

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LAYANA FERNANDA DE SANTANA  
MAYARA SIMÃO DA SILVA  
RAYANNY ALYCIA SANTOS DE SANTANA

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA  
EPILEPSIA**

RECIFE/2022

**LAYANA FERNANDA DE SANTANA  
MAYARA SIMÃO DA SILVA  
RAYANNY ALYCYA SANTOS DE SANTANA**

## **O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Flavio de Almeida Alves Junior

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S586a Silva, Dryelly Larissa Claudino Felix da  
Atenção farmacêutica no tratamento da hanseníase / Dryelly Larissa  
Claudino Felix da Silva, Pedro Rodrigues Cavalcanti, Yara Nogueira Bacelar  
de Meirelles Silva. Recife: O Autor, 2022.

34 p.

Orientador(a): Ma. Andrezza Amanda Silva Lins.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Poliquimioterapia única (PQT-U). 2. Mycobacterium leprae. 3. Bacilo  
de Hansen. 4. Assistência farmacêutica. I. Cavalcanti, Pedro Rodrigues. II.  
Silva, Yara Nogueira Bacelar de Meirelles Silva. III. Centro Universitário  
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Dedicamos este trabalho à nossa família, obrigada pelo apoio e confiança que depositaram em nós

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, por ter nos permitido chegar até aqui e ter nos dado força necessária para a conclusão deste trabalho. Agradecemos também a nossas famílias e amigos, por todo apoio no decorrer do curso, sempre nos incentivando para alcançarmos nossos objetivos e sonhos.

Um agradecimento especial ao nosso professor orientador de TCC Flavio de Almeida Alves Junior por ter nos guiado nessa fase final e também a todos os professores que de alguma forma contribuíram para o nosso crescimento e conhecimento adquiridos no decorrer do curso.

”Algo só é impossível até que alguém  
duvide e resolva provar o contrário”

**Albert Einstein**

## RESUMO

Estima-se que mais de 50 milhões de pessoas no mundo todo são acometidos pela epilepsia, porém, um terço dessas pessoas não obtém o controle da doença através dos fármacos comumente utilizados, levando a crises convulsivas recorrentes. Deste modo, se fez necessário a busca de soluções adicionais, como o uso dos canabinóides. Este trabalho teve por objetivo descrever o canabidiol e seu uso terapêutico no tratamento da epilepsia. Onde foram coletados dados bibliográficos que avaliam a eficácia do canabidiol no tratamento da epilepsia. Sua metodologia se baseou em um estudo de revisão literária com caráter descritivo. Foram realizadas buscas nas bases de dados SCIELO, Google acadêmico e PUBMED. Foram selecionados 33 artigos que correspondiam ao objetivo proposto. Resultados: foram incluídos 10 artigos, onde os estudos mostraram uma melhora na frequência das crises epiléticas após o uso do canabidiol. Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência, diarreia, pirexia, perda de apetite e vômito. O uso do canabidiol foi associado a redução de crises epiléticas, além de ser identificado uma melhora na qualidade de vida dos indivíduos com epilepsia resistente ao tratamento, porém ainda se vê a necessidade de novos estudos para uma maior segurança em seu uso.

Palavras-chave: Canabidiol; epilepsia; Cannabis sativa; canabinóides

## **ABSTRACT**

It is estimated that more than 50 million people worldwide are affected by epilepsy, however, a third of these people do not obtain control of the disease through commonly used drugs, leading to recurrent seizures. Thus, it was necessary to search for additional solutions, such as the use of cannabinoids. This study aimed to describe cannabidiol and its therapeutic use in the treatment of epilepsy. Where bibliographic data were collected that evaluate the effectiveness of cannabidiol in the treatment of epilepsy. Its methodology was based on a study of literary review with a descriptive character. Searches were carried out in the SCIELO, Google academic and PUBMED databases. 33 articles were selected that corresponded to the proposed objective. Results: 10 articles were included, where the studies showed an improvement in the frequency of epileptic seizures after the use of cannabidiol. The most common adverse effects were drowsiness, diarrhea, pyrexia, loss of appetite and vomiting. The use of cannabidiol was associated with a reduction in epileptic seizures, in addition to an improvement in the quality of life of individuals with treatment-resistant epilepsy, but there is still a need for further studies for greater safety in its use.

Keywords: Cannabidiol; epilepsy; Cannabis sativa; cannabinoids



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do CBD .....	20
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classes de compostos encontrados na planta <i>Cannabis Sativa</i> .....	11
Tabela 2- Artigos escolhidos para os resultados e discussões.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\Delta$  9 -THC –  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol

2- AG- 2-araquidonilglicerol

Ca<sup>2+</sup> - Cálcio

CB1 - Receptores canabinóides do tipo 1

CB2 - Receptores canabinóides do tipo 2

CBD – Canabidiol

K<sup>+</sup> - Potássio

SEC - Sistema endocanabinóide

SNC - Sistema nervoso central

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 <i>A Cannabis sativa</i> .....	16
3.3 Canabidiol (CBD).....	18
3.4 Os receptores canabinóides e o sistema endocanabinóide.....	20
3.5 Epilepsia.....	21
3.6 Uso no Brasil e dispensação Farmacêutica.....	23
3.7 Efeitos adversos e interações medicamentosas.....	24
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cerebral crônica que está associada a uma alteração da função normal do cérebro, levando ao surgimento de crises que podem ser convulsivas, ou não (GARCIA et al., 2020). Essas crises epiléticas podem ser classificadas como crises generalizadas e parciais. As crises generalizadas são as que se espalham por todo o cérebro acarretando na convulsão, perda de consciência e desorientação. As crises parciais são as que afetam apenas uma parte do cérebro, e quanto menor a área afetada menor o risco de perda de consciência (BELGO et al., 2021).

Sendo uma das doenças neurológicas mais comuns, a epilepsia atinge cerca de 1% da população mundial, havendo uma maior prevalência em países subdesenvolvidos. Sua etiologia pode ser dividida em seis grupos: genético, estrutural, infeccioso, metabólico, imune e desconhecido. Apesar da identificação da causa, cerca de 30% dos portadores da epilepsia não conseguem controlar as crises utilizando fármacos que estão disponíveis no mercado, o que pode acarretar em prejuízos psicológicos, motores, cognitivos e sociais (COSTA; BRANDÃO; MARINHO; 2020).

