. B. (2018). Efeito do tratamento com valproato de sódio sobre dor neuropática, depressão e ansiedade associados ao diabetes. *Monografia*. Curso de Graduação em Biomedicina. Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba – PR. Brasil.
- Teixeira, L. S. M. (2015). Contribuição do tratamento com fármacos antiepiléticos para o declínio cognitivo na epilepsia. *Dissertação*. Mestrado em ciências farmacêuticas. Universidade Lusófona Humanidades e Tecnologias, Lisboa – Portugal.
- Umpierre, R. N., Mantese, C. E., Schuch, A. F. S., Agostinho, M. R., Roman, R., & Rados, D. R. V. (2017). TELECONDUTAS – crise epilética e epilepsia. Coordenação Geral: Marcelo Rodrigues Gonçalves. *Telessaúde RS-UFRGS*. https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_epilepsia.pdf
- Vieira, C. D., & Lopes, R. B. (2019). Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com epilepsia de difícil controle do Hospital Ophir Loyola (Belém-PA). *Monografia*. Curso de Medicina. Universidade Federal do Pará – UFPA, Belém – PA. Brasil.