

A avaliação dos resultados no uso do canabidiol em criança com crises epiléticas

The evaluation of the results in the use of cannabidiol in a child with epileptic seizures

La evaluación de los resultados en el uso de cannabidiol en un niño con ataques epiléticos

Recebido: 09/02/2023 | Revisado: 17/02/2023 | Aceitado: 18/02/2023 | Publicado: 25/02/2023

Lozany Vieira De Jesus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2831-1121>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: lozanyvieira@hotmail.com

Maiara Mendes Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8930-5588>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: maiaramendecosta@gmail.com

Marcos Henrique Almeida Gonzales

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-0655>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: marcos290520@gmail.com

Oswaldo José Marcelino Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7900-9803>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: oswaldo.medtere84@gmail.com

Resumo

Objetivo: Investigar se o uso do Canabidiol em crianças com diagnóstico de Paralisia Cerebral, melhoram a função motora e diminuem as crises de epilepsia associada a esta patologia. **Metodologia:** Esta revisão integrativa da literatura foi realizada pela coleta de dados através de buscas dos estudos nas bases de dados: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os critérios de inclusão irão considerar artigos originais, publicados em bases de dados online no período entre 2017 e 2022, em português, inglês e espanhol. Os descritores que foram utilizados nesse estudo foram “Cerebral Palsy” AND “Cannabidiol”, “Paralisia Cerebral” AND “Canabidiol”, “Cannabidiol” AND “Epilepsy” e “Canabidiol” AND “Epilepsia”. **Resultados:** 13 artigos foram selecionados, no qual é possível evidenciar que o uso do canabidiol para o tratamento de crises convulsivas e sintomas motores em crianças traz benefícios como a redução na frequência das crises. Os resultados de estudos científicos obtidos até agora sobre o uso de CBD em aplicações clínicas podem representar uma esperança para pacientes resistentes a todos os medicamentos antiepiléticos convencionais. **Conclusão:** Ainda há escassez de dados publicados, logo impede a recomendação total de seu uso para fins medicinais em pediatria em casos de epilepsia.

Palavra-chave: Cannabidiol; Epilepsia; Paralisia cerebral.

Abstract

Objective: To investigate whether the use of Cannabidiol in children diagnosed with Cerebral Palsy improves motor function and reduces epileptic seizures associated with this pathology. **Methodology:** This integrative literature review was carried out by collecting data through searches of studies in the databases: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Virtual Health Library (BVS). Inclusion criteria will consider original articles, published in online databases in the period between 2017 and 2022, in Portuguese, English and Spanish. The descriptors that were used in this study were “Cerebral Palsy” AND “Cannabidiol”, “Cerebral Palsy” AND “Cannabidiol”, “Cannabidiol” AND “Epilepsy” and “Cannabidiol” AND “Epilepsia”. **Results:** 13 articles were selected, in which it is possible to show that the use of cannabidiol for the treatment of seizures and motor symptoms in children brings benefits such as the reduction in the frequency of seizures. The results of scientific studies obtained so far on the use of CBD in clinical applications may represent hope for patients who are resistant to all conventional antiepileptic drugs. **Conclusion:** There is still a scarcity of published data, thus preventing the full recommendation of its use for medicinal purposes in pediatrics in cases of epilepsy.

Keywords: Cannabidiol; Epilepsy; Cerebral palsy.

Resumen

Objetivo: Investigar si el uso de Cannabidiol en niños diagnosticados con Parálisis Cerebral mejora la función motora y reduce las crisis epiléticas asociadas a esta patología. **Metodología:** Esta revisión integrativa de la literatura se realizó mediante la recopilación de datos a través de búsquedas de estudios en las bases de datos: Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de Salud (PubMed) y Biblioteca Virtual de Salud (BVS). Los criterios de inclusión