Neste contexto a família dos canabinóides vem se destacando, por apresentar mecanismos de ação diferente dos medicamentos tradicionais e por apresentarem baixo índice de efeitos adversos. Os principais compostos da *Cannabis sativa*, tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) foram isolados, permitindo o desenvolvimento terapêutico de muitos canabinóides (CARVALHO et al., 2017).

Sendo uma das principais substâncias encontradas na *Cannabis sativa*, o CBD possui grande ação farmacológica sobre as disfunções do sistema nervoso central (SNC) sem interagir com o sistema dopaminérgico, sendo assim não causa euforia, agitação, entre outros eventos motores (SANTOS; SCHERF; MENDES; 2019), (LIMA, et al., 2020).

Um dos primeiros composto da cannabis a ter o foco dos pesquisadores foi o delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), pois é a principal substância produzida pela planta, sendo o responsável pelos efeitos psicoativos da mesma (MATOS et al., 2017). Estudos pré-clínicos mostram que por ter ação agonista nos receptores CB1 e CB2, responsáveis pela ligação com os canabinóides, o THC pode ter efeito pró-convulsivante ou anticonvulsivante dependendo da dose utilizada. Já o CBD se

mostrou um poderoso anticonvulsivante por não possuir esses efeitos psicoativos da planta (MEDEIROS et al.,2020).

Por apresentar grande potencial terapêutico no tratamento em distúrbios neurológicos, o canabidiol vem sendo um dos compostos de grande interesse para tratar pacientes epiléticos (CARVALHO et al., 2017). Além de demonstrar sua ação diretamente nas convulsões, também foi identificado melhora das habilidades motoras, comunicação, sono (PEREIRA et al., 2021) e estado de alerta dos pacientes que fazem sua utilização, melhorando assim a qualidade de vida dos mesmos e de suas famílias (CARVALHO et al., 2021).

A epilepsia é uma doença que afetam milhões de pessoas e não tem cura, mas precisa de controle. Apesar da quantidade de medicamentos existentes, alguns pacientes não têm suas crises controladas por estes fármacos (BASÍLIO; FERREIRA; 2019). Neste contexto as pesquisas sobre o uso do canabidiol para tratar epilepsia, principalmente as de difícil controle, vem crescendo a cada dia e tem se mostrado eficaz em controlar crises convulsivas em pacientes epiléticos refratários, além da vantagem de efeitos adversos normalmente leves e passageiros (BELGO et al., 2021).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a ação farmacológica do uso do canabidiol no tratamento de pacientes portadores da epilepsia.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a ação do canabidiol no sistema fisiológico para a melhoria da epilepsia;
- Comparar crises de convulsão antes e depois do uso do canabidiol;
- Descrever a diferença entre o THC e CBD.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 A *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* é uma planta que pertence à família Cannabaceae, de origem asiática. É uma planta dioica, que possui flores masculinas e femininas totalmente separadas, podendo ser vista a diferença entre elas. A planta masculina possui ramos mais finos e folhas mais longas lanceoladas e apresenta tempo de vida menor, pois morre quando o pólen é liberado. Já a feminina possui folhas menores e com mais compostos psicoativos e tem o tempo de vida maior, pois a sua morte só acontece depois das sementes amadurecerem (PEREIRA et al., 2021).

Existem fatores ecológicos que podem interferir no desenvolvimento da planta, a fertilidade do solo onde é semeada é de grande importância e também fatores climáticos, pois a *Cannabis* tem um melhor desenvolvimento em climas tropicais e temperados, fatores genéticos também podem influenciar esse desenvolvimento (MEDEIROS et al., 2020)

Na literatura já é identificado o seu uso para fins medicinais desde 2.700 a.C. tratando vários tipos de doenças como malária, constipação intestinal, dores, expectorção, epilepsia, tuberculose, entre outras (MEDEIROS et al., 2020) (PEREIRA et al., 2021). Na Índia há registros do seu uso desde antes de 1.000 a.C., onde era utilizada como hipnótico e ansiolítico, no tratamento de ansiedade e histeria. No início do século XX na Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha, o extrato da *Cannabis* era vendido com a finalidade de tratar principalmente alterações mentais e também como efeito sedativo e hipnótico (NASCIMENTO et al., 2020).

Por volta do ano de 1500, a *Cannabis* chegou no Brasil através dos escravos africanos. Que por não ter conhecimento do seu uso medicinal a utilizavam apenas para fins recreativos. A planta era conhecida pelos escravos como cânhamo da Índia e a partir daí se deu o nome maconha (OLIVEIRA; LIMA; 2016).

No ano de 1961, em assembleia a ONU determinou que drogas eram prejudiciais à saúde, e por esse motivo foi proibido o uso medicinal da maconha, deixando pacientes e cientistas longe da planta. Mesmo com a proibição de seu uso houve o isolamento do CBD e do THC, fazendo com que o número de estudos em relação à *Cannabis* tivesse um aumento significativo (LAGE et al., 2022).

A partir desta descoberta, os pesquisadores identificaram que a maconha possui muitas outras substâncias químicas que são conhecidas como canabinóides



e são divididas em dois grupos sendo, canabinóides psicoativos e não psicoativos (SANTOS; GANDARA; MOSER; 2020). Foram identificados mais de 100 compostos originados da *Cannabis sativa*, e em média de 60 deles referem-se aos componentes canabinóides. De todas as substâncias encontradas na planta as principais dentre elas são o THC (psicoativo) e o CBD (não psicoativo), que de acordo com estudos realizados mostram que os mecanismos de ação das duas são diferentes (OLIVEIRA; LIMA; 2016).

A ação farmacológica da maconha está ligada a grande quantidade de compostos químicos (tabela 1) existentes na mesma e dentre eles estão os canabinóides, aminoácidos, proteínas, ácidos graxos, vitaminas, compostos nitrogenados, dentre outros. Em média de 61 canabinóides foram encontrados na planta e dentre eles estão o canabidiol e o tetrahydrocannabinol, que são grande foco de pesquisas por sua grande ação farmacológica (MEDEIROS et al., 2020).

