



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA - FACENE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

KLESSIA VITÓRIA TAVARES DE LIMA

**UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DA *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DE
EPILEPSIA**

JOÃO PESSOA

2022

KLESSIA VITÓRIA TAVARES DE LIMA

**UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DA *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DE
EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE, como exigência parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof^ª Deysiane de Oliveira Brandão.

João Pessoa

2022

L711u

Lima, Klessia Vitória Tavares de
Utilização de derivados de cannabis sátiva no
tratamento de epilepsia / Klessia Vitória Tavares de Lima. –
João Pessoa, 2022.
35f.; il.

Orientadora: Profª. Drª. Deysiane Oliveira Brandão.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

• Convulsão. 2. Maconha. 3. Tratamento com Canabidiol. 5.
CBD. I. Título

CDU: 159.9

KLESSIA VITÓRIA TAVARES DE LIMA

**UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DA *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DE
EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado pela aluna KLESSIA VITÓRIA TAVARES DE LIMA, do Curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em _____ de _____ de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Deysiane de Oliveira Brandão.
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Prof^a. Dra. Maria Denise de Leite Ferreira.
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Prof^a. Dr. Fernando José de Lima Ramos Júnior.
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

RESUMO

A *Cannabis Sativa* vem sendo utilizada por milhares de anos para diversas finalidades, tanto para uso recreativo quanto para uso medicinal. Ao longo do tempo estudos estão sendo aprimorados, com isso foram descobertos os endocanabinoides que são neurotransmissores encontrados no corpo humano que se ligam a receptores canabinóides. A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por convulsões, isso ocorre devido ao funcionamento anormal das células cerebrais. Estudos comprovam a eficácia do Canabidiol (CBD) no tratamento de epilepsia trazendo uma qualidade de vida adequada para o portador. Esse estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre utilização de derivados da *Cannabis Sativa* no tratamento de epilepsia. A perspectiva é afirmar a eficácia do uso do canabidiol. Trata-se de uma Revisão sistemática da literatura que foi executada nas bases de dados: MEDLINE, LILACS e IBECs. Onde catalogado 107 artigos e selecionados 11 na margem dos últimos 10 anos, onde foram considerados mais relevantes os artigos recentes. Diante dos estudos realizados, é possível entender que o CBD apresenta uma grande significância para o tratamento da epilepsia devido ao controle das crises. Torna-se de fundamental importância uma discussão mais ampla sobre as aplicabilidades terapêuticas da *Cannabis sativa*, de forma a possibilitar maior conhecimento da sociedade acerca das vantagens desta planta na terapêutica das crises epiléticas. Quais as evidências científicas acerca da utilização da *Cannabis Sativa* em pacientes portadores de epilepsia?

Palavras-chaves: Convulsão. Maconha. Tratamento com o canabidiol. CBD.

ABSTRACT

Cannabis Sativa has been used for thousands of years for various purposes, both for recreational use and for medicinal use. Over time, studies are being improved, with this the endocannabinoids were discovered, which are neurotransmitters found in the human body that bind to cannabinoid receptors. Epilepsy is a neurological disease characterized by seizures, this occurs due to the abnormal functioning of brain cells. Studies prove the effectiveness of Cannabidiol (CBD) in the treatment of epilepsy, bringing an adequate quality of life to the patient. This study aims to analyze the scientific evidence on the use of Cannabis Sativa derivatives in the treatment of epilepsy. The perspective is to affirm the effectiveness of the use of cannabidiol. This is a systematic literature review that was performed in the following databases: MEDLINE, LILACS and IBECS. Where 107 articles were cataloged and 11 selected in the margin of the last 10 years, where recent articles were considered more relevant. In view of the studies carried out, it is possible to understand that CBD is of great significance for the treatment of epilepsy due to the control of seizures. A broader discussion on the therapeutic applicability of Cannabis sativa becomes of fundamental importance, in order to enable greater knowledge of society about the advantages of this plant in the treatment of epileptic seizures. What is the scientific evidence about the use of Cannabis Sativa in patients with epilepsy?

Keywords: Convulsion. Marihuana. Treatment with cannabidiol. CBD.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferença entre a planta macho e a planta fêmea, apresentando seus estames e pistilos.....	12
Figura 2 - Estrutura cristalina do canabidiol (CBD).....	13
Figura 3 - Sistema endocanabinóide.....	15
Figura 4 - Análise comparativa das publicações encontradas conforme a análise da base de dados através do gráfico.....	20

LISTA DE SIGLAS

2-AG - 2-araquidonilglicerol

AEA - Anandamida

CBD - Canabidiol

CB1 - Receptor canabinóide tipo 1

CB2 - Receptor canabinóide tipo 2

GABA - Ácido gama-aminobutírico

THC - Tetrahidrocannabinol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 OBJETIVO.....	09
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivo específico.....	10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1 <i>Cannabis Sativa</i> : História.....	11
3.2 Botânica.....	11
3.3 Química dos canabinóides e seus mecanismos de ação.....	12
3.4 Epilepsia.....	15
3.5 Fisiopatologia da epilepsia.....	16
3.6 Principais fármacos utilizados no tratamento da epilepsia	16
3.7 Uso do canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia.....	28
4 METODOLOGIA.....	19
5 RESULTADOS.....	21
6 DISCUSSÃO.....	26
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIA.....	29

1 INTRODUÇÃO

Na China foi registrado pela primeira vez o uso da *Cannabis Sativa* para fins medicinais, aproximadamente 2300 a.C.; A mais antiga farmacopeia do mundo, Pen-ts'Chin, relata que era utilizada para dores reumáticas, problemas intestinais, malária e dores menstruais (FLOTA, 2021).