considerarán artículos originales, publicados en bases de datos en línea en el período comprendido entre 2017 y 2022, en portugués, inglés y español. Los descriptores que se utilizaron en este estudio fueron "Parálisis cerebral" Y "Cannabidiol", "Parálisis cerebral" Y "Cannabidiol", "Cannabidiol" Y "Epilepsia" y "Cannabidiol" Y "Epilepsia". *Resultados:* Fueron seleccionados 13 artículos, en los cuales se logra evidenciar que el uso de cannabidiol para el tratamiento de convulsiones y síntomas motores en niños trae beneficios como la reducción de la frecuencia de las convulsiones. Los resultados de los estudios científicos obtenidos hasta ahora sobre el uso de CBD en aplicaciones clínicas pueden representar una esperanza para los pacientes resistentes a todos los fármacos antiepilépticos convencionales. *Conclusión:* Todavía hay escasez de datos publicados, lo que impide la recomendación completa de su uso con fines medicinales en pediatría en casos de epilepsia.

Palabras clave: Cannabidiol; Epilepsia; Parálisis cerebral.

1. Introdução

A paralisia cerebral (PC) é o tipo mais comum de incapacidade física que afeta as crianças no mundo, a prevalência da PC na literatura varia de 1,5 a cada 1000, alcançando prevalência muito maior entre prematuros de 40 a 100 nascidos vivos, para crianças com menos de 28 semanas de gestação (Michael-Asalu *et al.*, 2019). Segundo o Ministério da Saúde (2014), a desordem motora na paralisia cerebral pode ser acompanhada por distúrbios sensoriais, perceptivos, cognitivos, de comunicação e comportamental, por epilepsia e por problemas musculoesqueléticos secundários.

A epilepsia caracteriza-se pela ocorrência espontânea e recorrente de episódios breves ou prolongados de atividade neuronal excessiva, devido a um estado de hiperexcitabilidade neuronal e hipersincronia, que podem ser localizadas, compreendendo um dos hemisférios cerebrais (crises parciais ou focais) ou difusas, quando ambos os hemisférios são atingidos (crises generalizadas) (Carvalho *et al.*, 2017).

As intervenções que estão sendo utilizadas nessa população atualmente, apresentam o foco em reduzir as incapacidades funcionais de atuar nos ganhos funcionais das atividades de vida diária, não visando apenas uma melhoria na função motora, mas sim em um ganho global em vários aspectos da vida do indivíduo (Gulati, Sondhi., 2018).

Em virtude disso, há uma demanda para o desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes que sejam mais eficazes no tratamento de casos refratários e tenham um perfil de segurança favorável (Matos *et al.*, 2017). O canabidiol (CBD) está ganhando lugar de protagonista no uso medicinal da cannabis. Sem efeitos psicoativos, o CBD possui uma gama de possíveis efeitos terapêuticos. A substância que representa quase 40% dos extratos da planta Cannabis Sativa, tem o poder de tratar diversas patologias com respostas terapêuticas positivas, e tem ajudado no tratamento de epilepsia, AVEs, ansiedade, dor crônica, reabilitação motora dentre outras patologias (Matos *et al.*, 2017).

Crianças com PC, apresentam sintomas como a resistência na movimentação, dificuldade de deambular, falar, crises convulsivas, variando de um caso para outro. O tratamento indicado é a fisioterapia regular afim de manter a função muscular. O CBD vem sendo usado de forma promissora no tratamento PC, por melhorar a função muscular, diminuição de espasmo, reduzindo episódios de crises convulsivas e melhorando o sono por seu efeito relaxante, assim melhorando a qualidade de vida das crianças com diagnósticos de PC (Patel *et al.*, 2020).

O uso do CBD é algo novo, havendo poucos artigos científicos divulgados sobre o assunto, assim, não sendo rotineiramente prescrito pelos médicos. Portanto esse projeto tem como objetivo, avaliar o uso do CBD em crianças com PC, afim de abranger o conhecimento científico, consequentemente proporcionar o melhor tratamento de pacientes com PC.