**Tabela 1.** Classes de compostos encontrados na planta *Cannabis sativa*.

<b>Classe</b>	<b>Número de compostos</b>	<b>Classe</b>	<b>Número de compostos</b>
Canabinóides	61	Cetonas simples	13
Canabigerol (CBG)	6	Ácidos simples	20
Canabicromeno (CBC)	4	Ácidos graxos	12
Canabidiol (CBD)	7	Ésteres e lactonas simples	13
$\Delta$ 8- THC	2	Esteroides	11
$\Delta$ 9- THC	9	Açúcares e análogos	34
Canabicitrol (CBL)	3	Monossacarídeos	13
Canabielsoin (CBE)	3	Dissacarídeos	2
Canabinol (CBN)	6	Polissacarídeos	5

Canabinodiol (CBND)	2	Ciclitóis	12
Canabitriol (CBT)	6	Amino-açúcares	2
Outros canabinóides	13	Terpenos	103
Compostos nitrogenados	20	Monoterpenos	58
Bases quaternárias	5	Sesquiterpenos	38
Amidas	1	Diterpenos	1
Aminas	12	Triterpenos	2
Alcalóides espempidinas	2	Mistura de terpenóide	4
Aminoácidos	18	Fenóis não-canabinóides	16
Proteínas, glicoproteínas e enzimas	9	Glicosídeos Flavonóide	19
Hidrocarbonetos	50	Vitaminas	1
Álcool simples	7	Pigmentos	2
Aldeídos simples	12	Total	421

**Fonte:** (HONORIO; ARROIO; SILVA; 2006)

### 3.3 Canabidiol (CBD)

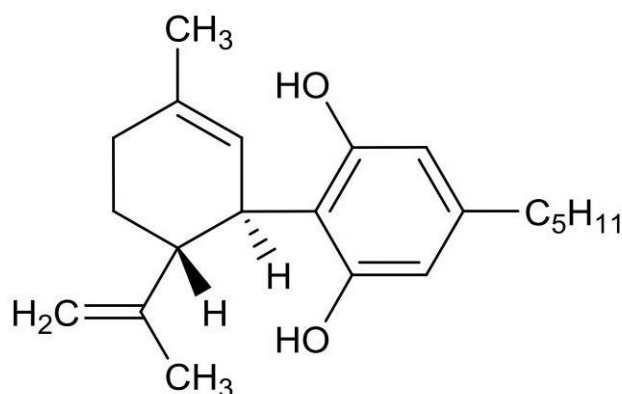
Como o segundo derivado mais abundante da *Cannabis* presente em até 40% da planta, o Canabidiol (CBD) é um dos canabinóides de maior interesse dos cientistas revelando um amplo aspecto farmacológico e por não apresentar efeitos psicoativos. Com a vantagem de não apresentar riscos de dependência e abstinência no seu uso contínuo, seus efeitos farmacológicos trazem benefícios ao sistema nervoso central (SNC) (SANTOS et al., 2021).

Estudos mostram que o CBD vem trazendo resultados positivos no tratamento da epilepsia, entretanto, seu mecanismo de ação ainda não é completamente entendido, sendo provável que ele não tenha receptores específicos como o THC (BELGO et al., 2021). Ele apresenta baixa afinidade com os receptores CB1 e CB2 e interage com outras proteínas do sistema endocanabinóide (SEC), algumas delas são as amidas hidrolase de ácido graxo (FAAH), o “transportador de membrana da anandamina” (AMT), além de apresentar propriedades agonistas com o receptor serotoninérgico 5HT1A, que está vinculado ao seu efeito ansiolítico, podendo ainda se ligar em vários receptores simultaneamente (OLIVEIRA; LIMA; 2016).

Em relação a crises convulsivas, o canabidiol age modulando a transmissão sináptica por bloqueio dos canais de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e potássio ( $K^{+}$ ), dependentes de voltagem, sendo assim, ele inibe as convulsões evitando a superexcitação das transmissões neuronais (SOUZA; BAIÃO; 2021). Desta forma, é provável que o CBD e os constituintes da Cannabis atuem como endocanabinóides no sistema nervoso central, modulando as redes neurais responsáveis por gerar e propagar a excitabilidade extrema ou convulsões epiléticas (SEIBEL; LIMBERGER; 2017).

Muitos dos resultados farmacológicos do canabidiol perpassam de seus efeitos no sistema de reabsorção e degradação da anandamina. A anandamina e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) são endocanabinóides, que no SNC tem a capacidade de atuar no controle da dor, do humor e do apetite, quando se liga aos receptores CB1 (LAGE et al., 2022). Quando acontece o estímulo para produzir os endocanabinóides, o CBD irá aumentar ativação do receptor CB1 por anandamida em receptores que não estejam ocupados, em contraste, o canabidiol vai agir reduzindo a ativação do receptor CB1 pela interação do 2-AG, onde irá ocorrer a substituição do endocanabinóide pela anandamida, que estará em excesso, se ajustando para que ocorra a ativação dos circuitos neuronais que estão incluídos no aumento das crises epiléticas (MEDEIROS et al., 2020).

Apesar de muitos resultados positivos em relação ao uso medicinal do canabidiol (figura 3), ainda existe uma grande necessidade de estudos clínicos farmacocinéticos controlados para determinar as doses ideais e possíveis interações medicamentosas com drogas antiepiléticas e outros fármacos que possam diminuir seu efeito ou causar algum tipo de toxicidade no paciente (PEREIRA et al., 2021)

**Figura 3** – estrutura química do CBD.

Fonte: MATOS et al, (2017).

### 3.4 Os Receptores canabinóides e o sistema endocanabinóide

Existem dois tipos de receptores canabinóides primários que compõe o sistema endocanabinóide (SEC), estes são chamados de Receptores de canabinóides tipo 1 (CB1), que podem ser encontrados principalmente no sistema nervoso central (SNC) e está ligado ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, e os receptores canabinóides tipo 2 (CB2), que são encontrados principalmente em células imunes e hematopoiéticas, e pode ser expresso em células neurais (BELGO et al., 2021). Podendo estar associado a regulação de citocinas resultante de células imunitárias e de migração das mesmas, suavizando inflamações e alguns tipos de dor (MEDEIROS et al., 2020).

Estes são receptores metabotrópicos clássicos, acoplados à proteína G presente na membrana celular, que quando ativada tem a função de inibir a enzima adenilato ciclase, o que leva a diminuição dos níveis de AMP cíclico e a inibição de cálcio no terminal pré-sináptico (PEDRAZZI; 2018). Quando ativados, os receptores CB1 causa o bloqueio da liberação de neurotransmissores, como glutamato e o ácido GABA (MATOS et al., 2020).

O receptor CB1 está ligado a neurônios inibitórios de GABA e neurônios excitatórios glutamatérgicos, os dois estão localizados na membrana pré-sináptica destas células. Apesar do receptor CB2 serem encontrados principalmente no sistema nervoso periférico, os mesmos foram encontrados na micróglia, astrócitos e

certos subgrupos neuronais do sistema nervoso central em condições fisiológicas normais (PEREIRA et al., 2021).