Já no Brasil foi trazida com a chegada das embarcações portuguesas em 1500, pois parte das embarcações eram feitas com fibras de cânhamo, como também é chamada a *Cannabis Sativa*. Foi introduzida pelos negros escravos em 1549 e logo se disseminou pelos índios brasileiros que passaram a cultivar a planta no país (CARLINI, ARAUJO, 2006).

Mesmo sendo utilizada por milhares de anos para fins recreativos e medicinais a maconha, como é vulgarmente chamado a *Cannabis Sativa*, se tornou algo estigmatizado, por apresentar efeitos alucinógenos e psicoativos. A planta sofreu várias restrições legais, tornando-se a droga ilícita mais consumida no mundo (SOUZA e SILVA, 2018).

Só no início da década de 60, com o avanço da tecnologia, conseguiram estudar e isolar pela primeira vez vários compostos da planta. Foram descobertas 500 substâncias químicas. Dentre elas o Tetra-Hidrocanabinol Δ^9 -THC e Δ^8 -THC (este tendo menor potência psicotrópica) são responsáveis pelos efeitos psíquicos. Porém, foram também encontradas substâncias não-psycoativas, como o Canabidiol (CBD) e Canabinol (CBN). Tal feito foi realizado pelos professores Gaoni e Mechoulam (SAMPAIO *et al.*, 2021).

Observa-se que, por séculos, a maconha tem sido utilizada medicinalmente, porém com o estudo e o isolamento dos compostos pode-se observar e comprovar que o Canabidiol (CBD) possui capacidade terapêutica. Ele atua nos sistemas límbico e paralímbico, regiões que correspondem às emoções, não havendo comprovação de que causa dependência ou efeitos psicoativos (ROBSON, 2016).

Dadas as evidências da existência de um sistema endocanabinoide em humanos e o crescente interesse terapêutico, o CBD passou a ser estudado como uma droga potencial para diversas doenças, com pesquisas sobre o mecanismo de ação completo. Estudos realizados na Alemanha descobriram os efeitos que a maconha exerce sobre os neurônios e na identificação dos receptores canabinoides que eles contêm, dos quais foram encontrados dois receptores: CB1 e CB2. Os

receptores CB1 estão no sistema nervoso central (SNC), em áreas que afetam a função cognitiva, dor, memória de curto prazo, bem como medula espinhal, tecido muscular, entre outros. Receptores CB2 encontrados no sistema periférico estão ligados ao sistema imunológico (SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019).

Nos últimos anos, depois de vários estudos, foi comprovada a eficácia do Canabidiol (CBD) em diversas doenças neurológicas, as quais são responsáveis por afetarem o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico, tal como epilepsia, visto que o CBD tem vários efeitos terapêuticos relevantes, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antiexcitotóxicos, antioxidantes, antipsicóticos e sedativos (BELEM, 2017)

Nessa perspectiva, o trabalho consiste na realização de uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos medicinais do canabidiol no sistema nervoso central frente às doenças neurológicas. Desta forma, torna-se relevante estudos acerca do uso terapêutico do canabidiol em pessoas portadoras dessa patologia. Tal pesquisa contribui para a ampliação da importância da efetividade do mesmo como medicamento, auxiliando no planejamento e acompanhamento terapêutico da epilepsia. Sendo assim, surge o seguinte questionamento: Quais as evidências científicas acerca da utilização da *Cannabis Sativa* em pacientes portadores de epilepsia?

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Investigar, através da literatura, a utilização de derivados da *Cannabis Sativa* no tratamento de epilepsia.

2.2 Objetivos específicos

- Apresentar conceitos sobre a *Cannabis Sativa*, epilepsia e fármacos utilizados;
- Evidenciar e investigar a eficácia do canabidiol no tratamento de epilepsia;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 *Cannabis Sativa*: História.

Em meados dos anos 20, o botânico russo Nikolai Vavilov identificou e catalogou a *cannabis*, que ele considerava uma planta selvagem. Com base nisso, ele sugeriu algumas possíveis origens: na Ásia Central, onde eram utilizadas como fontes de fibras e grãos, datam de cerca de 12.000 anos atrás e posteriormente no Turquestão oriental. No noroeste da China, onde foi descrita na mais antiga farmacopeia do mundo, a Pen-ts'Chin, é relatado o uso terapêutico para dores reumáticas, problemas intestinais, malária e dores menstruais. Lá é dado como um possível local de cultivo precoce, que é direcionado para a produção de fibras e sementes alimentares (FLOTA, 2021).

A introdução da *cannabis* no Brasil não está conectada a um fato social isolado, e sim a várias associações. Foi trazida pelas embarcações, pois parte delas eram feitas com fibras de cânhamo (*cannabis sativa*), e pelos escravos negros, por isso era conhecida como fumo-de-Angola. Foi muito usada e disseminada entre os negros escravos e indígenas, que passaram a plantar no solo brasileiro. Anos depois, com a popularização da maconha, como vulgarmente é chamada a *cannabis sativa* entre intelectuais franceses e médicos ingleses, ela passou a ser considerada nesse meio um ótimo medicamento indicado para muitas doenças (CARLINI, ARAUJO, 2006).

