



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS - UNIPAC

Eduarda Matos de Souza

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA EM
CRIANÇAS**

Juiz de Fora
2022



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS - UNIPAC

Eduarda Matos de Souza

USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM CRIANÇAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Edilene Bolutari Baptista

Coorientador: Anna Marcela Neves dias

Juiz de Fora
2022



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS

Eduarda Matos de Souza

USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA EM CRIANÇAS

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Edilene Bolutari Baptista

Prof. Me. Anna Marcela Neves Dias

Prof. Me. Deusângela Graçano Araújo

Juiz de Fora
2022

USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA EM CRIANÇAS

USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF REFRACTORY EPILEPSY IN CHILDREN

EDUARDA MATOS DE SOUZA¹, EDILENE BOLUTARI BATISTA²

Resumo

Introdução: A epilepsia refratária se conceitua pela resistência medicamentosa aos fármacos tradicionais, o que é presente nas Síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut, com diagnóstico precoce na infância. Com essa resistência, o canabidiol da *Cannabis sativa* é apontada em diversos estudos como alternativa de tratamento. **Objetivo:** O presente estudo tem por objetivo relatar sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adolescentes, com princípio primordial a regressão na evolução da doença e expectativa de vida desses pacientes. **Métodos:** revisão de literatura realizado em base de dados eletrônica Scielo, PubMed e Google acadêmico. **Revisão da Literatura:** As síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut podem ter ocorrência genética, e com uma parcela significativa da população portadora da epilepsia refratária, acometendo à crises epiléticas frequentes além de atrasos cognitivos, comportamentais e motores. A *Cannabis sativa* confere maior concentração dos canabinoides tetrahydrocanabidiol que apresenta ações psicotrópicas e o canabidiol livre desses efeitos, no entanto são substâncias que atuam como analgésico, anti-inflamatório e anticonvulsivo. **Considerações Finais:** O canabidiol demonstrou escassez nas reações adversas, o que é considerado um composto com efetividade ao tratamento das síndromes.

Descritores: Epilepsia refratária. Canabidiol. Cannabis.

Abstract

Introduction: Refractory epilepsy is conceptualized by drug resistance to traditional drugs, which is present in Dravet and Lennox-Gastaut Syndromes, with early diagnosis in childhood. With this resistance, the cannabidiol of *Cannabis sativa* is indicated in several studies as an alternative treatment. **Objective:** The present study aims to report on the therapeutic use of *Cannabis sativa* in the treatment of refractory epilepsy in children and adolescents, with

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG.

² Farmacêutica, Professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG, Doutorado.

the main principle being regression in the evolution of the disease and life expectancy of these patients. **Methods:** literature review carried out in electronic database Scielo, PubMed and Google Scholar. **Literature Review:** Dravet and Lennox-Gastaut syndromes may have a genetic occurrence, and with a significant portion of the population with refractory epilepsy, affecting frequent epileptic seizures in addition to cognitive, behavioral and motor delays. Cannabis sativa confers a higher concentration of the cannabinoids tetrahydrocannabinol, which has psychotropic actions and cannabidiol free of these effects, however, they are substances that act as analgesic, anti-inflammatory and anticonvulsant. **Final Considerations:** Cannabidiol showed a shortage of adverse reactions, which is considered an effective compound for the treatment of syndromes.

Descriptors: Drug Resistant Epilepsy. Cannabidiol. Cannabis

INTRODUÇÃO

A epilepsia refratária é denominada a partir de crises convulsivas que apresentam uma grande dificuldade em contê-las por serem resistentes aos medicamentos, sendo comumente diagnosticada na infância, e está associada as síndromes de Lennox Gastaut e Dravet.¹

A síndrome de Dravet se determina por fatores genéticos ocasionando encefalopatas epiléticas graves, no qual a funcionalidade do gene SCN1A é atingida diretamente.¹

A síndrome de Lennox-Gastaut possui o mesmo princípio, sobretudo há diferentes tipos de crises convulsivas, além de acometimento cognitivo com índices de gravidade elevado, ondas lentas e parâmetros atípicos nos pontos altos no eletroencefalográfico.²

Com a resistência aos fármacos tradicionais na intervenção da epilepsia refratária, a *Cannabis sativa* é apontada em diversos estudos como alternativa de tratamento. É uma planta que possui uma vasta diversidade de substâncias produz efeitos psicoativos ocasionados pelo elemento delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 - THC), mas também pode ser empregada com finalidade terapêutica por meio do uso isolado do componente cannabidiol (CBD) sendo utilizado como anticonvulsivante, da mesma maneira que pode implicar diferentes ação em outras doenças.^{3,4}

