

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

EMILY KELLY DA CRUZ BARROS
JESSICA KAROLAYNE VIANA DO NASCIMENTO
MARCELINO AQUINO DOS SANTOS MARQUES

**O USO DOS DERIVADOS DA *Cannabis sativa* PARA
O TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

RECIFE/2021

EMILY KELLY DA CRUZ BARROS
JESSICA KAROLAYNE VIANA DO NASCIMENTO
MARCELINO AQUINO DOS SANTOS MARQUES

**O USO DOS DERIVADOS DA *Cannabis sativa* PARA O
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro –
UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Farmácia

Professor Orientador: Msc. Jocimar da Silva Santos

RECIFE/2021

B277u

Barros, Emily Kelly Da Cruz

O uso dos derivados da cannabis sativa para o tratamento da epilepsia./ Emily Kelly Da Cruz Barros; Jessica Karolayne Viana Do Nascimento; Marcelino Aquino Dos Santos Marques - Recife: O Autor, 2021.

31 p.

Orientadora: Msc. Jocimar da Silva Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2021.

1. Cannabis sativa. 2. Convulsão. 3. Epilepsia.
3.Farmacologia. I. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA.
II. Título.

CDU: 615

EMILY KELLY DA CRUZ BARROS
JESSICA KAROLAYNE VIANA DO NASCIMENTO
MARCELINO AQUINO DOS SANTOS MARQUES

O USO DOS DERIVADOS DA *Cannabis sativa* PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Artigo aprovado como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia, pelo Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, por uma comissão examinadora formada pelos seguintes professores:

Prof.º MSc. Jocimar da Silva Santos
Professor Examinador

Prof.º Esp. Nelson Correia de Oliveira Júnior
Professor Examinador

Prof.ª Drª. Elaine Cavalcanti Rodrigues Vaz
Professora Examinadora

Recife, ___/___/___

NOTA: _____

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho primeiramente a Deus e às nossas famílias, em especial aos nossos pais e companheiros.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que permitiu-me chegar a esta etapa de conclusão de curso e por durante todo esse tempo ter me guiado, iluminado, me protegido. Toda a minha gratidão aos meus pais, Edilene Barros e André Barros em especial a minha mãe por sempre me incentivar, apoiar e encorajar. Agradeço em especial ao meu namorado Klebson por toda paciência, incentivo e companheirismo. Um agradecimento mais que especial a minha avó Terezinha e minha tia Edilza (*in memória*), sei que onde quer que estejam estão felizes e orgulhosas. Agradeço ao meu avô Domingos, minha avó postixa Laura, meu irmão Felipe, meus sobrinhos Nicholas e Jullya, e aos meus amigos por todo apoio e força. Agradeço aos professores e orientadores por todo apoio dado. **(Emily Kelly da Cruz Barros)**

Agradeço primeiramente a Deus por me abençoar tanto e me conceder a oportunidade deste momento, agradeço a todos os meus familiares e amigos que almejaram a minha conquista, agradeço em especial a minha mãe Andressa Viana que tanto acreditou, sonhou e junto comigo fez com que esse momento chegasse, também agradeço em especial ao meu pai Fábio, a minha avó Ana Maria, meu irmão Felipe Diogo, a minha tia Adriana Dantas e ao meu namorado Emmanuel Felipe que estiveram junto comigo nesta jornada me apoiando, incentivando e me ajudando a realizar esse sonho. **(Jessica Karolayne Viana do Nascimento)**

Ao longo desses 5 anos recebi apoio de diversas pessoas das quais agradeço: Aos meus pais Marcelo e Maria, que me incentivaram desde o início. A Deus por me dar forças para ultrapassar diversas barreiras. A minha namorada Sayuri, me dando total apoio e incentivo até para dar início a esta caminhada. As minhas colegas de estudo no qual aqui se encontram no desenvolvimento deste trabalho. Aos professores orientadores por esclarecer e nós guiar por todo caminho até a conclusão deste trabalho. **(Marcelino Aquino dos Santos Marques)**

*“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos
nós ignoramos alguma coisa. Por isso
aprendemos sempre.”
(Paulo Freire)*

LISTA DE ABREVIATURA

Δ9-THC: Delta-9-tetrahydrocannabinol

a.C: Antes de cristo

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

C. sativa: *Cannabis sativa*

CAMP: Adenosina 3',5-monofosfato cíclico

CB1: Canabinóide tipo 1

CB2: Canabinóide tipo 2

CBD: Canabidiol

CBDA: Ácido tetrahydrocannabinólico

CFM: Conselho Federal de Medicina

CRM: Conselho Regional de Medicina

DEA: US Drug Enforcement Administration

ELL: Extração Líquido-Líquido

FDA: A Food and Drug Administration

ILAE: Liga Internacional Contra Epilepsia

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

SNC: Sistema nervoso central

THC: Tetrahydrocannabinol

THCA: Ácido tetrahydrocannabinólico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivo específico	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1 Epilepsia	12
3.2 <i>Cannabis sativa</i>	15
3.3 Legislação	18
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
5.1 Regulamentação.....	22
5.2 Mecanismo de ação.....	23
5.3 Segurança no uso dos derivados da <i>C. sativa</i>.....	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS	27

RESUMO

A epilepsia é considerada uma doença neurológica crônica, que afeta parte da população. Essa alteração se dá devido a uma excessiva alteração de células no sistema nervoso central (SNC). O tratamento para as crises epiléticas é feito através de medicamentos anticonvulsivantes. Através de busca por novos tratamentos a utilização de plantas medicinais se elevou devido aos seus efeitos terapêuticos, dentre elas destaca-se *Cannabis sativa*, que tem substâncias como: canabidiol (CBD) e tetraidrocanabidiol (THC) que possuem a capacidade de atuar no cérebro e em diversas localidades do SNC. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da comprovação e efetividade da *Cannabis sativa* para o tratamento da epilepsia. O trabalho consistiu em uma revisão integrativa de literatura, cujos materiais de análises que fizeram parte desta revisão foram artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, relacionados ao uso da *C. sativa* na epilepsia, mecanismos de ação do CBD e THC nessa patologia, comparações de efeitos do CBD e drogas antiepiléticas, problemas enfrentados pelos portadores de patologia. Foi possível verificar na literatura que a utilização do CBD e THC reduz as crises, como mostram alguns estudos. As pesquisas que abordam o uso terapêutico do CBD e THC vêm mostrando a ideia de que essas substâncias possam ser fármacos inovadores para o tratamento dessa patologia. Apesar de ser considerada uma droga abusiva no país, a *C. sativa* foi regulamentada para uso medicinal e estudos clínicos, no intuito de obter mais informações sobre tratamentos alternativos e efeitos adversos a longo prazo.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Convulsão. Epilepsia. Farmacologia.