O objetivo desse projeto de pesquisa é investigar se o uso do Canabidiol em crianças com diagnóstico de Paralisia Cerebral, melhoram a função motora e diminuem as crises de epilepsia associada a esta patologia.

2. Metodologia

Esta revisão integrativa da literatura foi realizada pela coleta de dados através de buscas dos estudos nas bases de dados: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Foram utilizados

descritores validados pelo e Descritores de Ciências em Saúde (DECS) validados nos idiomas inglês e português. O Quadro 1 mostra os descritores que foram utilizados nesse estudo, resumindo a forma como a busca foi estruturada.

Quadro 1 - Descritores e palavras-chave.

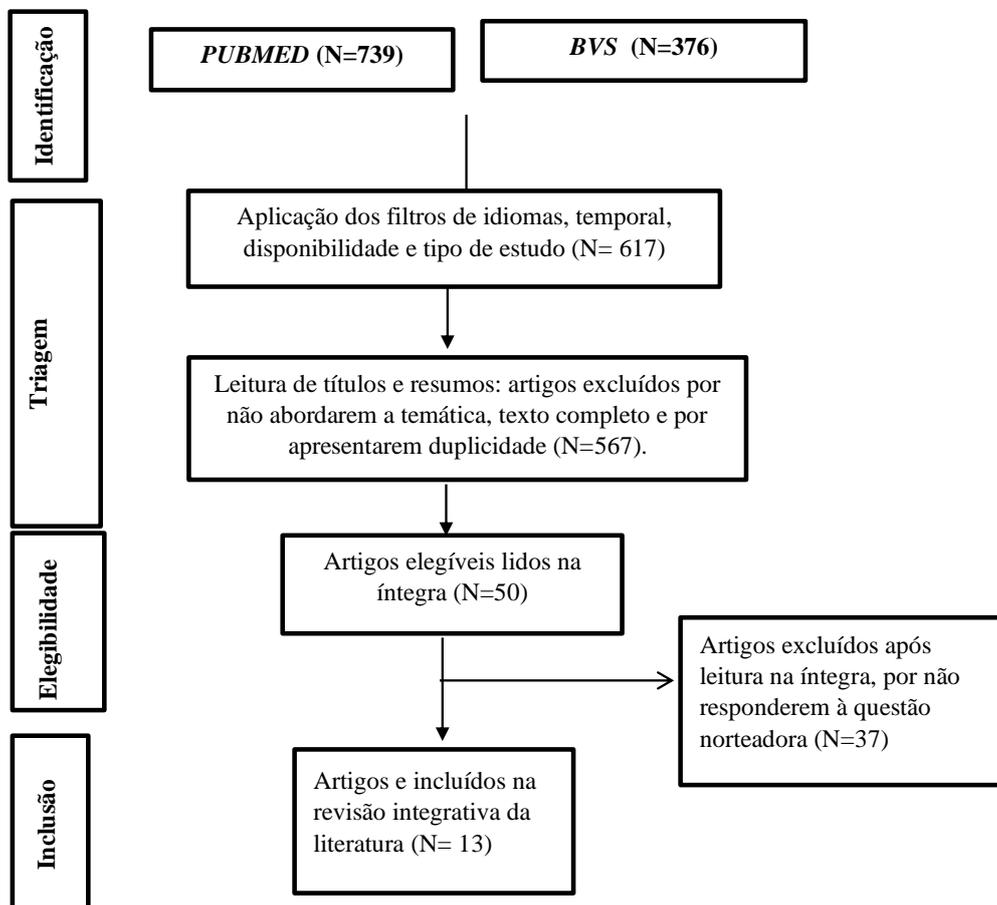
PUBMED	BVS
“Cerebral Palsy” AND “Cannabidiol”	“Paralisia Cerebral” AND “Canabidiol”
“Cannabidiol” AND “Epilepsy”	“Canabidiol” AND “Epilepsia”

Fonte: Autores.