Com o fato de a *Cannabis sativa* poder ser consumida como o intuito psicoativo, o seu consumo legal foi proibido em diversos países na década de 1924. Porém, com o avanço dos estudos farmacológicos da planta, o Conselho Federal de Medicina (CFM), em 16 de dezembro de 2014, publicou a Resolução nº 2.113, que autorizou o uso compassivo do CBD no tratamento de epilepsias refratárias de crianças e adolescentes.⁵

Em virtude da resistência medicamentosa de fármacos tradicionais no tratamento da epilepsia refratária, o canabidiol tornou-se um promissor recurso terapêutico da doença, além de esperança para os pacientes.²³ Portanto, é de suma importância revisar os resultados obtidos que sinalizam o futuro do uso da planta nessa patologia.

Sendo assim, o objetivo do presente do trabalho foi relatar sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adolescentes, com princípio primordial a regressão na evolução da doença e expectativa de vida desses pacientes.

MÉTODOS

O estudo compreendeu uma revisão teórica referente à utilização da *Cannabis sativa* na medicina neurológica infantil, partindo de uma revisão bibliográfica de artigos pré-selecionados, realizada a partir de pesquisas em base de dados eletrônica no Scielo, PubMed e Google acadêmico e a subsequente análise crítica sobre o tema abordado. Foram priorizados artigos publicados no intervalo de 2009 e 2022.

Em primeira instância, para compreensão da doença abordada no tema, foi feita uma análise das síndromes de Lennox Gastaut e Dravet no qual ocasiona o desenvolvimento de episódios constantes de epilepsia refratária em crianças com idade em torno de 10 anos. Sucessivamente, o canabidiol foi caracterizado de forma ampla destacando os mecanismos de ação e excreção e uma avaliação de prós e contras em razão do uso terapêutico da planta.

REVISÃO DE LITERATURA

Sendo caracterizada como uma doença neurológica, a epilepsia é uma doença com ocorrência em uma parcela significativa da população, chegando a atingir cerca de 1% a 3% em nível mundial e de 2% a 4% no Brasil. Essa

patologia leva a alterações crônicas que ocorrem com frequência, sendo resultado da função irregular das células cerebrais, em razão da ação acentuada dessas células no sistema nervoso, ou seja, descargas elétricas excessivas e sincrônicas, e assim ocasionando a crise epilética. Essas crises epiléticas podem ser determinadas de acordo com suas particularidades, podendo se apresentar em descargas interictais eletroencefalográficas que podem ser leves e com intervalos de tempo maiores, ou mais prolongadas e contínuas nos casos com maior gravidade, originando de maneira puntiforme em um dos hemisférios cerebrais sendo determinado como crise focal, com possibilidade de acometimento de ambos os hemisférios caracterizando uma crise generalizada.⁷

Com a ocorrência de casos mais graves da doença, desenvolve-se a epilepsia refratária, que consiste na resistência aos fármacos convencionais utilizados em sua dose máxima de capacidade de toxicidade e em combinação com outros medicamentos, denominados como drogas epiléticas (DAE).^{8,9} Em crianças, essas crises têm maior incidência e os danos decorrentes ocasionados a vida desses pacientes são sérios, como atrasos cognitivos, de comportamento e motor.¹⁰

A *International League Against Epilepsy* (ILAE) determinou a categorização das principais causas da epilepsia, que consiste em genético, estrutural, infeccioso, metabólico e imune.¹¹ Por esses fatores, a epilepsia refratária pode se apresentar em duas principais síndromes, que são a de Lennox-Gastaut e Dravet.

Com origem na infância, a síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia em que os sinais clínicos se apresentam em diferentes crises epiléticas, no qual crises tônicas são mais frequentes, a regressão ou até mesmo a cessação cognitiva (deficiência intelectual), além de ser identificados no EEG traçados interictais de ponta-onda.^{2,12}

As primeiras crises epiléticas acontecem logo no começo da vida, na faixa etária de 1-8 anos com um índice maior entre 3 e 5 anos,¹³ onde em 75% dos pacientes as causas podem ser sintomáticas proeminentes de uma estrutura subjacente podendo assim ser mencionados, lesões cerebrais estáticas exemplificando uma encefalopatia hipóxico-isquêmica, esclerose tuberosa ou síndromes neurocutâneas, meningoencefalite, deformidades no

desenvolvimento cortical, patológicas tumoral, lesões associadas a erros inatos do metabolismo, distúrbios metabólicos de creatina. Em outros parâmetros da doença os fatores são indeterminados, no entanto são associados à criptogenética em que pressupõe-se mutações genéticas nos genes ABRB3, ALG13, SCN8A, STXBP1, DNM1, FOXG1 ou CHD2.^{12,14,15}