¹Professor(a) da UNIBRA. Mestre em ciências farmacêuticas e doutorando em inovação terapêutica.
E-mail para contato: jocimar.santos@grupounibra.com.

ABSTRACT

Epilepsy is considered a chronic neurological disease that affects part of the population. This change is due to an excessive alteration of cells in the central nervous system (CNS). Treatment for epileptic seizures is through anticonvulsant medications. Through the search for new treatments, the use of medicinal plants has risen due to their therapeutic effects, among them *cannabis sativa* stands out, which has substances such as: cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) that have the ability to act on the brain and in several CNS locations. This study aimed to carry out a literature review on the evidence and effectiveness of *Cannabis sativa* for the treatment of epilepsy. The work consisted of an integrative literature review, whose analytical materials that were part of this review were scientific articles published in the last 10 years, related to the use of *C. sativa* in epilepsy, mechanisms of action of CBD and THC in this pathology, comparisons of effects of CBD and antiepileptic drugs, problems faced by patients with the disease. It was possible to verify in the literature that the use of CBD and THC reduces seizures, as shown by some studies. Research that addresses the therapeutic use of CBD and THC has shown the idea that these substances can be innovative drugs for the treatment of this pathology. Despite being considered an abusive drug in the country, *C. sativa* has been regulated for medicinal use and clinical studies, in order to obtain more information about alternative treatments and long-term adverse effects.

Keywords: *Cannabis sativa*. Convulsion. Epilepsy. Pharmacology.

¹Professor(a) da UNIBRA. Mestre em ciências farmacêuticas e doutorando em inovação terapêutica.
E-mail para contato: jocimar.santos@grupounibra.com.

O USO DOS DERIVADOS DA *Cannabis sativa* PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Emily Kelly da Cruz Barros
Jessica Karolayne Viana do Nascimento
Marcelino Aquino dos Santos Marques
Prof^o Msc. Jocimar da Silva Santos¹

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é considerada uma doença neurológica crônica, que afeta grande parte da população, cerca de 50 milhões de pessoas no mundo. Essa alteração ocorre devido a uma excessiva alteração de células no sistema nervoso central. A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) define epilepsia se houver a presença de uma das seguintes condições: apresentar cerca de duas crises não provocadas ou não reflexas com o intervalo maior a 24 horas, apresentar crise não provocada com probabilidade da ocorrência de crises subsequentes semelhante ao risco de recorrência geral, após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos, ou ainda ter o diagnóstico de uma síndrome de epilepsia (FISHER *et al.*, 2014).

Convencionalmente, a epilepsia é tratada através do uso de medicamentos anticonvulsivantes, mas há problema com relação ao uso deste tipo de medicação. De acordo Dalic e Cook (2016) o tratamento convencional utilizado para as crises epiléticas não apresenta eficácia em cerca de 30% dos pacientes. Isso porque, mesmo utilizando de forma correta a medicação e seguindo as orientações médicas, uma parte dos pacientes tornam-se resistentes ao tratamento, acarretando assim crises epiléticas de difícil controle, o que conseqüentemente proporciona conseqüentemente uma má qualidade de vida ao paciente (BRAGATTI, 2015).

¹ Professor(a) da UNIBRA. Mestre em ciências farmacêuticas e doutorando em inovação terapêutica. E-mail para contato: jocimar.santos@grupounibra.com.

O envelhecimento populacional tem contribuído para o aumento de doenças neurológicas visto que o grupo de pessoas acima de 60 anos tem representado o mais rápido crescimento dentre todos os outros grupos. O aumento de crises epiléticas em idosos se tornou evidente à medida que a população envelhece. Cerca de 25% a 30% dos novos casos acontece em idosos, o tratamento se torna problemático pelo fato da maioria apresentar outras comorbidades, com isso serem polimedicados e possuírem deficiências fisiológicas, dificultando assim absorção, metabolização e excreção desses fármacos. Os efeitos colaterais e interações medicamentosas e nutricionais são ainda desconhecidas e podem dificultar o tratamento (ASSIS *et al.*, 2021).

Os derivados da *Cannabis sativa* são mais utilizados em casos de epilepsia com resistência a medicamentos ou também chamada de epilepsia refratária, entre as formas ativas de derivados temos duas principais substâncias mais usadas o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e o canabidiol (CBD), este é mais utilizado nesse tipo de fisiopatologia, alguns estudos demonstram eficácia e segurança no tratamento, porém principalmente em crianças acometidas pela doença. Os ácidos canabinóides estão contidos nos metabólitos primários na *C. sativa*, contudo não produzem efeitos psicotrópicos significativos. O ácido canabidiólico (CBDA) e o ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) são os precursores do CBD e do Δ 9-THC, são obtidos através da exposição à radiação ultravioleta, calor e um longo período de armazenamento (BRANDÃO, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica acerca da comprovação e efetividade da *Cannabis sativa* para o tratamento da epilepsia.

2.2 Objetivo específicos

- Apresentar tópicos atuais sobre a epilepsia e o seu tratamento atual e alternativo a epilepsia;
- Descrever a redução da frequência das crises epilépticas em pacientes que utilizam o CBD e THC como forma de tratamento;
- Apresentar de modo geral possíveis mecanismos de ação da *Cannabis sativa* para epilepsia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epilepsia

Indícios apontam que o relato mais antigo da epilepsia é de aproximadamente 2000 anos a.C. um manuscrito babilônico relata diferentes tipos de crises que são reconhecidas hoje, evidenciando origem sobrenatural da epilepsia ao associar cada tipo de crise a diferentes nomes de espírito ou deuses do mal. A palavra epilepsia significa “ser tomado” e tem origem grega. Esse termo surgiu em consequência da sua patologia observada pela sociedade da época, sendo uma causa demoníaca ou até espiritual (RAMOS, 2011).