Após a descoberta dos receptores canabinóides, o mecanismo dos canabinóides começou a ser identificado, esclarecendo também os homólogos endógenos, que são os endocanabinóides. Os endocanabinóides de maior importância são a anandamida e o 2-AG. Eles são sintetizados e liberados respondendo estímulos fisiológicos ou patológicos, em seguida eles se ligam aos receptores CB1 e CB2, os ativando e causando efeitos biológicos em vários tecidos. Tanto os endocanabinóides, quanto os canabinóides exercem função farmacológica sobre o SNC, principalmente através do SEC (CARVALHO et al., 2017).

No cérebro, o sistema endocanabinóide age modulando as sinapses, tanto excitatória quanto inibitória por meio da liberação da anandamida e do 2-AG, que irão atuar como mensageiros retrógrados, tendo sua liberação pelo neurônio pós-sináptico ativando os receptores CB1 nos neurônios pré-sinápticos, onde irá ocorrer a diminuição da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica (SCHONHOFEN; 2018).

Os endocanabinóides terão sua produção pelas enzimas fosfolipases D e C a partir dos fosfolípidios de membrana, da membrana pós-sináptica, que terão seu estímulo pelo influxo de  $Ca^{2+}$  da estimulação pré-sináptica. Eles serão excretados na fenda sináptica, atuando nos receptores CB1, onde inibirá a liberação dos neurotransmissores glutamato e GABA, primordialmente, pela cascata de ativação da proteína G que inibe os canais de cálcio dependendo da voltagem e canais de potássio, que irá agir diminuindo a expressão gênica de neurotransmissores (CURY; SILVA; NASCIMENTO; 2020).

### **3.5 Epilepsia**

A epilepsia é uma doença neurológica que afeta pessoas de qualquer faixa etária, e atinge cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo 1% da população mundial, o que a torna uma das doenças neurológicas mais comuns (BASÍLIO; FERREIRA; 2019). Esta doença pode acometer qualquer pessoa, independente de raça, sexo ou condições socioeconômicas, porém seu maior acometimento é em crianças e idosos (COSTA et al., 2022).

A epilepsia tem como característica o excesso de atividade neuronal e hipersincrônica, que consiste em uma alteração comportamental temporária causada pelo disparo sincronizado, desordenado e rítmico de vários neurônios (PEREIRA et al., 2021). As crises epiléticas são identificadas por serem espontâneas e recorrentes e que podem causar convulsões ou não, entretanto o diagnóstico da epilepsia requer o aparecimento de pelo menos duas crises epiléticas não provocadas em um período de mais de 24h ou a ocorrência de pelo menos uma crise não provocada e uma alta probabilidade de ocorrência de crises (HAMPEL et al., 2019)

O excesso de ativação dos neurônios é resultado de uma falha crônica ou aguda dos mecanismos fisiológicos que tem por finalidade ajustar o fluxo de estímulo sináptico (GOUVEIA et al., 2021). Este fluxo precisa que os neurônios excitatórios e inibitórios se conectem e que cada sinapse tenha o mecanismo de autorregulação, pois quando estão em condições anormais provoca uma desordem excitatória pela falta de contrabalanceamento sustentado pelos neurônios inibitórios. Os circuitos neuronais utilizam as vias excitatórias e inibitórias para se conectarem entre si, entretanto, falhas no balanço recíproco entre as atividades dos neurônios excitatórios, principalmente glutaminérgicos, e as atividades dos neurônios inibitórios, principalmente GABAérgicos, acontecem em circuitos do córtex cerebral (MATOS et al., 2017).

As crises epiléticas podem causar prejuízos cognitivos, motores, psicológicos e sociais, e estes fatores tem o poder de influenciar no processo de saúde e doença do indivíduo, podendo ser o causador de novos distúrbios (COSTA; BRANDÃO; MARINHO; 2020). O preconceito em relação a epilepsia dificulta e as vezes impede uma correta adaptação do indivíduo a sua condição de vida, podendo gerar isolamento social, distúrbio comportamental e como consequência uma baixa autoestima. Assim como informações errôneas que acompanham a epilepsia pode acarretar em ansiedade e comportamentos inadequados nos indivíduos. Além dos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados para controlar as crises (TEIXEIRA; SILVA; 2020).

Existem vários fatores que podem causar uma crise epilética e dentre eles os mais comuns são infecção, inflamação, genética e problemas traumáticos, desta forma, cada tratamento é definido de acordo com o tipo de crise (SANTOS; 2021). Sendo manifestada através de contrações musculares, perda de consciência e

convulsão, estas crises podem ser identificadas como parciais, que acomete apenas um dos hemisférios cerebrais, e crises generalizadas, onde os dois hemisférios cerebrais são afetados (BASÍLIO; FERREIRA; 2019).

As crises podem ter manifestações clínicas diferentes, depende do nível de consciência do paciente e do comprometimento do hemisfério afetado (SANTOS et al., 2021). As crises parciais variam em cada paciente e depende da parte do córtex que é interrompida no início da crise, estando também associada a alteração de consciência no início da crise ou na medida que a mesma progride. As convulsões generalizadas começam com uma perda repentina de consciência, os músculos ficam rígidos e o indivíduo pode parecer cianótico nesta fase, em média de 1 minuto depois os músculos começam a contrair por mais 1 ou 2 minutos (CARVALHO et al., 2022).

Apesar de ser uma doença que não tem cura, as crises precisam ser controladas, pois elas podem afetar seriamente a qualidade de vida dos portadores, além de os expor a acidentes como afogamento, queimaduras e fraturas (GOUVEIA et al., 2021). O tratamento da epilepsia é feito com antiepilépticos que são prescritos de acordo com cada diagnóstico. Estes fármacos tem a função de diminuir a frequência das crises convulsivas, entretanto em média de 30% dos pacientes que fazem seu uso não obtém um resultado eficaz, caracterizando epilepsia refratária, que é definida pela falta de controle das crises com o uso de, no mínimo 2 ou 3 fármacos antiepilépticos (SANTOS et al., 2021).

Neste contexto o canabidiol vem ganhando força, já que dispõe de um mecanismo de ação distinto dos fármacos anticonvulsivantes tradicionais e demonstra possuir efeitos colaterais bem tolerados pelos pacientes. Estudos clínicos mostram que o CBD possui efeitos positivos contra crises convulsivas, demonstrando também eficácia nas crises epiléticas refratárias ao tratamento convencional, onde tem demonstrado na maioria dos pacientes estudados, uma melhora completa ou parcial destas crises (COSTA; BRANDÃO; MARINHO; 2020).