Com semelhanças claras à síndrome de Lennox-Gastaut, a síndrome de Dravet tem causa especificamente genética com mutação no gene SCN1A e início durante o primeiro ano de vida do paciente, em que a febre considerada como o primeiro estágio da doença “estágio febril” é o principal fator que impulsiona as crises epiléticas.¹⁶ A proporcionalidade entre a idade da criança e o avanço da doença é igual, a partir do segundo ano de vida esses pacientes apresentam sintomas que começam a desenvolver sinais mais graves da síndrome denominada como a “fase da piora”, com registros de hipertermia subsequente de atraso cognitivo muito presente, desencadeando sucessivamente dificuldades de aprendizado, além de problemas comportamentais de coordenação motora.¹⁷

Em teoria, há a intratabilidade da epilepsia refratária nessas crianças por consequência da resistência a drogas antiepiléticas (DAE), e assim, o canabidiol tem se tornado um composto promissor no tratamento dessa patologia.¹⁸

A *Cannabis sativa* é uma das espécies mais estudadas da planta do gênero Cannabis, por possuir mais de 100 elementos químicos presentes em sua formulação, os canabinoides, o que confere maior concentração dos compostos tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol CBD.¹⁸ A farmacologia desses canabinoides possuem ação semelhantes no organismo humano, apresentando resultados significativos na atividade analgésica, como anticonvulsivos e anti-inflamatórios. No entanto, esses compostos apresentam propriedades específicas, em ênfase a composição química do THC que evidencia implicações psicotrópicas, diferentemente do CBD que em sua forma isolada não ocorre ação dos efeitos psicoativos da planta.^{19,20,21}

As propriedades químicas do CBD em sua forma isolada implicam em sua insolubilidade em água, no entanto apresenta afinidade com solventes orgânicos, sendo solúvel em etanol e metanol. A farmacocinética desse composto está associada à via de administração, o que quando utilizada

oralmente a presença do composto é diminuída e conseqüentemente seus efeitos também são reduzidos. A metabolização do CBD acontece no fígado, através das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4, em que os metabolitos 7-hidroxi-CBD (anticonvulsivante) e 7-carboxi-CBD (metabolito inativo) são fundamentais nesse processo. A excreção desses compostos ocorre em sua maior quantidade nas fezes e um pouco menos na urina.¹⁹

Com a ausência de toxicidade alucinógena, os estudos referentes ao canabidiol mostram que o canabinóide compreende em pacientes com diagnóstico de epilepsia refratária, a atenuação das crises convulsivas e manifestação de forma satisfatória à absorção do composto.²²

A absorbância dos canabinóides no organismo humano é mediada pela interação dos principais receptores canabinóides, do tipo 1 (CB1) e 2 (CB2).^{19,23} Esses receptores são ligados à proteína G e se encontram no sistema nervoso central (SNC) em células dos ganglios basais, com sua maior concentração em regiões específicas do cérebro com atribuições de muita relevância.^{19,24} Ademais, esses receptores admitem interação com substâncias endógenas, em que sucessivamente os canabinóides endógenos (endocanabinóides) têm a sua ação efetivada.¹⁹

O receptor CB1 confere maior reação ao sistema endocanabinóide, no qual sua identificação principal é no SNC, nas regiões do córtex cerebral, hipocampo, cerebelo e núcleos da base. A ativação do CB1 ocorre após o acoplamento à proteína G inibitória e posteriormente estimula a atenuação da enzima adenilato ciclase, do AMP cíclico, de proteínas quinases, canais de cálcio de voltagem dependentes o que conseqüentemente viabiliza a redução de neurotransmissores pré-simpáticos. Através da ação do receptor no organismo é sugestiva a aplicabilidade na atividade motora, cognição do paciente, sensibilidade e motivação, além de implicações psicotrópicas.²⁵