3.2 Botânica

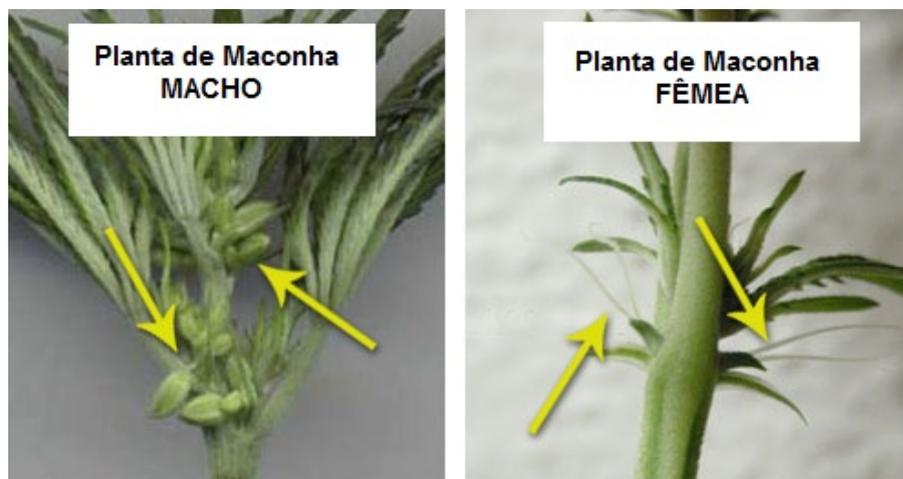
A *cannabis* foi conceituada e catalogada pela primeira vez em 1753, pelo botânico sueco Carolus Linnaeus. Ela é uma planta dicotiledônea angiosperma, comumente dioica, tendo pés masculinos e femininos. Exibe flores nas fêmeas, porém, também pode ser monóica, ostentando flores de ambos os sexos. Os estames (plantas do sexo masculino) são geralmente mais desenvolvidos na altura, porém menos vigorosos do que os pistilos (plantas do sexo feminino). Antes do início da floração o sexo da planta é indistinguível, mas, com o tempo e o progresso

da planta se torna bem evidente (UNODC, 2009; AMADUCCI *et al.*, 2015; GLOSS, 2015).

A planta fêmea abrange maior parcela de substâncias canabinóides que a planta macho. A planta macho manifesta um tempo curto de vida, vindo a falecer logo um pouco depois de dispensar o pólen, ao passo que a planta fêmea só morre após a maturação das sementes. Geralmente as plantas têm de 1 a 3 metros de altura (NETZAHUALCOYOTZI-PIETRA *et al.*, 2009).

Os componentes psicoativos da cannabis se encontram por toda planta. A centralização de THC, que é o princípio ativo da cannabis, varia dependendo da sua localização na planta. As folhas secas, flores ou os talos apresentam um acúmulo de THC entre 1% a 5%, já a resina ou haxixe apresenta entre 5% a 10% de THC e o óleo derivado da retirada da resina apresenta uma alta concentração de THC de 50% ou mais (MOREL *et al.*, 1998; VELASCO, 2003).

Figura 1: Diferença entre a planta macho e a planta fêmea, apresentando seus estames e pistilos



Fonte: <http://www.semente-de-maconha.com/2012/08/floracao-das-plantas-demaconha.html>

3.3 Química dos canabinóides e seus mecanismos de ação

Durante milhares de anos a *cannabis sativa* vem sendo utilizada para vários objetivos. Todavia, apenas recentemente, os estudos foram aprimorados encontrando mais de 500 substâncias químicas contidas nela, das quais 100 foram identificadas como canabinóides. Os quatro canabinóides mais abundantes e

relevantes são: Δ 9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9-THC), o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o Δ 8-tetra-hidrocanabinol (Δ 8-THC) (LEGHISSA; HILDENBRAND; SCHUG, 2018).

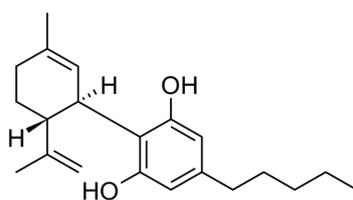
Sabe-se que “canabinoides” é um termo utilizado para um grupo de compostos terpenofenólicos, usados para denominar substâncias que interagem com receptores de mesmo nome. Os canabinoides são formados geralmente por uma estrutura carbonada de 21 átomos, formando três anéis, cicloexano, tetrahidropirano, e um benzeno (ELSOHLY e SLADE, 2005; RADWAN *et al.*, 2015).

O professor Mechoulam, nos anos 60, descobriu que ao separar componentes da *cannabis* obtinha-se o canabidiol (CBD), descobrindo assim, também, a ausência de propriedades psicoativas nele. Já em 1988, Allyn Howlet e William DeBave observaram receptores para CBD em humanos, sendo isso, um avanço para evidência dos endocanabinóides. Também foi visto a presença de moléculas que atuam sobre estes receptores no organismo humano, que mais tarde foram nomeadas de endocanabinoides (SAMPAIO *et al.*, 2021).

O Δ 9-tetraidrocanabinol (Δ 9-THC) é um dos principais componentes encontrados na planta, responsável por efeitos psicoativos. Algumas pesquisas relatam e indicam o uso benéfico do THC na ajuda do aumento do apetite e melhorar quadros de náuseas e vômitos em portadores de câncer (CRIPPA *et al.*, 2005). Porém, estudos em animais evidenciam muitos efeitos colaterais capazes de eliminar células imunitárias e tecidos do corpo que ajudam a combater doenças (NIESINK, VAN LAAR, 2013).

O canabidiol (CBD) é outro componente encontrado na planta que teve bastante relevância nos últimos tempos, vez que os estudos demonstram domínio farmacológico. Nota-se a eficácia na presença de ação analgésica e imunossupressora, diabetes, náuseas no tratamento de quimioterapia, ansiedade, no tratamento da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer. Sendo assim, são muitos os benefícios que a substância fornece (IZZO *et al.*, 2009).

Figura 2: Estrutura cristalina do canabidiol (CBD).



CBD (Cannabidiol)

Fonte: Adaptado de PERUCCA (2017).