A epilepsia é considerada comum mesmo não sendo uma doença contagiosa. Por um breve momento parte do cérebro para de funcionar e inicia o envio de descarga elétrica neural ao sistema nervoso central e a partir disso o indivíduo com epilepsia começa a apresentar alterações repentinas de comportamento, as chamadas “crises epiléticas”, que são recorrentes ao longo da vida. A epilepsia é considerada como um problema de saúde pública, pelo fato dessa patologia ter uma vasta distribuição ao redor do mundo (CARDOSO; MACHADO; SILVA, 2013).

Uma doença que acomete estímulos desordenados de sinapses nervosas que alteram todo o estado físico de uma pessoa causando distúrbios e alterações neurológicas impulsionando movimentos involuntários e sensações incômodas. Para a investigação da existência epilética é necessária uma anamnese concreta e detalhada sobre o histórico familiar do indivíduo. O que mais preocupa e incomoda o paciente e familiares conviventes são suas crises, que interferem e limitam meramente suas relações interpessoais. Existem várias doenças com o sintoma clínico semelhante ao de uma crise epilética, um relato descrito de uma testemunha que presenciou alguma crise do paciente é bastante válido para ajudar no diagnóstico clínico. É importante saber desde quando iniciou as crises, quanto tempo duram, o intervalo entre elas e como o paciente se comporta. Após anamnese o paciente realiza uma série de exames físicos e neurológicos como o eletroencefalograma, tomografia e a ressonância magnética. A partir de uma série

de exames se é investigado diversos aspectos e também a escolha da melhor forma de tratamento (ULDALL *et al.*, 2006).

O maior registro de incidências ocorre na infância, contudo há uma diminuição entre 15 e 65 anos e novamente ocorre um aumento de casos na população idosa. Essa patologia afeta aproximadamente 1% da população mundial, várias etiologias e diversos fatores são as causas, tais como: tumores cerebrais, doenças metabólicas, uso excessivo de bebidas alcoólicas e drogas, traumas resultando em lesões, doenças infecciosas, traumatismo no nascimento e acidentes vasculares cerebrais (FERRIERO; SWAIMAN, 2012).

As crises epiléticas são divididas em dois grupos, o de crises generalizadas e das crises focais ou parciais. As crises generalizadas têm como característica sintomas motores que afetam todo o corpo, implicando em descontrole dos movimentos do corpo, na maioria dos casos perde a consciência. As crises focais ocorrem sem perda da consciência, tendo a possibilidade de evoluir para uma crise com perda de consciência. Existe uma classificação relacionada a suas causas que são categorizadas da seguinte forma: sintomáticas ou idiopáticas, a sintomática está relacionada a uma lesão estrutural do sistema nervoso central e idiopática são chamados os casos que são desconhecidas as suas causas (TERRA, 2013).

As crises epiléticas, convulsivas ou não convulsivas, podem ser parciais, apresentando uma disfunção momentânea em uma pequena área do cérebro ou apenas em um hemisfério, as crises parciais se subdividem em simples e complexas. Quando ocorre em uma área maior do cérebro é afetada, ou seja, afeta os dois hemisférios é chamada de generalizada, é possível fazer essa classificação exata, quando logo após a ocorrência de uma crise é feito o eletroencefalograma, porém não factível que isso ocorra sempre (FERNANDES, 2013).

A crise parcial simples é causada pela atividade da parte neuronal focal, podendo se manter localizada ou se espalhar para outras áreas generalizando de forma secundária. Geralmente as crises parciais acometem pessoas de qualquer faixa etária sem causar danos a sua consciência, contudo é mais comumente encontrado em adultos. Os sintomas são relacionados a região ou regiões cerebrais acometidas, a incidência aumenta de acordo com a idade do paciente (TERRA, 2013).

O foco epiléptico localizado no córtex motor pode causar convulsões que são abalos que se repetem, inicialmente em um lado do corpo, os primeiros locais afetados são os polegares e o canto da boca, por conseguinte se propaga por todo corpo em alguns minutos. Neste caso o paciente perde o controle de algumas partes do corpo, mas a todo momento está consciente (CORRÊA; COSTA; PARTATA, 2012).

Diferente da crise parcial, a generalizada atinge todo o cérebro, acometendo o sistema reticular, com presença de atividade elétrica neural em ambos os hemisférios do cérebro, ocorrendo perda instantânea da consciência. A classificação das crises generalizada ainda se divide em tônico-clônicas (grande mal), caracterizada por uma intensa contração que tem início nas extremidades da musculatura causando espasmos. Alguns pacientes podem parar de respirar e pode defecar, salivar e urinar, devido ao relaxamento da musculatura. Essa fase da crise pode durar cerca de 1 minuto, deixando o paciente pálido e ocorrem abalos violentos que cessam dentro de 2 a 4 minutos, o mesmo fica confuso depois desse período (CARDOSO; MACHADO; SILVA, 2013).

Outra parte da divisão é em crises de ausência (pequeno mal), que são comuns em crianças, chamam menos atenção, contudo ocorre com maior frequência comparado com as convulsões tônico-clônicas. Essas crises de ausência surgem de forma repentina e o paciente para de fazer qualquer coisa que esteja fazendo de forma imediata, param de falar e ficam olhando para um lugar fixo por alguns minutos. A recuperação acontece de forma natural e sem maiores danos (FERNANDES, 2013).

Apesar de existir vários tipos de epilepsia, o tratamento se dá pela sintomatologia de cada caso, é considerado um dos tratamentos mais bem-sucedidos em neurologia. No período do uso dos medicamentos, o risco de incidência de crises epiléticas diminui, havendo claramente uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes sob tratamento. O farmacêutico mostra ser um profissional essencial para seleção dos fármacos a serem utilizados em cada paciente, tendo em vista todo seu conhecimento específico e atenção farmacêutica disponibilizando melhores informações sobre o tratamento e facilitando

a adesão do paciente com o tratamento a ser oferecido (CORRÊA; COSTA; PARTATA, 2012).