Os receptores CB2 são encontrados em sua maioria em células do sistema imunológico.²⁶ A aplicabilidade do receptor no organismo humano é similar ao do CB1, no entanto sucede ao resultado final a inibição da excitação celular e, sucessivamente, a concessão de enzimas inflamatórias, exemplificando as citocinas. Com isso, conclui-se que os receptores CB2 possuem função imunomoduladora, o que se apresenta elevada significância

no tratamento de doenças inflamatório-sistêmicas, neuro inflamatórias, neurodegenerativas e neuropsiquiátricas.²⁷

O emprego do sistema endocanabinóide exerce desempenho satisfatório em relação aos episódios de crises convulsivas. Com a instabilidade na excitação e inibição do sistema nervoso, esse sistema induz ao aumento dos endocanabinóides o que promove a secreção de substâncias excitatórias e assim resultando na homeostase do sistema.²⁸

No entanto, o canabidiol pode ser mediado por outros mecanismos de ação, que se sucedem no agonismo funcional e antagonismo de diversos receptores 7-transmembranares, canais iônicos e neurotransmissores.^{35,37} O CBD também pode desenvolver atividades farmacodinâmicas, quando inserido de forma aguda se contrapõe aos efeitos do THC durante a ligação aos receptores CB1.^{38,39}

As formas de administração do canabidiol têm significância direta aos efeitos produzidos pelo composto. Em específico ao uso medicinal, e em virtude ao maior controle governamental da planta, a via oral é a mais indicada para fins terapêuticos, as formas de óleos à base de cannabis e extratos são as com maior potencial anticonvulsivo.^{30,31}

Em estudos generalizados realizados com crianças portadoras da síndrome de Dravet foi relado pelos pais, que 80% das crianças avaliadas obtiveram redução nas crises convulsivas após o uso terapêutico do canabidiol, além de melhora no humor e sono. As reações adversas constatadas nesses pacientes avaliados foram sonolência e fadiga.³² Em pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut 85% apresentaram diminuição nos episódios de convulsão e 14% não descreveu mais as crises.³³

Foram realizados ensaios randomizados nos EUA e Europa em 120 pacientes na faixa etária de 9-18 anos, portadores da Síndrome de Dravet, parte desses pacientes receberam um placebo e outra parcela o CBD, ambos combinados ao clobazam (medicamento utilizado no tratamento da epilepsia). O resultado foi de 14,9 para 14,1 no grupo em que o placebo foi administrado, e de 12,4 para 5,9 em que o CBD ministrado, sobretudo algumas reações adversas como sonolência, diarreia e diminuição de apetite e casos isolados de elevação das enzimas hepáticas foram registrados no grupo CBD.¹⁸

A *Cannabis sativa* como um todo por poder apresentar efeitos psicoativos, é considerada como droga de abuso no Brasil assim como em outros países. Apesar de comprovada cientificamente que o canabidiol (CBD) é livre de efeitos psicoativos, no Brasil há determinadas restrições ao seu uso.^{34,35}

A resolução que determinou a utilização do canabidiol no Brasil foi atualizada. A resolução do CFM Nº 2.324, de 11 de outubro de 2022 “Aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias de crianças e do adolescente refratária às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Múltipla”³⁶, o que torna viável o uso do CBD no país ao tratamento das doenças crônicas supracitadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos realizados e comprovações em torno da *Cannabis sativa*, são comprovados os benefícios e malefícios do isolamento dos canabinoides THC e CBD, em específico o canabidiol (CBD), que é livre de efeitos psicoativos. Com a resistência medicamentosa na Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut o canabidiol demonstrou efetividade no tratamento dessas doenças, apresentando escassez nas reações adversas, o que torna o composto promissor ao tratamento das doenças.

Sobretudo, apesar das restrições existentes em torno do uso medicinal da planta, no Brasil a utilização com finalidade ao tratamento da epilepsia refratária é aprovada pelo Conselho Federal de Medicina, no entanto ainda há um amplo preconceito em torno aplicabilidade do CBD na saúde humana.

REFERÊNCIAS

1. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 29(3): 574-7.
2. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feuch M, et al. Lennox –Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis assessment management, and trial methodology. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(1): 82-93.

3. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55(6): 791-802.
4. Schier ARM, Ribeiro NPO, Silva ACO, Hallak JEC, Crippa JAS, Nardi AE, et al. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2012; 34(1): 111-7.
5. Gurgel HLC, Lucena GGC, Faria MD, Maia GLA. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco. *Saúde Soc*. 2019; 28(3): 283-295.
6. Bruck SMD, Frota NA, Schestatsky P, Souza AH, Carvalho VN, Manreza MLG, et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Acad. Bras. Neurologia* 2015; 73(4): 371-4.
7. Nitri R, Bacheschi. *A Neurologia que Todo Médico Deve Saber*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
8. Costa LOC, Brandão EC, Marinho Segundo LMB. Atualização em epilepsia. *Revista de Medicina*. Rev.Med 2020; 99(2): 170–81.
9. Hart S, Singh Y, Malone S, Heussler, Wallace G. Cannabidiol and refractory epilepsy: perspectives of parents and caregivers of participation in a compassionate access scheme. *BMC Health Serv Res* 2022; 173(22): 1-10.
10. Silva GJ, Machado ES. Alternativas terapêuticas para epilepsia refratária à farmacoterapia. *Braz. J. Hea. Rev*: 2020; 3(2)2025-37.
11. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 531–42
12. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(3):143-51.
13. Conceicao HC, Salino AV, Queiroz AKS, Ribeiro EOA, Soares KS, Prestes GBR. Síndrome de Lennox-Gastaut: relato de caso. *Arch Health Invest*. 2017; 6(2):85-101.
14. Al-Banji MH, Zahr DK, Jan MM. Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015; 20(3):207-12.
15. Medline Plus Genetics. Lennox-Gastaut syndrome. National Library of Medicine. 2022; 1-6.

16. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens L, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE, et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2010; 9(6): 592-598.
17. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure.* 2017; 44(17): 58-64. Disponível em: <https://www.seizure-journal.com/action/showPdf?pii=S1059-1311%2816%2930182-0>
18. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last?. *J Epilepsy Res.* 2017;7(2):61-76.
19. Reddy DS, Golub VM. A base farmacológica da terapia com cannabis para a epilepsia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016; 357(1):45-55.
20. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neuroterapêutica.* 2015; 12(4):747-68.
21. Benbadis SR, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, et al. Maconha medicinal em neurologia. *Especialista Rev Neurother.* 2014; 14(12):1453-65.
22. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014; 55(6):791-802.
23. Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Rev. Cien. Da saúde Vitalle.* 2017; 29(1): 24-63.
24. Cunha, JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL. Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980: 21(3):175-85.
25. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 2011; 163(7):1344-64.
26. Belgo BLS, Sousa PTL, Silva GASB, Guimarães VL, Milani DRC. Canabidiol e epilepsia - o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. *Brazilian J Dev.* 2021; 7(3): 32667-83.
27. Costa JLGP, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Esteves MAF. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *J Bras Psiquiatria.* 2011; 60(2):111-22.
28. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs.* 2019; 79(13):1435-54.
29. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Nov;84(11):2477-82.

30. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav.* 2017; 70(Pt B):341-348.
31. Mead A. O status legal da cannabis (maconha) e do canabidiol (CBD) sob a lei dos EUA. *Comportamento Epilepsia.* 2017; 70 (Pt B): 288–91.
32. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015; 47:138-41.
33. Suraev AS, Todd L, Bowen MT, et al. Uma pesquisa nacional australiana sobre o uso de cannabis medicinal para epilepsia: história do tratamento com drogas antiepilépticas prevê o uso de cannabis medicinal. *Comportamento Epilepsia.* 2017; 70 (Pt B): 334–40.
34. Brucki SMD, Frota NA, Schestasky P, Souza AH, Carvalho VN, Manreza MLG, et al. Canabinoides em neurologia - Academia Brasileira de Neurologia. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2015; 73(4): 371-74.
35. Friedman D, Devinsky O. Canabinoides no tratamento da epilepsia. *N Engl J Med.* 2015; 373(11): 1048-58.
36. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.364, de 11 de outubro de 2022. Aprovação do uso do canabidiol. *Diário Oficial da União.* 2022 out 14; Seção 1. p. 189-96.
37. Thompson CH, Kearney JA. O canabidiol suaviza a corrente de sódio ressurgente. *Epilepsia Curr.* 2016; 16(6): 399-401.
38. Petitet F, Jeantaud B, Reibaud M, Imperato A, Dubroeuq MC. Farmacologia complexa de canabinóides naturais: evidência de atividade agonista parcial de Δ^9 -tetrahydrocannabinol e atividade antagonista de canabidiol em receptores de canabinóides de cérebro de rato. *Ciência da Vida.* 1998; 63:PL1–6.
39. Todd SM, Arnold JC. Correlatos neurais de interações entre canabidiol e Δ^9 -tetrahydrocannabinol em camundongos: implicações para a cannabis medicinal. *Br J Pharmacol.* 2016; 173 :53-65.