Foi apenas na década de 90 que o sistema endocanabinóide foi descoberto, anos depois do isolamento do THC. Em 1988 foi constatado um receptor que era ativado pelo THC, sendo CB1 e CB2 os principais receptores de canabidiol encontrados no corpo humano, um se encontrando no sistema nervoso central e o outro em células do sistema imune e órgãos do tecido periférico, ambos acoplados à proteína G inibitória. Depois da descrição da molécula do receptor, foi descoberto o primeiro endocanabinoide, a anandamida (AEA), que consiste em uma substância endógena capaz de ativar os receptores canabinóides. Nos anos seguintes, outro endocanabinoide veio a ser descoberto, o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (SEIBEL, D. R. *et al.*, 2020).

Os endocanabinóides são mensageiros, transferem e retrocedem as informações dos terminais pós e prés sinápticos, procedendo através dos neurotransmissores, como a acetilcolina, glutamato e GABA que são aminoácidos ou monoaminas como a dopamina e a serotonina. Os endocanabinóides são sintetizados após o influxo de cálcio e liberados na membrana dos neurônios pré-sinápticos, possuindo mecanismos que finalizam suas ações. Eles não são armazenados em vesículas, mas são removidos do seu local de ação através de captação celular por enzimas intracelulares, AEA e 2-AG, responsáveis pela produção e degradação. Sendo assim, chegam à fenda sináptica por meio da difusão e acoplam-se aos receptores CB1, desencadeando uma atenuação no sistema de influxo de cálcio nos terminais axônicos, ensejando uma liberação do neurotransmissor TRPV1 e aumentando a despolarização das membranas pós-sinápticas (DE CARVALHO *et al.*, 2017).

A evidenciação do sistema endocanabinoide teve uma importância fundamental para o fortalecimento da utilização da cannabis para fins terapêuticos, promovendo estudos avançados e a aceitação de semelhantes do THC e outros fármacos que atuam nesse sistema como uma inovadora forma terapêutica a se descobrir (DEVINSKY *et al.*, 2018).

Figura 3: Sistema endocanabinoide.

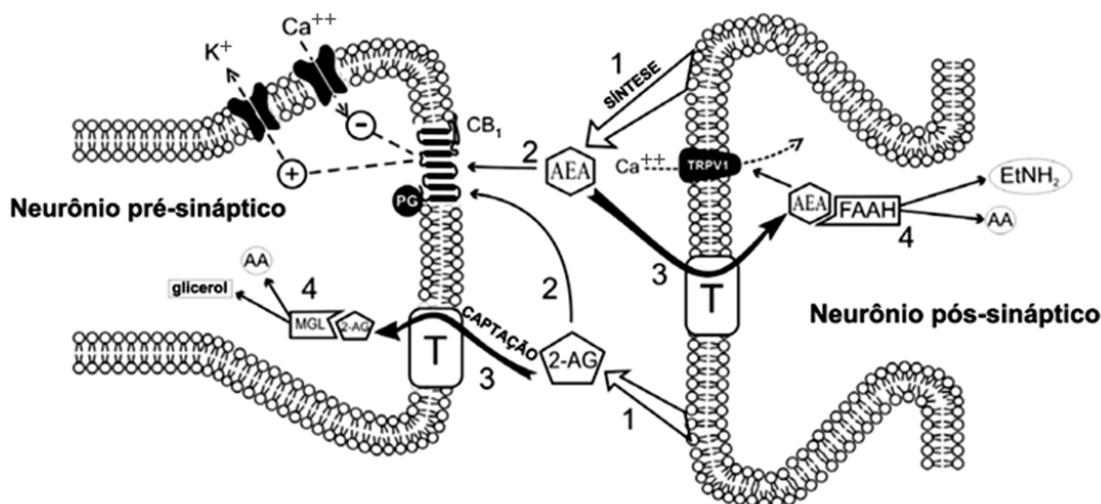


Figura 1 – Representação esquemática da ação endocanabinoide. Os endocanabinoides são sintetizados na e liberados da membrana dos neurônios pós-sinápticos segundo a demanda após o influxo de cálcio (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB₁ e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica pela capturação na pós- e pré-sinapse, respectivamente (3). Uma vez dentro dos neurônios, a anandamida acopla-se ao TRPV1 (com consequências opostas às da ativação do CB₁) e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que a 2-AG é hidrolisada pela MGL (4).

Fonte: Adaptado de SAITO; WOTJAK (2010).

3.4 Epilepsia

O termo epilepsia foi utilizado pela primeira vez por Avicena, no século XI, e se origina da palavra grega *epilambanein*, que significa ser tomado ou possuído, pois os antigos pensavam que uma força de fora que promoveria as crises, ocorrendo então por causa de uma divindade ou de um espírito diabólico. Crises epilépticas são relatadas desde a antiguidade, encontradas em escritas mesopotâmicas, datando de até 4000 a.C. (YACUBIAN, 2012).

A epilepsia é uma doença crônica de desordem neurológica afetada por presença de crises epilépticas frequentes, ocasionando consequências terapêuticas, cognitivas, psicológicas e sociais ao portador dessa doença. Para ser diagnosticado é necessário ter crises recorrentes de epilepsia. Essas crises podem ocorrer por diversas causas ligadas a defeitos das atividades cerebrais (FISHER *et al*, 2017). Define-se como um distúrbio comum, afetando pelo menos 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Já no Brasil existem poucas informações, ocorrendo cerca de 340 mil novos casos por ano (OMS, 2019).