### **3.6 Uso no Brasil e dispensação farmacêutica**

No Brasil o uso da *Cannabis* é proibido para fins recreativos, porém, se é permitido fazer a utilização da mesma apenas para fins medicinais, quando não tinha mais opções terapêuticas. Até pouco tempo, para fazer a utilização se fazia

necessário a autorização da ANVISA, que exige apresentação de laudo médico, prescrição carimbada pelo médico e uma justificativa para a utilização do fármaco a base de CBD (BASÍLIO; FERREIRA; 2019).

Em 2016, com a alta procura pela autorização do medicamento a ANVISA publicou a RDC nº 66, de 18 de março de 2016, onde faz a atualização da lista de substâncias de controle especial, da portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e autoriza a prescrição e importação de medicamentos com THC. Em 2019 a ANVISA aprova a RDC 325, de 3 de dezembro de 2019, onde atualiza a lista de substâncias sob controle especial da portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, autorizando a venda de medicamentos à base de Cannabis em território Nacional (SANTOS; 2021).

No ano de 2019 a ANVISA aprova a RDC de nº 327, de 09 de dezembro de 2019 que “dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais, e dá outras providências”. (ANVISA; 2019). Nesta RDC é estabelecido que a dispensação dos medicamentos à base da *Cannabis* é de responsabilidade do profissional farmacêutico, mediante a apresentação da notificação de receita específica (PEREIRA et al., 2021).

No ato da dispensação o farmacêutico tem também o dever de orientar ao paciente e tirar dúvidas que possam surgir com relação a efeitos adversos e interações medicamentosas. Podendo também fazer um acompanhamento no decorrer do tratamento deste paciente, onde irá supervisionar se o paciente terá algum tipo de reação ao medicamento. Sendo identificado algum tipo de reação grave, o farmacêutico poderá entrar em contato com o prescritor para que possa ser reavaliada a forma de uso, dosagem ou até mesmo a troca do medicamento (SANTOS; 2021).

### **3.7 Efeitos adversos e interações medicamentosas**

As interações medicamentosas são fatores cruciais a serem levados em conta na hora da prescrição, embora raramente pode ser um grande risco para impedir totalmente ou parcialmente o tratamento com algum fármaco, essas interações podem ter efeitos leves ou graves afetando a saúde e bem-estar do paciente.



Determinadas interações podem ser analisadas quando se estuda suas propriedades, seja de forma coletiva ou de maneira individualizada (BASÍLIO; FERREIRA; 2019).

A substância do canabidiol tem potencial de apresentar interações com fármacos que são metabolizados pelo fígado, particularmente pela via citocromo P450. Os principais fármacos que tem interação com o CBD são o clobazam, topiramato rufinamida, desmetilclobazam, zonisamida, valproato, indutores de CYP3A4 e CYP2C19 (carbamazepina, fenitoína, rifampicina). Sendo assim recomenda-se o acompanhamento plasmático periódico dos fármacos antiepiléticos administrados simultaneamente com este medicamento, observando se estão dentro de níveis terapêuticos aceitáveis. O uso conjunto de produtos a base de Cannabis com outros depressores do SNC ou junto de bebidas alcoólicas permite potencializar o risco de sedação e sonolência (PRATI; 2021).

Dentre as interações medicamentosas do CBD, a mais relevante foi sua interação com o clobazam, pois através da inibição enzimática (CYP2C19) acontece o aumento das concentrações plasmáticas do metabólito anticonvulsivante N-desmetilclobazam, levando a um aumento na eficácia anticonvulsivante ou uma toxicidade através da combinação de fármacos. Entretanto, não existem restrições absolutas em relação a associação do CBD com outros medicamentos, pois até então não foi identificado toxicidade ou perda de efeito com o uso conjunto (ANDERSON et al, 2019).

Em relação aos efeitos adversos, eles são considerados baixos e reversíveis, e normalmente são eles alterações comportamentais, insônia, diarreia, fadiga e sonolência, perda de apetite e febre, que em sua maioria são reações passageiras. Portanto, mais pesquisas vêm sendo feitas in vivo e in vitro para elucidar sua ação no organismo humano, gerando assim uma maior segurança na sua administração (BELGO et al., 2021).

#### 4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Para este trabalho foram realizadas entre os meses de setembro e novembro de 2022, através de pesquisas com artigos publicados sobre a utilização terapêutica da *Cannabis sativa* para o tratamento da epilepsia. Os artigos encontrados nas bases de dados *Scientific Eletronic Library online* (SCIELO), Publisher Medline (PUBMED) e Google acadêmico. Os termos utilizados para nortear a pesquisa foram canabidiol, epilepsia, mecanismo do CBD, endocanabinóides, *cannabis sativa* e epilepsia refratária.

Os critérios de inclusão foram artigos de revisão de literatura, buscando abordar dados e evidências que discorram sobre o tratamento da epilepsia com canabidiol, problemáticas enfrentadas pelos portadores, mecanismo do CBD, caso o trabalho trouxesse boas contribuições para a discussão do tema. O estudo foi conduzido entre setembro e novembro de 2022, e os artigos escolhidos foram os publicados no período entre 2016 e 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol. E os critérios para exclusão foram artigos duplicados e que não estavam relacionados aos objetivos do presente estudo.

#### 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista que existem muitas evidências que mostram os benefícios do canabidiol no tratamento da epilepsia, para os resultados e discussões foram selecionados 10 artigos (tabela 2) que apresentam efeitos adversos, interações medicamentosas e redução de crises com o uso do canabidiol em pacientes com epilepsias de difícil controle.