Os medicamentos anticonvulsivantes disponíveis não curam a epilepsia, apenas ajudam a controlar ou diminuir as repetições das crises convulsivas. Deve-se monitorar as recorrências de possíveis crises e os potenciais de risco com efeitos de um tratamento por meio de fármacos (ALVES, 2005). Os medicamentos anticonvulsivantes são divididos em três gerações a primeira geração é constituída pelos fármacos introduzidos entre os anos de 1857 e 1958 dos quais estão inseridos o brometo de potássio e fenobarbital, a segunda geração corresponde aos fármacos entre 1960 e 1975, estão inseridos o valproato, carbamazepina e os benzodiazepínicos. A terceira geração engloba os compostos do a partir de 1980, como a gabapentina, vigabatrina e tiagabina (LOSCHER; SCHMIDT, 2011).

3.2 *Cannabis sativa*

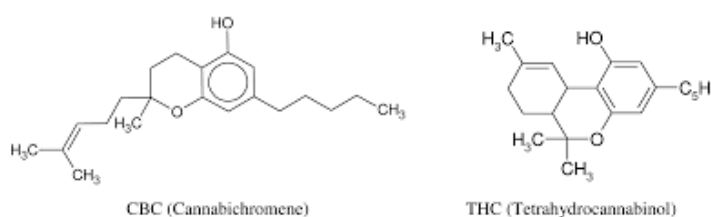
A planta *C. sativa*, popularmente conhecida no Brasil pelo nome de maconha, é considerada uma planta que possui um enorme potencial terapêutico há milhares de anos. A *Cannabis* consiste em um arbusto que foi originado na Ásia, pertencente à família das *Cannabaceae*s que são plantas angiospermas, ou seja, que tem a capacidade de produzir flores e frutos (LATA *et al.*, 2017). Existem três espécies, cuja a mais conhecida é a *C. sativa* que possui diferentes formas, sendo cultivada na maior parte de do mundo, a *Cannabis ruderalis*, que é um arbusto curto e não apresenta psico ativos em sua formação, e a *Cannabis indica* que apresenta teor baixo da substância psicoativa 9-Tetrahydrocannabinol (ARAÚJO; COUTINHO; GONTIÈS, 2004).

A *C. sativa* é uma planta dióica e anual, com altura entre um e cinco metros se (cultivada em circunstâncias favoráveis), no qual a espécie masculina se difere da feminina por apresentar um porte maior, possuir ramos mais finos e suas folhas mais longas e lanceoladas, porém na espécie feminina encontra-se uma maior porcentagem de composto psicoativa (entre 10 a 20%). A concentração desses compostos está relacionada a fatores ambientais e genéticos, no entanto, outras

condições podem ocasionar variações no conteúdo psicotrópico da planta (MATOS *et al.*, 2017).

Atualmente, são conhecidos cerca de 80 canabinóides, que estão armazenados em glândulas nas extremidades de pelos secretos que recobrem folhas e flores da planta. Dentre eles destacam-se: O THC e o CBD, exemplos de suas moléculas demonstrado na figura 1 (GARCIA *et al.*, 2020; MEDEIROS *et al.*, 2020).

Figura 1 - Representações moleculares do Canabidiol e Tetrahydrocannabinol.



Fonte: GERALD *et al.*, (2011).

De acordo com Rang o Δ^9 -THC é o mais abundante componente psicoativo foi o primeiro reportado em 1964 por Ganoni e Mechoulam. Os efeitos do Δ^9 -THC no sistema nervoso central incluem depressão do sistema e efeitos psicotomiméticos. O Δ^9 -THC se liga a dois receptores da membrana celular acoplados à proteína G, consequentemente denominados receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), para exercer os seus efeitos (BONINI *et al.*, 2018; RANG *et al.*, 2016). Estudos apontam que o Δ^9 -THC tem a probabilidade de destruir tecidos e células imunes que são importantes para a proteção de doenças, o que aumenta as chances de adquiri-las. Uma importante limitação do uso desse canabinóide são as manifestações causadas no SNC, um baixo teor de Δ^9 -THC afeta a memória e o equilíbrio, já um teor elevado do mesmo pode causar euforia, alucinações, alterações perceptivas, como visão e audição, transtorno de personalidade e sonolência (MATOS *et al.*, 2017; PERNONCINI, 2014). Não se recomenda o uso do Δ^9 -THC em pacientes com epilepsia, pois ele age como agonista parcial de CB1 e CB2, podendo causar efeitos pró-convulsivantes ou anticonvulsivantes dependendo da dose administrada (CARVALHO *et al.*, 2017).

O CBD possui uma ação analgésica, imunossupressora, e se é utilizado em tratamento de distúrbio do sono e ansiedade, em algumas situações é relacionado a

propriedades anti-inflamatórias, náuseas, no tratamento de diabetes, isquemias e por ter propriedades anticonvulsivantes, extratos com elevado teor de CBD mostram-se eficazes no tratamento alternativo de pessoas com epilepsia, devido a ineficácia dos medicamentos convencionais (HERLOPIAN *et al.*, 2020). O mecanismo de ação do CBD não é completamente conhecido, e há indícios que o CBD não atua em receptores específicos, como no delta-9-THC. O CBD facilita a sinalização dos endocanabinóides através da inibição da hidrólise ou recaptção enzimática da anandamida, mas, em oposição ao delta-9-THC apresenta baixa afinidade aos receptores CB1 e CB2 (SEIBEL *et al.*, 2020).

Os receptores CB1 e CB2 são pertencentes à classe da proteína G acoplada, atuando assim como segundo mensageiro nos efeitos intracelulares. O CB1 atua na inibição da enzima adenilciclase, ocasionando a diminuição dos níveis de adenosina 3',5-monofosfato cíclico (cAMP), causando a estimulação dos canais de potássio levando a um aumento do efluxo de potássio e inibição da tensão controlada canais de cálcio que diminuem o influxo de cálcio (FERREIROS *et al.*, 2020). O CB2 é expresso no sistema imunológico. Sua ativação se dá na atividade de proteínas G que inibem a adenilciclase, ativando a cascata de MAPK (COSTA *et al.*, 2012).