3.5 Fisiopatologia da epilepsia

Apesar de anos de estudo, o mecanismo das crises de epilepsia mantém-se um mistério. O princípio básico é que ocorre um desequilíbrio entre fatores excitatórios e inibitórios. Em repouso, há um grande acúmulo de potássio intracelular e sódio extracelular. Dá-se uma variação nesse equilíbrio com acréscimo de potássio extracelular, ocorrendo uma redução da membrana que auxilia na despolarização das sinapses, fornecendo neurotransmissores e despolarizando neurônios. A transmissão sináptica é crucial para a manutenção do equilíbrio entre inibição e excitação. O glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios, respectivamente. A propagação do GABA pode ocasionar despolarização ao invés de hiperpolarização, na medida em que os gradientes responsáveis pelo fluxo de íons pelos receptores GABA permanecerem alterados (VALOTTA & CABRAL, 2008).

O principal excitador do GABA é o glutamato. Caso ocorra alteração do glutamato e do GABA, pode acontecer uma possível alteração no controle de excitabilidade cortical. O GABA tem uma grande importância para excitação dos neurônios do sistema nervoso central e exerce um papel importante na condição neurológica da epilepsia, localizando-se nos interneurônios de axônio curto e se comunicam com axônios proximais. Dessa forma, quando GABA é afetado, convulsões podem ocorrer (TREIMAN, 2001).

3.6 Principais fármacos utilizados no tratamento da epilepsia

O tratamento farmacológico é estabelecido para reduzir as crises de epilepsia. Tal tratamento é passado de acordo com o tipo específico da crise, sendo elas categorizadas para efeitos farmacológicos e terapêuticos:

- Parcial simples: mantém o portador consciente mas sem controle de seus comportamentos e movimentos. Acontece durante pouco tempo, porém podem ocorrer várias crises ao dia. Nesse tipo de crise parte do cérebro é afetada.
- Parcial complexa: Mantém sintomas parecidos com a parcial simples, porém, durante as crises o paciente aparenta conseguir interagir mas ao terminar a

crise não consegue se lembrar, causando desorientação. Uma parte maior do cérebro é afetada.

- Generalizada ausente: perda total da consciência de forma súbita, normalmente de curta duração. Afeta toda a área do cérebro.
- Generalizada convulsiva: Origina-se de uma descarga elétrica elevada que se perpetua por todo o corpo, tendo como sintoma a contração de todos os músculos, perda da consciência, salivação intensa e, na fase convulsiva, os membros começam a tremer intensamente, acarretando alteração na respiração como a falta de oxigênio. Lentamente a consciência retorna e tal episódio afeta toda a área cerebral. Muitos fármacos podem ser efetivos, de forma que ajudam a diminuir a incidência das crises (BRODIE *et al*; 2018).

Tabela 1: Alguns fármacos utilizados no tratamento das crises epiléticas.

Fármacos	Utilização	Efeitos adversos
Fenobarbital	Inibidor do GABA, anticonvulsivante pioneiro, usado no tratamento de convulsões generalizadas, parciais e tônico-clônicas.	Sonolência, redução de libido, irritabilidade, ataxia, anemia megaloblástica, etc.
Carbamazepina (carbatrol, tegretol, epitrol, equetro)	Modifica a condução dos canais de sódio, utilizado no tratamento de convulsões que acontecem no lobo temporal.	Alteração no comportamento, sonolência, diplopia, aumento da salivação, anemia, alteração na condução cardíaca, ataxia etc.
Ácido Valpróico (Depakene)	Atua como monoterapia ou terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais complexas, ausências ou crises de tipo misto. É liberado no estômago e potencializa o GABA-transaminase.	Náusea, vômito, dor de estômago, diarreia, sonolência, sensação de fraqueza ou tontura, dor de cabeça, tremor, dificuldade de coordenação motora, queda de cabelo, aumento do peso ou hepatite medicamentosa.
Divalproato de Sódio (Depakote)	Utilizado como anticonvulsivante, é liberado de forma mais tardia, já no intestino e isso diminui a chance de	Náuseas, sonolência, tontura, vômitos, astenia, lesões acidentais, dor abdominal, dispnéia e erupção cutânea.

	efeito irritativo gastrointestinal da droga.	
Fenitoína (Dilantin, Phenytek e outros)	Interfere no transporte de sódio através da membrana neuronal. Dessa forma acalma os disparos nervosos em seu cérebro.	Tremor, ataxia, diplopia, anemia, polineuropatia, insônia, hiperplasia gengival, etc.
Topiramato (Topamax, Qudexy XR, Trokendi XR)	É usado como tratamento único ou combinado. Inibe a condução de sódio, aumenta a ação do GABA.	Depressão, náusea, sonolência, alteração cognitiva, náuseas, diarreia, perda de peso, diplopia, etc.

Adaptado pela autora (2021); de AQUINO *et al* (2005); SILVA; CABRAL (2008); COSTA; CORREIA; PARTATA (2012).

3.7 Uso do Canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia

O primeiro registro da cannabis como tratamento para a epilepsia foi na Babilônia entre 718 e 612 a.C., sendo ela utilizada no tratamento das crises convulsivas. Contudo, seu uso foi relatado pelo Dr. William Brook O'Shaughnessy em 1840 no tratado "Sobre as preparações do cânhamo indiano, ou Gunjah", que revela um bom uso do extrato da cannabis para tratamento de espasmos (HUNTSMAN; TANGWAI; SHACKELFORD, 2020).

Estudos clínicos apontam que o CBD expõe um efeito terapêutico nos sistemas não motores, tendo assim um potencial terapêutico para o tratamento da epilepsia. Tal tratamento tem o objetivo de manter a qualidade de vida do paciente, no qual controla as crises com poucos efeitos colaterais, permitindo o desenvolvimento neuromotor (OSBORNE *et al.*, 2019; MCPARTLAND & SMALL, 2020).