**Tabela 2-** Artigos escolhidos para os resultados e discussões.

Autor e ano	Título	Objetivos	Resultados encontrados
-------------	--------	-----------	------------------------

<p>PEREIRA et al (2018)</p>	<p>Efeitos do canabidiol na frequência das crises epiléticas: uma revisão sistemática</p>	<p>Determinar a segurança e eficácia do CBD na redução da frequência de crises epiléticas quando utilizado em monoterapia ou tratamento complementar em portadores de epilepsia de difícil controle.</p>	<p>Os estudos mostram diminuição na frequência das crises com o uso do CBD, com percentual variando entre 43,9% até mais de 90%, comparado à frequência anterior. Sendo relatados melhora de cognição e comportamento. Boa tolerabilidade e efeitos colaterais compatíveis com às drogas antiepiléticas.</p>
<p>SANTOS; SCHERF; MENDES (2019)</p>	<p>Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática</p>	<p>Estudar a eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões epiléticas e demais doenças do sistema nervoso central.</p>	<p>Esta metanálise apresenta pesquisas que apontam o efeito neuroprotetor do canabidiol e eficácia do medicamento Sativex (98% CBD). Foi percebida uma melhora significativa na frequência e intensidade das convulsões na epilepsia, entretanto, necessita de um melhor esclarecimento quanto a segurança do seu uso a longo prazo, interação farmacológica com outros canabinóides e propriedades farmacocinéticas. Os efeitos adversos relatados foram em sua maioria</p>

			sonolência, fadiga, diarreia e perda de peso.
DEVINSKY et al (2017)	Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet	Mostrar que o canabidiol resultou em uma redução maior na frequência de convulsões do que o placebo, entre crianças e jovens adultos com síndrome de Dravet resistente a medicamentos.	Este ensaio clínico duplo-cego, foi feito com crianças e jovens de até 18 anos e mostra que 43% do grupo que fez uso do canabidiol e 27% do grupo que fez uso do placebo tiveram uma diminuição de 50% na frequência das crises convulsivas, mas não houve redução significativa nas crises não convulsivas. Os efeitos adversos observados foram diarreia, vômito, fadiga, sonolência e pirexia e resultados fora do normal nos testes de função hepática.
THIELE et al (2018)	Canabidiol em pacientes com convulsões associadas a síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): Um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Avaliar a eficácia e segurança do canabidiol como terapia adicional para convulsões em pacientes com Lennox-Gastaut resistente ao tratamento.	Neste ensaio duplo-cego randomizado foi identificado uma diminuição mensal em média de 43,9% nas crises convulsivas no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo, mostrando-se eficaz em convulsões associadas a síndrome de Lennox-Gastaut. Os eventos adversos observados com mais frequência foram diminuição de apetite,

			vômito, diarreia, sonolência e pirexia.
JUNIOR; FARIAS (2021)	A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da epilepsia: uma revisão sistemática	Entender a eficácia farmacológica dos derivados canabinóides nas síndromes epiléticas refratárias e demonstrar sua potencialidade clínica.	Nesta revisão sistemática mostra estudos que comprovam a eficácia do canabidiol nas crises epiléticas em pacientes com epilepsias de difícil controle. Os resultados apresentam a diminuição na frequência das crises e a melhora na qualidade de vida dos pacientes, como melhora na cognição, nos hábitos alimentares e convivência com a família.
SZARFLARSKI et al (2018)	O canabidiol melhora a frequência e a gravidade das convulsões e reduz os eventos adversos em um estudo prospectivo complementar aberto	Avaliar a segurança e eficácia do espidiolex®(CBD) em crianças e adultos com epilepsia resistente ao tratamento.	Os resultados deste estudo foi uma diminuição de 63,6% na frequência e uma melhora de 50-60% na gravidade destas crises convulsivas. Também foi observado de acordo com o perfil de efeitos adversos uma diminuição significativa nos efeitos adversos dos medicamentos anticonvulsivantes quando associados ao CBD.
BELGO et al	Canabidiol e epilepsia- o uso do canabidiol para tratamento de	Analisar o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária	Neste estudo foi identificado que o canabidiol é capaz de reduzir significativamente

(2021)	crises epilépticas	comparando aos tratamentos com drogas antiepilépticas.	as crises convulsivas em epilepsias de difícil controle, evitando danos cerebrais que podem ser irreversíveis e inibindo os efeitos retrógrados no desenvolvimento de crianças e adolescentes.
CARVALHO et al (2017)	Canabinóides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol	Um apanhado sobre os medicamentos baseados na Cannabis disponível para uso clínico e o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia	No presente trabalho é observado o efeito anticonvulsivante do CBD em pacientes que sofriam de crises generalizadas pelo menos uma vez por semana. Dos 15 pacientes acompanhados, apenas 1 não apresentou nenhuma melhora. Também houve um apanhado sobre os produtos derivados da Cannabis, que se mostra controverso pela divergência na proporção do CBD e THC em suas doses e seu perfil de segurança.
COSTA et al (2022)	CBD de espectro completo ou purificado: qual o melhor tratamento para epilepsia?	Observar diferenças entre os efeitos do extrato de Cannabis de espectro completo e do CBD isolado em pacientes com	Neste estudo foi mostrado que o CBD isolado ou espectro completo são boas opções de tratamento para epilepsias refratárias, mostrando também sua eficácia em oferecer melhor

		epilepsia.	qualidade de vida ao paciente e amenizar o quadro clínico do mesmo. Os efeitos adversos observados foram diarreia e perda de apetite.
CARVALHO et al (2021)	Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil	realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na redução da frequência de crises epilépticas, na qualidade e no aumento da expectativa de vida em crianças	Nesta revisão sistemática foram apresentados 7 estudos com crianças e jovens adultos. Foi evidenciado que o uso do CBD é de grande vantagem terapêutica, principalmente quando associado ao THC em relação a redução das crises epilépticas. Nos estudos observados foram identificados uma diminuição de mais de 50% nas crises.

**Fonte:** Autoria própria

De acordo com Pereira e colaboradores (2018), todos os estudos apresentados nesta revisão sistemática resultaram em uma diminuição de em média 50% na frequência das crises com o uso do CBD. Todos os participantes destes estudos são portadores de epilepsias graves e de difícil controle, que já fizeram o uso de outras drogas antiepilépticas e não obtiveram um resultado positivo em suas crises. Dentre os 315 pacientes que fizeram acompanhamento com o CBD, 9 deles se viram livres de algum tipo de crise e 11 ficaram totalmente livres das crises convulsivas. Também houve relatos de melhora comportamental e cognitiva dos pacientes. Os efeitos adversos apresentados no estudo foram a sonolência, diarreia, diminuição de apetite, alterações no comportamento e aumento nas transaminases, sendo este identificado quando o paciente faz também a utilização do valproato.