O método de extração da *C. sativa* é uma prática muito antiga, que é utilizada para realizar retirar da planta substâncias que são utilizadas para diversas finalidades. Os canabinóides, flavonoides e terpenos, são responsáveis pelo sabor, odor e diversas ações medicinais. Os métodos utilizados para extração variam de acordo com seus objetivos e fins terapêuticos (GONÇALVES *et al.*, 2013).

Existem diversas técnicas utilizadas para a extração sendo a mais frequente utilizada temos ELL (extração líquido-líquido) que consiste na técnica de preparo de amostra utilizada para análise por CG/EM, no qual o objetivo é concentrar e isolar os analitos de interesse de determinada matriz (MOFFAT, 2011). Com base no coeficiente de partição do analito em duas fases imiscíveis (aquosa e orgânica), seus resultados dependem da afinidade do soluto pelo solvente extrator, do número de extrações e da proporção das fases. A recuperação do analito depende do ajuste do pH e da escolha do solvente orgânico (LANÇAS, 2015). A maceração consiste na utilização a seco e pulverização da *Cannabis*, esse processo se dá através da exposição da planta ao sol que dura cerca de 2 a 3 semanas ou 1 hora no fogo

baixo em banho maria, após esse processo se é adicionado o solvente que pode ser em alguns casos água, álcool e óleos vegetais. A planta quando entra em contato com esse condutor, vai se dissolvendo e liberando seus princípios ativos (PIAUHY, 2021).

3.3 Legislação

Autorizar o uso medicinal dos derivados da *C. sativa* se tornou um imenso desafio, embora estudos demonstrem a comprovação da ação terapêutica dos mesmos. Ainda há resistência por parte das autoridades para legalizar a utilização medicamentosa dos canabinóides, devido ao uso recreativo da droga de forma descontrolada por partes da população (ANVISA, 2019).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 06 de maio de 2015, pessoas físicas estão autorizadas a realizar a importação, em caráter excepcional, de produtos à base de CBD associados com outros canabinóides, para consumo próprio. A importação poderá ser feita pelo responsável legal do paciente, pelo próprio paciente que necessita do produto, assim como pode ser realizada a intermediação por hospitais, operadoras de planos de saúde, unidade governamental ligada à área da saúde ou entidade civil representativa de pacientes legalmente constituída (PENHA *et al.*, 2019).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou o uso medicinal do CBD e THC através da importação para casos regularizados, no entanto, exigindo-se laudos médicos, prescrição e termo de responsabilidade. Apesar de ainda não ter registro na ANVISA o CBD, pode ser liberado através do chamado uso compassivo, que consiste na prescrição de uma substância destinada a pacientes com doenças consideradas graves e sem alternativa de tratamento com produtos já registrados (BEZERRA *et al.*, 2020).

A resolução N° 2.113, de 30 de Outubro de 2014, rege a utilização medicinal do CBD como tratamento médico, exclusiva para o tratamento de epilepsias em jovens no período da infância e adolescência insubmisso às terapias convencionais. Contudo, a prescrição é limitada aos profissionais com especialização em psiquiatria, neurologia, neurocirurgia, devendo o mesmo estarem devidamente

cadastrados no conselho regional de medicina (CRM) e conselho federal de medicina (CFM). Para obtenção do direito de uso do benefício, os pacientes indicados ao tratamento deverão ser previamente cadastrados no sistema do CRM/CFM para realização do monitoramento dos efeitos adversos e segurança (PENHA *et al.*, 2019).

Na Portaria 344/98 da ANVISA, a *C. sativa* se encontrava na lista de plantas que podem originar substância entorpecentes e/ou psicotrópicas. Em meados de Janeiro de 2015, o CBD foi excluído da lista F2, e com isso passou a ser controlado e foi colocado na lista C1 da portaria 344/98, que dispõe do controle e das proibições da substância no Brasil. Esta decisão foi tomada devido à quantidade de ações judiciais e estudos a favor da utilização da substância como tratamento medicinal para epilepsia. Essa medida legaliza a importação de extratos padronizados produzidos pelas indústrias internacionais farmacêuticas destinadas a tratar os casos graves da doença. Os Medicamentos registrados derivados da *C. sativa*, em concentração máxima de 30 mg de THC por ml e 30 mg de CBD por ml foram incluídos na lista A3 da Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998 em 05/12/2016 (ANVISA, 2019).

A resolução 2.113/14, restringe a prescrição do CBD de forma recreativa, ou seja, só liberadas apenas nas situações em que os tratamentos convencionais conhecidos não resultam satisfatoriamente. O uso compassivo ocorre apenas quando um novo medicamento, que não possui registro na Anvisa, pode ser prescrito para pacientes com doenças graves e sem tratamento terapêutico satisfatório com produtos registrados no país. No entanto, essa resolução delimita que apenas médicos com especialidade em neurologia e em suas áreas de atuação podem prescrever o CBD, e o registro obrigatório de prescritores e pacientes juntamente ao CFM para sejam monitorados os efeitos colaterais e a segurança (ANVISA, 2019).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O trabalho consistiu em uma revisão integrativa de literatura, cujos materiais de análises que fizeram parte desta revisão foram artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, foram utilizados nas pesquisas os seguintes descritores: *C. sativa*, Convulsão. Epilepsia. Farmacologia. A busca pelos materiais foi realizada nas seguintes bases de dados como: PubMed, Scielo, Elsevier, Scopus.

Como critérios de inclusão este estudo considerou artigos que estivessem associados ao tema proposto, escrito na língua portuguesa e na língua inglesa publicados entre os anos (2011 - 2021), relacionados ao uso da *C. sativa* na epilepsia, mecanismos de ação do CBD nessa patologia, comparações de efeitos do CBD e drogas antiepilépticas, problemas enfrentados pelos portadores de patologia.