Na estruturação da revisão são executadas algumas etapas: seleção da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, análise dos resultados e síntese do conhecimento. A pergunta norteadora foi elaborada com a finalidade de possibilitar a localização ampla dos estudos nas bases de dados: **“O canabidiol em crianças melhora a função motora e diminui as crises de epilepsia?”**.

Os critérios de inclusão irão considerar artigos originais, publicados em bases de dados online no período entre 2017 e 2022, em português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão eliminaram os trabalhos e que não estavam em português, inglês ou espanhol, fora do período determinado, que não contemplava a pergunta norteadora e não abordarem a temática proposta, além de não estarem disponíveis em texto completo e por apresentarem duplicidade. A Figura 1 demonstra as etapas da seleção dos artigos para essa revisão.

Figura 1 - Fluxograma “flowchart” PRISMA de seleção dos dados para revisão integrativa.



Fonte: Autores.

3. Resultados

O estudo contou com uma amostra de 13 artigos destes, 38,46% (5/13) foram publicados em 2020, 30,76% (4/13) em 2019, 15,38% (2/13) em 2018, 7,69% (1/13) em 2021 e 7,69% (1/13) em 2017. Os estudos foram realizados com maior frequência no Canadá 15,38% (2/13), Reino Unido 15,38% (2/13), Israel 15,38% (2/13) e os outros 53,86% (7/13) divididos entre Estados Unidos, Equador, Colômbia, Itália, Argentina, Alemanha e Austrália.

Além disso, em 13 artigos foi possível evidenciar que o uso do canabidiol para o tratamento de crises convulsivas e sintomas motores em crianças traz benefícios como a redução na frequência das crises. As principais vantagens associadas ao uso do canabidiol em crianças com crises convulsivas (Tabela 1) foram a diminuição das convulsões (84,61%;11/13), melhora na linguagem (23,07%;3/13), melhora nas habilidades motoras (23,07%;3/13), melhora do sono (23,07%;3/13), melhora do estado de alerta (15,38%;2/13), aumento da facilidade na comunicação não verbal (15,38%;2/13), melhora da distonia (7,69%;1/13), do contato visual (7,69%;1/13), da interação social (7,69%;1/13) e da qualidade de vida (7,69%;1/13). Apenas um estudo (7,69%;1/13), trouxe a relação entre o uso do canabidiol com efeitos colaterais de sono e fadiga. A Tabela 1, a seguir, apresenta o resultado das filtragens realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa, ou seja, para se desvelar o que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto, constituindo-se então em um material que possibilita ao leitor ter mais conhecimento sobre o estado atual dos estudos realizados conforme os critérios de seleção.

Tabela 1 - Artigos selecionados, classificados em título, autor e ano, país de origem, objetivo do estudo e resposta da pergunta norteadora.

Título, autor e ano	Ano	País	Objetivo	Efeitos do canabidiol no tratamento de crises convulsivas e sintomas associados.
Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study (SZAFLARSKI, <i>et al.</i> 2018)	2018	Estados Unidos	Caracterizar as mudanças nos eventos adversos, gravidade das convulsões e frequência em resposta a uma formulação farmacêutica de canabidiol altamente purificado (CBD; Epidiolex®) em um grande estudo prospectivo, de centro único e aberto	No geral, houve uma diminuição na frequência de todas as convulsões em 63,6% (p = 0,01), avaliada como a redução percentual média por participante por período de 2 semanas para os grupos pediátrico e adulto. Aproximadamente dois terços dos participantes atingiram uma redução de 25% e cerca de metade relataram uma redução de 50% no SF; alguns participantes estavam livres de convulsões.
Cannabidiol: its use in refractory epilepsies. (PESANTEZ-RIOS; <i>et al.</i> 2017)	2017	Equador	Avaliar o uso do canabidiol como terapia adjuvante em pacientes com epilepsias refratárias.	A avaliação examinou 15 pacientes com epilepsias refratárias, que receberam canabidiol por um período que variou de um mês a um ano. A frequência das crises diminuiu em 40% dos pacientes, 60% dos pacientes tiveram controle sobre 50% de suas crises e em 27% deles as crises desapareceram completamente. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência e fadiga.
Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. (ESPINOSA-JOVEL; 2020)	2020	Colômbia	Examinar os aspectos epidemiológicos do uso de produtos à base de cannabis para o tratamento da epilepsia, com particular ênfase nos principais mecanismos de ação, indicações de uso, eficácia clínica e segurança	Estudos de modelos pré-clínicos de epilepsia mostraram que esses canabinóides têm propriedades anticonvulsivantes, e extratos de canabidiol 100% purificados e enriquecidos com canabidiol estão sendo usados para tratar a epilepsia em humanos.
Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review (ELLIOTT; <i>et al.</i> 2020)	2020	Canadá	Fornecer um resumo atualizado dos benefícios e malefícios dos produtos à base de cannabis para a epilepsia em crianças.	Evidências recentemente disponíveis apoiam descobertas anteriores de que o canabidiol provavelmente reduz a frequência de convulsões entre crianças com epilepsia resistente a medicamentos.

Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies (WILLIAMS; STEPHENS, 2020)	2020	Reino Unido	Demonstrar cientificamente da eficácia e segurança do CBD em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo em crianças e adultos jovens com epilepsias de difícil tratamento	O estudo mostrou que a administração crônica de soluções orais de CBD atenuou a carga convulsiva e as comorbidades motoras no modelo de epilepsia do lobo temporal (TLE). Esses ensaios relataram pela primeira vez uma redução mediana encorajadora de 36,5% nas convulsões motoras mensais.
Dosage related efficacy and tolerability of Cannabidiol in Children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: Preliminary results of the CARE-E study. (HUNTSMAN; <i>et al.</i> 2019)	2019	Canadá	Avaliar a segurança e a eficácia do Extrato de Ervas de Cannabis (CHE) enriquecido com Canabidiol (CBD)	Todos os sete participantes toleraram o CHE até 10–12 mg de CBD/kg/dia e tiveram melhorias na frequência de convulsões e nos escores qualidade de vida na epilepsia infantil. O níveis plasmáticos mínimos para CBD, tetraidrocannabinol (THC) e canabicromeno (CBC) mostraram farmacocinética independente da dose em todos, exceto um participante.
Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. (KLOTZ <i>et al.</i> , 2021)	2021	Alemanha	Avaliar a influência da terapia com canabidiol na frequência de descargas epileptiformes interictais (IEDs) e na microestrutura do sono em uma coorte de crianças com epilepsia resistente a medicamentos.	A redução percentual média \pm desvio padrão (DP) das crises motoras foi de $54,7 \pm 26,1\%$ em 3 meses. Um paciente estava livre de todas as convulsões motoras durante o período de tratamento de 3 meses. Nenhum paciente relatou um aumento na frequência de convulsões contáveis. Um total de 24 pacientes tiveram uma redução de suas crises motoras de $\geq 50\%$ ("responsivos"). Alguns estudos relataram alguma melhora na linguagem e habilidades motoras, estado de alerta e sono.
Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina (CARABALLO <i>et al.</i> , 2020)	2020	Argentina	Relatar as descobertas preliminares sobre eficácia, segurança e tolerabilidade do canabidiol (CBD) adicionado à terapia antiepiléptica em uma coorte de crianças com encefalopatias epiléticas resistentes a medicamentos (EEs) com um acompanhamento médio de 8,5 meses (intervalo, 3-12 meses).	Até a última consulta de cada paciente (acompanhamento de 3 a 12 meses), 39/49 crianças (80%) responderam ao tratamento com diminuição da frequência de crises. A melhora da qualidade de vida foi observada pelos pais em relação a: contato visual (81%), habilidades motoras (59%), comunicação não-verbal (57%), diminuição da duração das crises (53%), sorriso social (45%), melhor comportamento ou padrões de sono (27%) e comunicação verbal (14%).
Efficacy and safety of nabiximols cannabinoid medicine for paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: a randomized controlled trial. (FAIRHURST <i>et al.</i> ;2020)	2020	Reino Unido	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do medicamento canabinóide oral nabiximol como terapia adjuvante para crianças com espasticidade devido a paralisia cerebral/lesão traumática do sistema nervoso central com resposta inadequada ao tratamento existente.	A melhora nas taxas de frequência e duração dos eventos convulsivos foi observada em vários pacientes, incluindo um no braço de nabiximol, cujos eventos convulsivos diários desapareceram completamente sob o tratamento. Uma criança no braço do placebo relatou 'convulsões parciais' como um SAE.
Medical cannabis for pediatric moderate to severe complex motor disorders (LIBZON; SCHLEIDER; SABAN; 2018)	2018	Israel	Estudar a eficácia, segurança e tolerabilidade da cannabis medicinal em crianças com transtorno motor complexo	Melhora significativa na espasticidade e distonia, dificuldades de sono, intensidade da dor e qualidade de vida foi observada na coorte total do estudo, independentemente da atribuição do tratamento. Os efeitos adversos foram raros.
Safety and tolerability of transdermal cannabidiol gel in children with developmental and epileptic encephalopathies: A nonrandomized controlled trial: A nonrandomized controlled trial. (SCHEFFER <i>et al.</i> ;2021)	2019	Austrália	Avaliar a segurança e tolerabilidade do gel transdérmico de canabidiol (CBD) em crianças com Encefalopatias do desenvolvimento e epiléticas (DEEs) e avaliar a frequência de convulsões, sono e qualidade de vida.	O gel transdérmico de CBD foi seguro, bem tolerado e foi associado a reduções na frequência de convulsões focais com comprometimento da consciência (FIAS) e convulsões tônico-clônicas (TCS) e na carga da doença.