Segundo Santos e colaboradores (2019), os estudos desta revisão sistemática obtiveram resultados positivos. Todos os estudos ressaltaram que o canabidiol não possui efeito psicoativo e possui ampla ação farmacológica, mostrando que o canabidiol tem ação anticonvulsivante no tratamento da epilepsia, corroborando com Junior e Farias (2021) que mostrou que houveram mudanças positivas na qualidade de vida dos pacientes, como uma melhor cognição, convivência com os familiares e hábitos alimentares. Porém, na maioria dos estudos foi ressaltada a necessidade de elucidação quanto ao mecanismo de ação do canabidiol, sua farmacocinética e interações medicamentosas com outros canabinóides, a fim de esclarecer a segurança de sua utilização em longo prazo.

O estudo apresentado por Devinsky e colaboradores (2017), foi feito com pacientes portadores da síndrome de Dravet apresentou uma redução média de 50% na frequência de crises convulsivas, apesar de não obter redução em relação as crises não convulsivas. Efeitos adversos foram relatados em 93% dos pacientes do grupo canabidiol, sendo 84% deles efeitos leves como diarreia, vomito, fadiga, febre, infecção do trato respiratório e sonolência. Níveis acima do normal de transaminases foi identificado em 12 pacientes e todos eles estavam fazendo uso de valproato, sugerindo que o canabidiol pode potencializar uma alteração por indução do ácido valpróico nos níveis transaminases, mas com o uso contínuo do canabidiol os valores das enzimas voltaram ao normal, levando a hipótese de que um estresse metabólico transitório no fígado pode ser responsável. Corroborando com Devinsky et al, na revisão de Carvalho e colaboradores (2021) também foi identificado dentre efeitos adversos o aumento das transaminases no uso do CBD combinado com valproato.

O experimento de Thiele e colaboradores (2018), foi com pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e mostrou uma expressa redução na quantidade de crises no mês. Os efeitos adversos observados foram sonolência, diarreia, irritabilidade, vomito, pirexia, alterações comportamentais, perda de apetite, cansaço, hepatotoxicidade, sudorese, confusão mental e agitação. Também foi percebido que a reações adversas mais expressivas foram em pacientes que faziam o uso do clobazam. Pereira et al (2018) também argumentou que o canabidiol por ser um inibidor do citocromo P450 e (CYP2C19), que é responsável por metabolizar o clobazam, tem a capacidade de potencializar o efeito do mesmo ou ser tóxico ao paciente.



De acordo com Szarflarski et al (2018), o presente estudo além de mostrar uma diminuição significativa das crises convulsivas também indica uma melhora em relação aos efeitos adversos gerados por outras drogas antiepilépticas. Com o uso do CBD houve diminuição nas dosagens de outros medicamentos antiepilépticos (como do ácido valpróico e clobazam) levando a hipótese de que seja esse o motivo da diminuição das reações adversas. Assim como Belgo e colaboradores (2021) em seu trabalho mostra estudos que apontam uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, na interação social, fadiga, comportamentos e dimensões físicas.

Carvalho et al (2017) mostra em seu trabalho que os produtos derivados da *Cannabis*, ressaltando o CBD e THC juntos, tem uma boa eficácia em nas crises convulsivas, entretanto, as informações em relação a sua segurança e sobre qual dose desses canabinóides precisam ser utilizadas para obter o efeito farmacológico desejado, ainda precisam de um maior esclarecimento. Já Costa e colaboradores (2022) descreveram em seu estudo que tanto o uso do CBD com o THC quanto o uso do CBD isolado são de grande ação terapêutica, ainda que no resultado dos estudos acompanhados houve uma maior eficácia no óleo de espectro completo, os dois produtos mostraram uma boa tolerabilidade e apresentou poucos efeitos adversos, onde os sintomas gastrointestinais foram os mais observados.

De uma forma geral, os resultados apresentados mostraram a importância do uso do CBD em pacientes portadores de epilepsia, pois em todos os estudos houveram melhoras significativas nas convulsões e na qualidade de vida dos pacientes, ainda que em praticamente todos os trabalhos relataram a necessidade de novas pesquisas para elucidar a segurança a longo prazo do seu uso.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do trabalho exposto podemos entender que o CBD dispõe de uma ação farmacológica relevante, atuando no sistema nervoso central, tendo em vista que a sua principal ação é conter as instabilidades e crises convulsivas ele tem causado grandes impactos clínicos e sociais em indivíduos portadores de epilepsia refratária, tendo potencial de diminuir os males originados pelas crises e diminuindo os eventos adversos dos fármacos comumente utilizados.

Dentre os estudos analisados foi mostrado uma média de 50% na redução das crises de pacientes que apresentaram epilepsias graves e de difícil controle. Entretanto, foi ressaltada a carência de estudos sobre os efeitos da utilização destes produtos a longo prazo, necessitando também de uma melhor compreensão de seu mecanismo de ação.

Ainda que sua ação farmacológica seja comprovada em vários estudos, se faz necessário que pacientes que fazem a utilização do CBD sejam acompanhados, para que as peculiaridades farmacológicas e impactos positivos do mesmo sejam certificados e validados por estudos de proporções maiores, atingindo assim um apuramento maior de pacientes. Desta maneira, o acesso aos produtos derivados da *cannabis*, com ênfase no CBD, poderão ter acesso menos restrito, resultando em uma diminuição no custo do tratamento.

## REFERÊNCIAS

ANDERSON, Lyndsey L. et al. Canabidiol e clobazam coadministrados: Evidência pré-clínica para interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. **Epilepsia**, v. 60, n. 11, pág. 2224-2234, 2019. Acesso em 13/11/2022.

BASILIO, Pamela; FERREIRA, Rita. A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde Uni Toledo**, Araçatuba, SP, v. 3, n. 2, p. 86-96, dez. 2019. Acesso em 03 out. 2022.

BELGO, B. L. da S.; SOUSA, P. T. L. de; SILVA, G. A. S. B. da; GUIMARÃES, V. L.; MILANI, D. R. da C. Canabidiol e epilepsia - o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas / Cannabidiol and epilepsy - the use of cannabidiol for the treatment of epileptic seizures. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 32667–32683, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n3-811. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/27357>. Acesso em: 9 sep. 2022.

Canabidiol, BULA <https://www.pratidonaduzzi.com.br/produtos/produtos-canabidiol> Toledo/PR. PRATI DONADUZZI LTDA.

COSTA, L. L. de O.; BRANDÃO, E. C.; MARINHO SEGUNDO, L. M. de B. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. **Revista de Medicina**, [S. l.], v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412>. Acesso em: 6 set. 2022.