Os critérios de exclusão foram desconsiderados artigos que não tratam do uso da *C. sativa* na epilepsia, relacionados à química, textos editoriais, monografias, teses e artigos com datas superiores a publicação de 10 anos que não estivessem escritos em língua portuguesa ou inglesa, a leitura completa dos artigos selecionados descartou aqueles que não abordassem a associação dos descritores.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca inicial, encontram-se 11 artigos. A partir do estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final se restringiu a 5 artigos que abordaram, no geral, eficácia do CBD e THC. A tabela 1 apresenta a síntese dos achados nos estudos que compuseram a amostra, sendo selecionados artigos entre 2014 a 2021.

Tabela 1 – Amostra da eficácia do CBD e THC.

AUTOR	MOLÉCULA	RESULTADO
BARCHEL <i>et al.</i> , 2019.	CBD e THC	Foi visto que a autolesão e os ataques de raiva 34 crianças melhoraram em 67,6% . Os sintomas de 38 crianças com hiperatividade melhoraram em 68,4%. Problemas de sono de 21 crianças melhoraram em 71,4% A ansiedade melhorou em 47,1%.
BRUCKI, 2015.	THC	Houve redução da dor após 14 semanas de tratamento foi descrita por 50% dos que receberam THC, 46% dos que receberam THC / CBD.
BONFÁ <i>et al.</i> , 2018.	THC	O THC puro e seus análogos mostraram significativos benefícios terapêuticos para alívio de náuseas e vômitos e para o estímulo do apetite em pacientes inapetentes em cuidados paliativos.
DEVINSKY <i>et al.</i> , 2017	CBD	Redução do número de convulsões em 25% ou mais para 62% dos pacientes, dos quais 03 não apresentaram crises convulsivas-epilépticas no período de 14 semanas.
THIELE <i>et al.</i> , 2018	CBD	A redução percentual média na frequência de crises de queda mensal foi de 43% para 9% para o grupo de canibidiol.

Fonte: Própria dos autores (2021).

O CBD se mostrou promissor sendo utilizado de forma conjunta com THC em crianças que apresentavam quadro de epilepsia refratária. Barchel et al. (2019), relata que a intensidade das crises convulsivas diminuíram em 67,6% em 34 crianças, também foi observado a redução dos sintomas de crianças com hiperatividade ansiedade e problemas de sono. Fazendo uso do CBD Thiele et al. (2018), obteve o seguinte resultado. Cerca de 64% dos pacientes apresentaram diminuição de 25% ou mais do número de episódios de convulsões durante o período de tratamento de 14 semanas, dos quais nenhum apresentou melhora de 100%. Já no período de manutenção de 12 semanas após o fim do tratamento, 6%

dos pacientes não apresentaram mais convulsões. Resultados que foram equivalentes ao relato de Devinsky et al. (2017), que os pacientes apresentaram redução de 25% das crises convulsivas em 62% dos pacientes. Brucki (2015) e Bonfá et al. (2018), destacam o uso da molécula do THC e foi observado eficácia terapêutica para outros sintomas que muitos pacientes relatam sentir, como: náuseas, vômito e dores. Como resultado, o THC reduziu a intensidade da dor em 50% dos pacientes.

5.1 Regulamentação

Os extratos que são padronizados com teor alto de CBD têm se mostrado eficazes na redução da severidade e frequência das convulsões, principalmente em crianças que possuem tipos raros de epilepsia. Por meio dessas evidências a regulamentação do uso clínico é possível, principalmente de extratos padronizados contendo THC e CBD, para o tratamento de casos graves de epilepsia no Brasil. (DEVINSKY, 2014).

A ANVISA através de indícios e a grande pressão pela regulamentação do uso clínico, principalmente de extratos padronizados contendo THC e CBD, para o tratamento de casos mais graves de epilepsia no Brasil, desenvolveu a RDC nº 17 de 2015, que define os procedimentos e critérios para a importação, de produto à base de CBD em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio ou de menor, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (ANVISA, 2016).

Em janeiro de 2019 a OMS, após 60 anos, propôs a colocação da cannabis e dos canabinóides para fins terapêuticos. Três meses após a aprovação do primeiro medicamento a base da CBD (Epidiolex®) pelo A Food and Drug Administration (FDA), a US Drug Enforcement Administration (DEA), retirou o medicamento do cronograma 1 mais restrito de alta responsabilidade de abuso para o cronograma V com o baixo potencial de abuso (HUESTIS *et al.*, 2019).

Carvalho *et al.* (2017) relatou que o primeiro estudo clínico que demonstrou o efeito do CBD foi realizado no Brasil, pelo grupo do pesquisador Dr. Elisaldo Carlini. Foi realizado um estudo duplo-cego com 15 pacientes que sofriam uma crise por

semana, mesmo fazendo o uso de algum outro tipo de anticonvulsivante (clonazepam, fenitoína, primidona entre outros). No total, 8 pacientes receberam as doses entre 200-300 mg/dia de CBD puro por via oral, durante cerca de 8 semanas. Dentre estes pacientes, um apenas não obteve nenhum tipo de melhora clínica. Entre os demais, 4 pacientes não apresentaram crises convulsivas durante o período em que tomaram o CBD e 3 apresentaram reduções significativas na frequência das crises. Já no grupo dos pacientes que receberam placebo junto com outro tipo de anticonvulsivante, apenas 1 demonstrou melhora. Entretanto, o estudo sugeriu que o CBD poderia ser um adjuvante no tratamento da epilepsia.

De acordo o estudo de Carvalho *et al.*, (2017) há diversas evidências em relação ao potencial terapêutico do CBD e Δ -9-THC para o tratamento da epilepsia principalmente em casos raros relatados em crianças, utilizando extratos com elevado teor de princípio ativo. Nesses casos foi constatado uma redução nas convulsões, tanto na sua frequência como na severidade das mesmas.

Segundo Matos *et al.*, (2017) relata que os efeitos adversos manifestados pelos pacientes foram de intensidades leve ou moderada, e os mais frequentes foram: sonolência (principal efeito adverso), diarreia, fadiga, aumento ou diminuição de apetite. O estudo ainda afirma que foram analisados mais de 120 estudos de efeitos adversos e toxicidade do CBD que o mesmo é seguro e bem tolerado, até mesmo em altas doses e sendo utilizado de forma crônica. As pesquisas clínicas realizadas até o presente momento mostram que o CBD pode se tornar efetivamente o primeiro canabinóides aplicado ao tratamento da epilepsia.