The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study (MITELPUNKT <i>et al.</i> , 2019)	2019	Israel	Avaliar a eficácia do PTL-101 em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento.	No geral, uma redução média 81,9% na frequência mensal de crises foi alcançada durante o período de tratamento de 12 semanas. Paralelamente, redução da frequência de convulsões e melhora do comportamento e estado de alerta foram observados em >50% dos pacientes e melhora da linguagem, comunicação e habilidade motora em 25%.
Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. (SILVESTRO <i>et al.</i> ; 2019)	2019	Itália	O objetivo deste artigo é avaliar o uso de CBD, além de drogas antiepilépticas comuns, na epilepsia grave resistente ao tratamento por meio de uma visão geral da literatura recente e de ensaios clínicos destinados a estudar os efeitos do tratamento com CBD em diferentes formas de epilepsia.	Os resultados de estudos científicos obtidos até agora sobre o uso de CBD em aplicações clínicas podem representar uma esperança para pacientes resistentes a todos os medicamentos antiepilépticos convencionais.

Fonte: Autores.

4. Discussão

Os derivados canabinoides estão ganhando destaque, pois apresentam um mecanismo de ação distinto dos fármacos anticonvulsivantes convencionais e parecem ter efeitos colaterais bem tolerados pelos pacientes (Carvalho *et al.*, 2017).

Estudos de modelos pré-clínicos de epilepsia mostraram que esses canabinóides têm propriedades anticonvulsivantes, e extratos de canabidiol 100% purificados e enriquecidos com canabidiol estão sendo usados para tratar a epilepsia em humanos (Espinosa-Jovel; 2020) Desse modo, a avaliação de estudos torna-se crucial para compreender os efeitos dos derivados canabinoides.

No que tange a via de administração, Williams e Stephens (2020) avaliaram a administração crônica de soluções orais de CBD em pacientes, foi observado a diminuição da carga convulsiva e as comorbidades motora. Além disso, em outro estudo ao avaliar a tolerabilidade do Extrato de Ervas de Cannabis (CHE) enriquecido com Canabidiol (CBD), sete participantes toleraram o CHE até 10–12 mg de CBD/kg/dia e obtiveram repercussões positivas qualidade de vida e redução na frequência de convulsões (Huntsman *et al.*, 2019).