Dessa forma, ao ativar o receptor CB1, acoplado à proteína G, no terminal do axônio pré-sináptico, acarreta-se uma hiperpolarização devido à diminuição de canais de cálcio, abstraindo a liberação de alguns neurotransmissores. Ao longo da crise epiléptica, há uma abundância da atividade excitatória, grande parte devido ao glutamato. O efeito do CB1 neste processo acontece devido a um feedback

negativo, diminuindo a excitabilidade neuronal (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, a qual visa proporcionar um resultado significativo acerca do conhecimento a respeito do estudo da utilização de derivados da Cannabis Sativa no tratamento de epilepsia. O método corresponde em uma análise baseada em fundamentos, na qual possibilita a relação de dados da literatura empírica e teórica e a inserção de estudos experimentais associados a estruturação e análise dos resultados na busca de materiais bibliográficos.

Primeiramente, buscou-se estabelecer claramente a população investigada para analisar o maior número possível de publicações a respeito da utilização de derivados da Cannabis Sativa no tratamento de epilepsia. Dessa forma, foi identificada como questão norteadora: “Comprovação da eficácia da Cannabis Sativa no tratamento de epilepsia”.

A pesquisa foi realizada através de três bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS) por meio do Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram empregados termos designados de diversas bases de dados, os quais têm como intuito estender o número de publicações e reduzir obliquidades, foi operacionalizada a partir do aproveitamento de termos identificados no vocabulário na base dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH). Deste modo, foram utilizados os seguintes descritores para a seleção dos artigos: “Maconha”, “Convulsão” e “Tratamento com o canabidiol”, “CBD”.

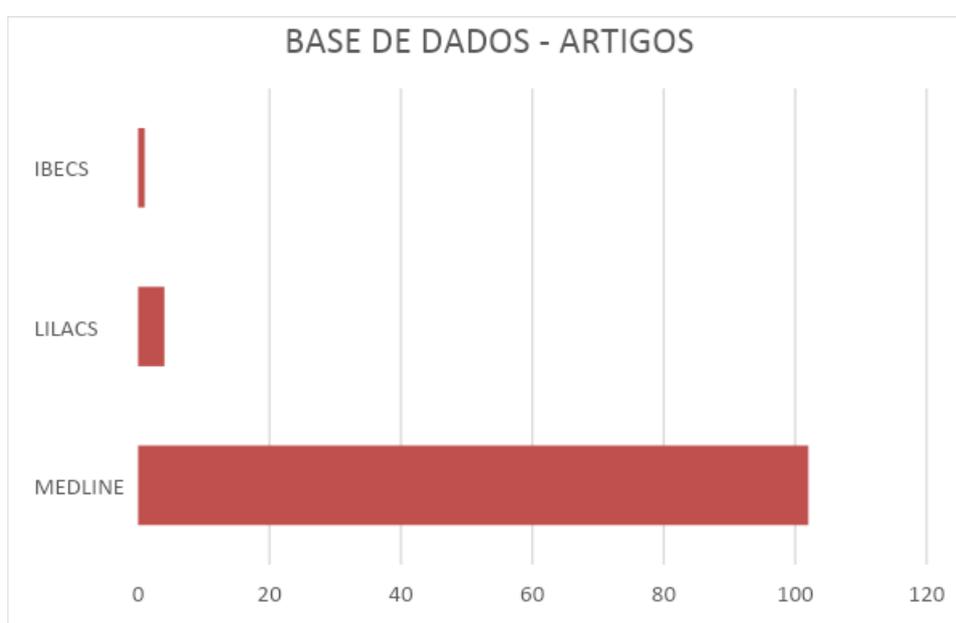
A coleta de dados ocorreu no período de janeiro a fevereiro de 2022. Para escolher a amostra foram empregados os seguintes parâmetros para seleção: artigo com o critério de no máximo 10 anos, texto completo, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram deletadas as publicações como: teses, monografias, trabalhos de conclusão de curso, relatos de experiência, manuais, resenhas, notas prévias e artigos que não interpelam a ideia proposta.

Foi realizado uma análise e síntese dos artigos que compõem o corpo amostral, foi utilizado uma ferramenta construída pelo pesquisador, preenchido para cada artigo, que possibilitou informações como: ano de publicação, título, autor, periódico, tipo de estudo/abordagem, objetivos e resultados principais.

5 RESULTADOS

Foram identificadas 107 publicações e selecionados 11 artigos. A identificação dos resultados e a discussão final foram realizados de maneira descritiva, além de estatística simples por porcentagem, sob a forma de quadros e gráficos (Figura 4).

Figura 4: Análise comparativa das publicações encontradas conforme a análise da base de dados através do gráfico.



Para a definição dos artigos escolhidos cada um deles recebeu um código denominado pela letra A que correlaciona com o artigo, acompanhada de um número natural, dessa forma de acordo com as variáveis selecionadas foi possível obter os seguintes dados conforme apresentado na tabela 2..

Tabela 2: Descrição de estudos selecionados para a revisão sistemática. João Pessoa (PB), 2022.