5.2 Mecanismo de ação

O CBD em seu mecanismo de ação interage especificamente com dois receptores endógenos: CB1 (receptor canabinóide tipo 1) sendo ele de maior afinidade ao CBD, expressado em grande quantidade no sistema nervoso central em efeitos psicoativos; e CB2 (receptor canabinóide tipo 2) expressado em sistema imunológico e células hematopoiéticas. Tendo eles similares mecanismos de ação, reagem atingindo a hiperpolarização neuronal, o que reflete na diminuição da liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central: a partir da ativação do

CB1 a adenilciclase é bloqueada, dificultando a conversão de ATP em AMPc, diminuindo a ação da Quinase A (PKA). Com a redução da fosforilação dos canais de potássio – impulsionando a liberação desses íons nas células pré-sinápticas – os canais de cálcio sensíveis à voltagem são inibidos, resultando na dessensibilização neuronal (WATKINS; KIM, 2015).

O CBD age especificamente na sinalização dos endocanabinoides, bloqueando a recaptação da anandamida (substância endógena produzida pelo cérebro, tendo efeitos farmacológicos semelhantes ao Tetraidrocanabinol, sendo ansiolítica, calmante, antidepressiva e analgésica. Seu nome significa felicidade, prazer extremo, seu metabolismo reflete diretamente no organismo em resposta à memória, ao apetite, ao comportamento, à dor, ao bem-estar e até mesmo à fertilidade). Sua ação antipsicótica está diretamente ligada ao mecanismo de ampliação da biodisponibilidade da anandamida (WOODHAMS *et al.*, 2017).

A *C. sativa* tem sido testada em vários pacientes com diversas faixas que sofrem com epilepsias farmacorresistentes, principalmente nas Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet (DEVINSKY *et al.*, 2018). A *C. sativa* além de possuir ação anticonvulsivante, possui diversos benefícios e atua como um neuromodulador em vários mecanismos fisiológicos diferentes, o estudo de Patra demonstrou que a administração oral do CBD teve ação na redução da gravidade de déficits cognitivos e distúrbios motores e também ação ansiolítica e antidepressiva (PATRA *et al.*, 2018).

5.3 Segurança no uso dos derivados da *C. sativa*

Se tratando de uma doença crônica, a epilepsia apresenta duas formas de tratamento sendo eles o convencional, através de medicamentos anticonvulsivantes ou alternativo que podem ser medicamentos mais o uso dos derivados da *C. sativa* ou apenas o uso dos derivados da mesma. A epilepsia atinge diretamente as células do SNC e o uso do CBD vem mostrando resultados significativos, como forma alternativa do tratamento para epilepsia. Apesar de se mostrar eficaz, se faz necessário o acompanhamento de vários profissionais da saúde a fim de controlar,

monitorar possíveis efeitos adversos e de coleta de dados com base em estudos clínicos para avaliar o potencial de ação do CBD (MATOS *et al.*, 2017).

O CBD se destaca no tratamento da epilepsia refratária, alguns pacientes avaliados relataram que as crises convulsivas cessaram durante o período do tratamento que durou oito semanas, sendo administrada doses de 200 a 300 mg/dia. O uso do CBD não gerou alterações em exames neurológicos, psiquiátricos e clínicos, além disso houve uma redução de 50% a 60% da gravidade das crises convulsivas (BELGO *et al.*, 2021).

A segurança a longo prazo não é confirmada e existem preocupações significativas com relação aos potenciais efeitos adversos do uso crônico da *C. sativa* no desenvolvimento cerebral, sendo de suma importância uma detalhada descrição dos estudos, de forma padronizada com comprovações estatísticas que permita alcançar a validação externa, evidenciando os resultados de eficácia, farmacocinética, segurança e tolerabilidade dos derivados na *C. sativa* na população estudada (PEREIRA *et al.*, 2018).

O uso do Δ -9-THC pode afetar tecidos e células imunes que são de suma importância para a proteção contra doenças, o que resulta maior probabilidade quando exposto a algumas doenças. Além disso o seu uso também causa manifestações no SNC, sendo capaz de provocar alucinações, euforia alterações facilmente perceptíveis, como audição e visão, transtorno de personalidade, letargia, falha na memória curta e sonolência (BASÍLIO; FERREIRA, 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações apresentadas nessa revisão descrevem que a planta *C. sativa* apresenta diversos compostos com atividade terapêutica, destacando o CBD e THC, que demonstraram ser efetivos na redução das crises epiléticas do paciente, apresentando mínimos efeitos colaterais, redução dos efeitos adversos causados pelas drogas anticonvulsivantes e a inexistência dos efeitos psicoativos que fazem com que esses compostos sejam seguros e de alta adesão, como apresentados na maioria dos casos, oferecendo, portanto uma qualidade de vida melhor as pessoas que convivem com essa doença.

As pesquisas que abordam o uso terapêutico do CBD e THC vêm mostrando a ideia de que essas substâncias possam ser fármacos inovadores para o tratamento dessa patologia. Apesar de ser considerada uma droga abusiva no país, a *C. sativa* foi regulamentada para uso medicinal e estudos clínicos, no intuito de obter mais informações sobre tratamentos alternativos e efeitos adversos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALVES, D. Tratamento da epilepsia. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 3, p. 315-22, 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, publicada norma de produtos derivados da *cannabis*. **Portal Anvisa**, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CBD e THC: a norma permitirá registro de produtos. **Portal Anvisa**, 2016.

ASSIS, T. *et al.*, Trends in prescribing patterns of antiepileptic drugs among older adult inpatients in a Brazilian tertiary center. **Epilepsy Behavior**, 2021. v.1, n.2 p. 8, 1 jan. 2021.

BARCHEL, D. *et al.* Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. **Front. Pharmacol**, v. 1, n.2, p. 5, 9 jan. 2019.

BASÍLIO, P. V.; FERREIRA, R. C. V. The importance of cannabidiol use in epilepsy patients. **Revista saúde UniToledo**, Araçatuba, v. 3, n. 2, p. 86-96, dez. 2019.