Ademais, também a disponibilidade do gel transdérmico de CBD, segundo Scheffer *et al.*, (2021) a utilização desse método é seguro, bem tolerado e foi associado a reduções na frequência de convulsões focais com comprometimento da consciência (FIAS) e convulsões tônico-clônicas (TCS) e na carga da doença. Entretanto no que diz respeito aos efeitos colaterais mais comuns foram sonolência e fadiga. (Pesantez-Rios; *et al.* 2017)

Ao avaliar o intervalo desde o aparecimento dos resultados ainda é variável. De acordo com Szaflarski, *et al.*, (2018) avaliou a redução percentual média por participante por período de 2 semanas para os grupos pediátrico e adultos, foi identificado uma diminuição na frequência de todas as convulsões em 63,6%.

Klotz *et al.*, (2021) em sua pesquisa observa um intervalo médio de 3 meses para a redução das crises motoras em cerca de 26,1%. Além disso durante esse período não houve aumento na frequência de convulsões contáteis. Caraballo *et al.*, (2020) referiu um acompanhamento de 3 a 12 meses, cerca de 50% dos pacientes tiveram uma redução de suas crises motoras. Até a última consulta de cada, 39/49 crianças (80%) responderam ao tratamento com diminuição da frequência de crises.

Em um estudo no qual foram examinados 15 pacientes com epilepsias refratárias em que utilizaram o canabidiol por um período que variou de um mês a um ano, pode-se perceber que a frequência das crises diminuiu em 40% dos pacientes e em 27% deles as crises desapareceram completamente (Pesantez-Rios; *et al.* 2017).

Majoritariamente, estudos relataram alguma melhora na linguagem e habilidades motoras, estado de alerta contato visual, comunicação não-verbal, diminuição da duração das crises, sorriso social, melhor comportamento ou padrões de sono e comunicação verbal (Caraballo *et al.*, 2020; Klotz *et al.*, 2021)) Melhora significativa na espasticidade e distonia, dificuldades de sono, intensidade da dor e qualidade de vida (Libzon; Schleider; Saban; 2018; Mitelpunkt *et al.*, 2019)

Os resultados de estudos científicos obtidos até agora sobre o uso de CBD em aplicações clínicas podem representar uma esperança para pacientes resistentes a todos os medicamentos antiepilépticos convencionais.

5. Conclusão

Ainda há escassez de dados publicados, logo impede a recomendação total de seu uso para fins medicinais em pediatria em casos de epilepsia. Urge a necessidade de estudos mais aprofundados sobre a eficácia e segurança do CBD em pediatria, além disso também precisa ser avaliado as ações a longo prazo para avaliar o desenvolvimento neurocognitivo com CBD.