Cód	ANO	TÍTULO/PERIÓDICO	PAÍS
A1	2020	O uso da canabidiol para o tratamento da epilepsia: uma revisão bibliográfica	Brasil

		(MEDEIROS, 2020)	
A2	2019	O uso do canabidiol para tratamento da epilepsia (MORAES, 2019)	Brasil
A3	2021	Potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma perspectiva de legalização. (JESUS, 2021)	Brasil
A4	2022	The use of Cannabis sativa in the treatment of children with treatment-refractory epilepsy (VIMAR, 2022)	EUA
A5	2020	Tratamento de epilepsia refratária com auxílio de canabidiol (NASCIMENTO, 2020)	Brasil
A6	2021	Canabidiol e epilepsia - o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas (BELGO, 2021)	Brasil
A7	2018	Current Neurology and Neuroscience Reports (GASTON & SZAFLARSKI, 2018).	EUA
A8	2020	Epilepsia Open, published by Wiley Periodicals Inc. on behalf of International League Against Epilepsy (ARZIMANOGLU <i>et al.</i> , 2020).	EUA
A9	2021	O uso da cannabis sativa em pacientes portadoras de epilepsia (ALMEIDA, 2021)	Brasil

A10	2018	Eficácia e segurança no uso de derivados de Cannabis sativa em crianças e adolescentes com epilepsia refratária (AURELIANO, 2018)	Brasil
A11	2017	O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia (MATOS 2017).	Brasil

Os estudos foram publicados entre 2017 e 2022, sendo possível notar que grande parte das publicações se concentrou em no ano de 2021 cerca de (57,8%) tipificando a atual motivação para investigar a questão norteadora tendo em vista que o propósito é comprovar a eficácia do Cannabis no tratamento de epilepsia. Ressalta-se que as publicações sobre a temática são, em sua maioria brasileiras, com sete artigos que correspondem a cerca de (70%). O quadro a seguir demonstra uma síntese geral das principais características encontradas nos estudos: o delineamento metodológico, abordagem da pesquisa, objetivo e origem do estudo.

Tabela 3: Caracterização dos estudos selecionados acerca das da comprovação da eficácia do Cannabis Sativa no tratamento de epilepsia. João Pessoa (PB), 2022.

Cód.	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	OBJETIVO
A1	Pesquisa Exploratória	O estudo analisado tem como objetivo verificar a legislação vigente sobre drogas no Brasil, identificar os principais tratamentos em que se utiliza a Cannabis sativa e descrever as principais substâncias ativas da maconha, THC e CBD.
A2	Estudo Descritivo	Abordar o uso do canabidiol como tratamento para a epilepsia comprovando sua eficácia, além de abordar casos refratários a medicações atuais e comparar o efeito das medicações atuais com o canabidiol.
A3	Pesquisa Bibliográfica	O estudo tem como objetivo evidenciar o potencial terapêutico do fármaco

		Canabidiol e a legalização no Brasil.
A4	Revisão Bibliográfica	Analisar a relação do uso da <i>cannabis sativa</i> em pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso convencional.
A5	Revisão Bibliográfica	Análise de resultados de estudos clínicos vêm comprovando a eficácia do canabidiol no tratamento de síndromes refratárias.
A6	Revisão Bibliográfica	Analisar o uso do canabidiol (CBD) no tratamento das epilepsias refratárias comparado aos tratamentos com drogas antiepilépticas, observando a eficácia dos métodos de tratamentos e possíveis efeitos colaterais relacionados do CBD, através de revisão em artigos.
A7	Revisão Bibliográfica	Essa revisão tem como objetivo analisar os benefícios da <i>cannabis sativa</i> e seu uso terapêutico para o tratamento da epilepsia, mostrando a importância do seu uso medicinal, das ações farmacológicas e seus efeitos adversos.
A8	Revisão de Literatura Integrativa	O estudo tem como propósito reunir informações e descrevê-las de forma clara e objetiva, fornecendo uma visão mais ampla sobre a utilização da Cannabis sativa no tratamento da epilepsia.
A9	Pesquisa Qualitativa de Revisão Bibliográfica	Analisar de forma minuciosa o uso da <i>cannabis sativa</i> em humanos portadores de epilepsia, visando os efeitos farmacológicos que podem ser causados nos indivíduos, após a sua administração.
A10	Pesquisa Exploratória	Avaliar evidências científicas existentes para uso dos produtos derivados de

		Cannabis no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adolescentes.
A 11	Pesquisa Exploratória	Analisar o uso da <i>cannabis sativa</i> em humanos portadores de epilepsia.

Após a análise dos artigos mediante a eficácia e a redução clinicamente significativa na quantidade de crises epiléticas através do uso de canabidiol ligado a medicações antiepiléticas, onze dos onze estudos selecionados, apresentaram resultados positivos e esperados no controle das crises, o que trouxe informações viáveis para nossa questão norteadora.

6 DISCUSSÃO

Diante de alguns estudos, observou-se que as crises epiléticas ocorrem em decorrência de descargas elétricas anormais que podem vir de diferentes regiões do cérebro, causando alterações de comportamento, consciência e sensações (Nascimento., 2020).

Além disso, a epilepsia também pode se desenvolver devido a anormalidades neuronais, instabilidade entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, ou mesmo uma combinação dessas dinâmicas. A epilepsia se manifesta a partir de uma rede neural assíncrona e hiperexcitada e geralmente inclui estruturas corticais e subcorticais. No entanto, devido à grande variabilidade dos tipos de crises, é classificada como um transtorno do espectro (Moraes., 2019).

Os portadores da epilepsia têm condições neurobiológicas, cognitivas e sociais prejudicadas e podem sofrer estigma, exclusão, restrição, superproteção e isolamento, além de consequências psicológicas para si e para suas famílias. Estima-se que cerca de 1% da população mundial seja acometida pela epilepsia, observa-se que a doença causa grandes danos aos indivíduos, a qualidade de vida é afetada pela doença, causando danos cerebrais, principalmente durante o desenvolvimento. (JESUS *et-at* 2021).

Estudos feitos por AURÉLIANO *et-al* (2018) realizados em 162 pacientes constatou uma diminuição considerável durante o uso de Canabidiol (CBD) em associação a outros anticonvulsivantes. Foi realizado outro estudo com 120 pacientes, randomizado, onde também foi demonstrada a eficácia. O terceiro estudo, com 13 pacientes, demonstrou redução no número de crises durante o uso de CBD. Porém serão necessários outros ensaios clínicos, com maior número de participantes e maior duração do estudo.