BELGO, B. L. S. Cannabidiol and epilepsy - the use of cannabidiol for the treatment of epileptic seizures. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n.2, p. 17, 31 mar. 2021.

BEZERRA, G. A. V. *et al.* O uso do Canabidiol para o tratamento da epilepsia. **Revista ensino saúde e biotecnologia da Amazônia**, v. 1, n. 1, p. 5, 10 out. 2020.

BONFÁ, L. *et al.* Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira Anestesiol**, v. 2, n. 1, p. 13, 6 jun. 2018.

BONINI, S. A. *et al.* Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 10, n.2, p. 15, 8 set. 2018.

BRAGATTI, J. A. O uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista AMRIGS**, v. 5, n. 1, p. 10, 3 mar. 2015.

BRANDÃO, M. D. Ciclos de atenção à maconha no Brasil. **Rev. da Biologia**, v. 13, n.1, p.1-10, 2014.

BRUCKI, S. M. D, *et al.* Canabinoides e seu uso em neurologia. **Arquivos Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.

CARVALHO, C. R. *et al.*, Canabinóides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Vittalle - **Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande, v.29, n.1, p. 54-63, Jan./Jul. 2017.

COSTA, A. R.; CORRÊA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 5, n. 3, Pub. 4, julho 2012.

COUTINHO, M. P. L.; ARAÚJO, L. F.; GONTIÊS, B. Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 9, n. 3, p. 469-477, set./dez. 2004.

DALIC L; COOK M, J. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 12, n. 1, p. 2605-2616, 2016.

DEVINSKY, O. *et al.*, Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorder. **Revista Epilepsia**. v. 16, n. 2, p. 22 Junho 2014.

DEVINSKY, O. *et al.*, Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n.1, p. 1888–1897, 2018.

FERNANDES, M. J. S. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Neurociencias**. Estud. Av., São Paulo, v. 27, n. 77, 2013.

FERREIROS, A., *et al.*, Efficacy of cannabinoids in pharmaco-resistant epilepsy: A narrative review of the literature. **Latreia**, Medellín, v. 33, n.3 p. 67-176, June 2020.

FISHER R. *et al.*, ILAE official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Revista Epilepsia**, v. 55, n.2 p. 205, 2014.

GARCIA, T. R. *et al.*, Cannabidiol for the treatment of patients with West syndrome and epilepsy. **Research, Society and Development**, v.9, n.9, 2020.

GONÇALVES, R. M. *et al.*, Comparing conventional and supercritical extraction of mammea A/BB and the antioxidant activity of calophyllum brasiliense extracts. **Molecules**, v. 18, n. 2, p. 6215–6229, 2013.

HERLOPIAN, A. *et al.*, Cannabidiol in treatment of refractory epileptic spasms: An open-label study. **Epilepsy and Behavior**, v. 20, n. 1 p. 106, 2020.

HUESTIS M. *et al.* Efeitos adversos e toxicidade do canabidiol. **Neuropharmacol.** v. 50, n. 5, p. 974-989, 2019.

LANÇAS F. M. **Cromatografia Líquida Moderna: HPLC / CLAE**. 2. ed. Campinas: **Átomo**, v. 2, n. 1, p.,10 2015.

LATA, H. *et al.* “Micropropagation of *Cannabis sativa* L.-An update,” in *Cannabis sativa* L. – **Botany and Biotechnology**, v. 10, n. 2, p. 285–297, 2017.

LOSCHER, W.; SCHMIDT, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. **Revista Epilepsia**, v. 6, n. 5 p. 52, 657.2011.

MATOS, R. L. A. *et al.*, O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual Química**, Niterói, v.9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MEDEIROS, F. C. *et al.*, Medicinal use of *Cannabis sativa* (cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy. **Brazilian Journal of Developmental**. Curitiba, v. 6, n. 4, p.20 2020.

MOFFAT AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Pharmaceutical Press, **Fourth Edition**. v. 18, n. 2, p. 19,, 2011.

PATRA, P. H. *et al.* Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. **Revista Epilepsia**, v. 60, n. 2, p. 303–314, 2018.

PENHA, A. *et al.*, Regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. Ribeirão Preto – SP, **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 30, n. 3, p. 125-145, 2019.

PEREIRA, F.A, *et al.* Efeitos do canabidiol na frequência das crises epiléticas: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 86-100, 2018.

PERNONCINI, K. V. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa. **Revista Uningá Review**, v. 20, p. 101–106, 2014.

PIAUHY. **Our methodology**.v. 3 n. 2, p.1, 2021.

RAMOS, B. Modelos de compreensão da doença mental da antiguidade à idade média. **Revista de Criminologia e Ciências Penitenciárias**, v. 18, n. 2, p. 20, dez. 2011.

RANG, H. P. *et al.*, **Rang & Dale farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, v.1, n.3, p. 15-17, 2016.

SEIBEL, D. R. *et al.* Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epiléticas resistentes à terapia convencional. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 18, n. 2, p. 363-380, 2017.

SILVA, C. R. A; CARDOSO, I. S. Z. O; MACHADO, N. R. Considerações sobre epilepsia. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 2, n. 3, p. 1 dez, 2013.

SWAIMAN A. A. S; FERRIERO D. **Pediatric neurology, principles & practice**. Philadelphia: **Mosby Elsevier**; v. 1, n. 3, p. 1 2012.

TERRA, V. C. Como diagnosticar e Tratar. **RBM**, v. 70, n. 12, p. 57-63, dez, 2013.

THIELE, E. A et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 3921, n. 5 p. 1085-1096, 2018.

TREMBLY B., SHERMAN M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids; **International Association for Cannabinoid Medicines**:sectionv. v.1, n. 1 p. 2, 1990.

ULDALL P. et al., The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. **Arch Dis Child**. v. 6 n. 5p.91:219-221, 2006.

WATKINS BA, KIM J. The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. **Front Psychol**. v.10, n. 6, p. 5-1506 2015.

WOODHAMS S. G. et al., The cannabinoid system and pain. **Neuropharmacology**. v. 17, n. 3 p. 20-105, 2017.