Referências

- Caraballo, R., Demirdjian, G., Reyes, G., Huaman, M., & Gutierrez, R. (2020). Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, *80*, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.005>
- De Carvalho, C. R., Franco, P. L. C., Eidt, I., Hoeller, A. A., & Walz, R. (2017). Canabinoides E Epilepsia: Potencial Terapêutico Do Canabidiol. *Vitalle - Revista de Ciências da Saúde*, *29*(1), 54–63. <https://doi.org/10.14295/vitalle.v29i1.6292>
- Diretrizes de atenção à pessoa com paralisia cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.* (2014).
- Elliott, J., DeJean, D., Clifford, T., Coyle, D., Potter, B. K., Skidmore, B., Alexander, C., Repetski, A. E., Shukla, V., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020). Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, *75*, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.006>
- Espinosa-Jovel, C. (2020). Canabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. *Neurología (English Edition)*, *38*(1), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005>
- Fairhurst, C., Kumar, R., Checketts, D., Tayo, B., & Turner, S. (2020). Efficacy and safety of nabiximols cannabinoid medicine for paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *62*(9), 1031–1039. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14548>
- Huntsman, R. J., Tang-Wai, R., Alcorn, J., Vuong, S., Acton, B., Corley, S., Laprairie, R., Lyon, A. W., Meier, S., Mousseau, D. D., Newmeyer, D., Prosser-Loose, E., Seifert, B., Tellez-Zenteno, J., Huh, L., Leung, E., & Major, P. (2019). Dosage related efficacy and tolerability of Cannabidiol in Children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: Preliminary results of the CARE-E study. *Frontiers in Neurology*, *10*, 716. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00716>
- Klotz, K. A., Grob, D., Schönberger, J., Nakamura, L., Metternich, B., Schulze-Bonhage, A., & Jacobs, J. (2021). Effect of cannabidiol on interictal epileptiform activity and sleep architecture in children with intractable epilepsy: A prospective open-label study. *CNS Drugs*, *35*(11), 1207–1215. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00867-0>
- Libzon, S., Schleider, L. B.-L., Saban, N., Levit, L., Tamari, Y., Linder, I., Lerman-Sagie, T., & Blumkin, L. (2018). Medical cannabis for pediatric moderate to severe complex motor disorders. *Journal of Child Neurology*, *33*(9), 565–571. <https://doi.org/10.1177/0883073818773028>
- 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.
- Michael-Asalu, A., Taylor, G., Campbell, H., Lelea, L.-L., & Kirby, R. S. (2019). Cerebral palsy: Diagnosis, epidemiology, genetics, and clinical update. *Advances in Pediatrics*, *66*, 189–208. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.002>
- Mitelpunkt, A., Kramer, U., Hausman Kedem, M., Zilbershot Fink, E., Orbach, R., Chernuha, V., Fattal-Valevski, A., Deutsch, L., Heffetz, D., & Sacks, H. (2019). The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *98*(Pt A), 233–237. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.007>
- Oshiro, C. A., & Castro, L. H. M. (2022). Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *80*(5 Suppl 1), 182–192. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S137>
- Patel, D. R., Neelakantan, M., Pandher, K., & Merrick, J. (2020). Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational Pediatrics*, *9*(Suppl 1), S125–S135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
- Pernoncini, K. V., & Oliveira, R. M. M. (2014). Usos Terapêuticos Potenciais Do Canabidiol Obtido Da Cannabis sativa. *Uningá Review*, *20*(3). <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1609>

- Pesantez-Rios, G., Armijos-Acurio, L., Jimbo-Sotomayor, R., Pascual-Pascual, S. I., & Pesantez-Cuesta, G. (2017). Cannabidiol: its use in refractory epilepsies. *Revista de neurologia*, 65(4), 157–160.
- Scheffer, I. E., Hulihan, J., Messenheimer, J., Ali, S., Keenan, N., Griesser, J., Gutterman, D. L., Sebree, T., & Sadleir, L. G. (2021). Safety and tolerability of transdermal cannabidiol gel in children with developmental and epileptic encephalopathies: A nonrandomized controlled trial: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Network Open*, 4(9), e2123930. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23930>
- Schier, A. R. de M., Ribeiro, N. P. de O., Silva, A. C. de O. e., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A. S., Nardi, A. E., & Zuardi, A. W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 34 Suppl 1, S104-10. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462012000500008>
- Sheffali. (2018). Cerebral palsy: an overview. *The Indian Journal of Pediatrics*, 11, 1006–1016.
- Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(8), 1459. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
- Szaflarski, J. P., Bebin, E. M., Cutter, G., DeWolfe, J., Dure, L. S., Gaston, T. E., Kankirawatana, P., Liu, Y., Singh, R., Standaert, D. G., Thomas, A. E., Ver Hoef, L. W., & UAB CBD Program. (2018). Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 87, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.020>
- Williams, C. M., & Stephens, G. J. (2020). Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. *British Journal of Pharmacology*, 177(24), 5509–5517. <https://doi.org/10.1111/bph.15274>