COSTA, P. A.; RIBEIRO DE NOVAIS JÚNIOR, L. .; MENDES DA SILVA, L. .; MARIANO DE BITENCOURT, R. CBD de espectro completo ou purificado: qual o melhor tratamento para epilepsia?. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 30, p. 1–24, 2022. DOI: 10.34024/rnc.2022.v30.12864. Disponível em:

<https://www.periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12864>.

Acesso em: 27 out. 2022.

CURY, Rafael de Moraes; SILVA, Elton Gomes da; NASCIMENTO, Francisney Pinto. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da canabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, [S.l.], p. 148-170, abr. 2020. ISSN 2359-232X. Disponível em: <<https://periodicos.itp.ifsp.edu.br/index.php/IC/article/view/1733>>. Acesso em: 06 nov. 2022.

DE CARVALHO, C. R.; FRANCO, P. L. C.; EIDT, I.; HOELLER, A. A.; WALZ, R. CANABINOIDES E EPILEPSIA: POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 54–63, 2017. DOI: 10.14295/vittalle.v29i1.6292. Disponível em: <https://seer.furg.br/vittalle/article/view/6292>. Acesso em: 8 set. 2022.

DE CARVALHO, Lucas Azevedo Nogueira et al. Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil Systematic review on the effects of canabidiol in infantile epilepsy. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 63347-63361, 2021. Acesso em 14 set. 2022.

DEVINSKY, Orrin et al. Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 21, pág. 2011-2020, 2017. Acesso em 10/11/2022.

DO NASCIMENTO, E. S.; YAMAGUCHI, G. da S.; RODRIGUES, G. V.; MELO, V. S. de; ALMEIDA, L. M. O USO DA CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista Ensino, Saúde e Biotecnologia da Amazônia**, [S. l.], v. 2, n. esp., p. 95–99, 2020. Disponível em: [//periodicos.ufam.edu.br/index.php/resbam/article/view/6590](https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/resbam/article/view/6590). Acesso em: 20 set. 2022.

DOS SANTOS, Ana Carolina Guimarães Costa; DA CUNHA GANDARA, Natasha Soares; MOSER, Jacqueline Coimbra Gonçalves. Eficácia do uso de Canabidiol em

pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento: uma revisão sistemática. **Programa de Iniciação Científica-PIC/UniCEUB-Relatórios de Pesquisa**, 2020. Acesso em 22/09/2022

GARCIA, T. R.; CRUZ, M. C. A. .; SILVA, G. de O. A.; CARDOSO, E. F. .; ARRUDA, J. T. Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 9, p. e420997267, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.7267. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7267>. Acesso em: 5 set. 2022.

GOUVEIA, Lucas Dantas Gomes et al. Uso e eficácia de cannabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5209-5220, 2021. Acesso em 20/10/2021.

HAMPEL, Kevin G. et al. Desafios diagnósticos em epilepsia. **Rev Neurol**, v. 68, n. 6, p. 255-263, 2019. Acesso em 27 de out. 2022.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química nova**, v. 29, p. 318-325, 2006.

JESUS DOS SANTOS, E..; SANTANA SOUZA<sup>2</sup>, F. .; BISPO DOS SANTOS, L. .; GUIMARAES, J.; RODRIGUES RIBEIRO, D. . POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA PERSPECTIVA DE LEGALIZAÇÃO. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - SERGIPE**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 46–57, 2021. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/10117>. Acesso em: 26 set. 2022.

JÚNIOR, Walterley de Souza Paiva; FARIAS, Márcio Ribeiro. A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da Epilepsia: uma revisão sistemática The therapeutic

efficacy of Cannabis in the treatment of Epilepsy: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 70956-70963, 2021.

LAGE, Tales et al. EFICÁCIA DO CANABIDIOL NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM EPILEPSIA. 2022. Acesso em 22/09/2022.

MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Acesso em: 12 set. 2022.

MEDEIROS, F. C.; SOARES, P. B.; JESUS, R. A. de; TEIXEIRA, D. G.; ALEXANDRE, M. M.; SABEC, G. Z. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia / Medicinal use of Cannabis sativa (Cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 41510–41523, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-623. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/12347>. Acesso em: 26 sep. 2022.

OLIVEIRA, Kauanna Lamartine Brasil. Cannabis sativa: potencial terapêutico. 2016. Acesso em 04/10/2022.

PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro. **Mecanismos envolvidos no perfil antipsicótico do canabidiol**. 2018. Tese (Doutorado em Neurologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018. doi:10.11606/T.17.2019.tde-30042019-163956. Acesso em: 2022-10-11.

PEREIRA, P. G. .; PUGLIESE, F. S. .; SILVA, M. S. da .; ANDRADE, L. G. de .; RINALDI NETO, S. . O USO DO CANABIDIOL EM PACIENTE COM EPILEPSIA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 424–433, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i9.2225. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2225>. Acesso em: 20 set. 2022.

SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Jackelyne Roberta; MENDES, Rafael de Carvalho. Efficacy of cannabidiol in the treatment of convulsions and diseases of the central nervous system: systematic review. **Acta Brasiliensis**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 30-34, jan. 2019. ISSN 2526-4338. Available at: <<http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra/index.php/actabra/article/view/131>>. Date accessed: 12 sep. 2022.

SCHONHOFEN, Patrícia. Avaliação de possível efeito adverso do canabidiol e derivados sintéticos durante e após o desenvolvimento neuronal: envolvimento do sistema endocanabinoide. 2018.

SEIBEL, Dionei Ricardo; LIMBERGER, Jane Beatriz. Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epilépticas resistentes a terapia convencional. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 18, n. 2, p. 363-380, 2017. Acesso em 04/10/2022.

Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav.* 2018;87:131-136. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.020

SOUSA, Larissa Monteiro; BAIÃO, Maria Karulyna Vieira. Maconha Medicinal (Cannabis sativa): usos e perspectivas clínicas. 2021. Acesso em 05/10/2022.

SOUZA, Yago Pereira de. Sínteses e aplicações recentes do  $\Delta$  9-tetraidrocanabinol (THC) e seus derivados em química medicinal. **São João del-Rei: Universidade Federal de São João del-Rei**, 2017. Acesso em 29/10/2022.

TEIXEIRA, Mariana Marques; DA SILVA, Chrystianne Ferreira. Epilepsia e depressão: fatores neuropsicológicos e sociais. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19801-19810, 2020.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3

VIEGAS JR, Claudio; FRANCO, Graziella dos Reis Rosa. A contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, 2017. Acesso em 27 set. 2022.