O primeiro estudo do CBD como anticonvulsivante foi realizado no Brasil, em 1980, pelo Dr. Elisaldo Carlini. Para a investigação, 15 pacientes, que sofreram pelo menos uma crise generalizada por semana, foram voluntários, ainda fazendo o uso de anticonvulsivante que já era utilizado por cada um. Foi administrado em ao menos 8 pacientes 200-300 mg/dia de Canabidiol puro por via oral, no decorrer de 8 semanas. Apenas em um deles nenhuma melhora clínica foi constatada, quatro não apresentaram nenhum episódio de convulsão no período que tomaram CBD e três tiveram redução significativa das crises. No grupo de pacientes que recebeu

placebo junto com seu outro anticonvulsivante, apenas um demonstrou melhora. Porém não há relatos de estudos da eficácia do CBD sem os anticonvulsivantes (ARZIMANOGLU *et al.*, 2020).

Estudos que foram realizados nos Estados Unidos demonstraram a redução das crises convulsivas, relatando a melhora clínica e na qualidade de vida (MEDEIROS, 2020). A eficácia desse tratamento mantém uma esperança para diminuir as crises de epilepsia, sendo o CBD validado devido a essa propriedade, e em certos casos, pode ser utilizado para ajudar a terapia (GASTON & SZAFLARSKI, 2018).

Pesquisadores constataram poucos efeitos colaterais do CBD em estudos realizados em crianças, com exceção do apetite aumentado em 30%. Porém muitas relataram melhora no sono, estado de alerta e humor, durante o tratamento com CBD (BELGO *et-al* 2021). Segundo MATOS *et-al* (2017) relata que foram realizados 120 estudos de efeitos adversos do CBD que demonstraram que é seguro e bem tolerado mesmo em doses mais elevadas.

De acordo com ALMEIDA *et-al* (2021) com o grande número de portadores de epilepsia, se faz necessário estudos mais aprofundados acerca do uso do canabidiol, já que pode exercer reações no organismo do ser humano, podendo ser benéficas ou maléficas ao indivíduo e por esse motivo atrai pesquisas científicas em torno dessa espécie.

No Brasil, existe uma grande dificuldade para os portadores de epilepsia fazerem o tratamento com o CBD, por causa de toda burocracia envolvida na hora de ter a licença de compra, além da importação, onde o custo ainda é elevado e nem todos podem efetivar a compra. Com isso, medidas sociais vêm sendo tomadas como esperança para quem necessita do tratamento. Resultados de estudos clínicos vêm comprovando a eficácia do canabidiol no tratamento da epilepsia (VIMAR, 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante as pesquisas sistemática realizadas para a composição deste estudo, é possível evidenciar que o canabidiol revela um potencial terapêutico em nível do sistema nervoso central, tendo em vista os efeitos anticonvulsivantes do canabidiol, bem como a capacidade de evitar os irreversíveis danos cerebrais, demonstrando grande importância no tratamento da epilepsia.

Nesse sentido, após a revisão da temática abordada no presente estudo, é possível concluir que o canabidiol pode ser uma escolha positiva para pacientes com epilepsia não responsivos aos tratamentos existentes e atualmente difundidos. É importante citar também, outro ponto positivo observado no estudo: não houve efeitos colaterais tóxicos para os pacientes em uso de medicamentos à base de canabidiol, demonstrando mais uma vez a praticidade e segurança do uso deste para o tratamento da doença.

Por fim, apesar da *cannabis sativa* ser utilizada há anos para fins medicinais, em se tratando da epilepsia pouco ainda se sabe. Observa-se, então, a necessidade de estudos mais avançados e direcionados para o tratamento e diminuição de danos com o uso desta.

REFERÊNCIAS

ARZIMANOGLU, A. *et al.* Is Cannabidiol a drug acting on unconventional targets to control drug-resistant epilepsy? 2020. **Epilepsia Open, published by Wiley Periodicals Inc. on behalf of International League Against Epilepsy**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32140642>>. Acesso em: 06 set. 2021.

ALMEIDA, Nayara Marques et al. **O USO DA CANNABIS SATIVA EM PACIENTES PORTADORAS DE EPILEPSIA**. **Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 1872-1888, out. 2021. ISSN 2594-9640.

AQUINO, E. B. *et al.* Farmacovigilância: análise comparativa dos eventos adversos das drogas antiepilépticas na infância. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 11, n. 1, p. 15-18, 2005.

AURELIANO, Ana Paula Sarmiento Charão et al. **Eficácia e segurança no uso de derivados de Cannabissativa em crianças e adolescentes com epilepsia refratária**. In: ENCONTRO DA REDE DISTRITAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2., 2018, Brasília. Anais [...]. Brasília: Fiocruz Brasília, 2018.

BELEM, B. R. Uso de Canabidiol em Doenças Neurológicas. **Boletim informativo da Farmácia Universitária do Departamento de Farmácia de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo**, (201701), p. 11.

BELGO, Bruna *Leticia da Silva*; SOUSA, *Pedro Tatiano Lopes*; SILVA, *Graciana Aparecida Sime Bento*; GUIMARÃES, *Vera Lúcia*; MILANI, *Débora Raquel da Costa*. **CANNABIDIOL AND EPILEPSY - THE USE OF CANNABIDIOL FOR THE TREATMENT OF EPILEPTIC SEIZURES**. *Brazilian Journal of Development*, 2021.

BRODIE, M. J. *et al.* The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know?. **Epileptic Disorders**, 2018; 20(2): 77-87. Doi: 10.1684/epd. 2018.0

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, vol. 55, no. 4, p. 314-317, 2006. Disponível

em: <<https://doi.org/10.1590/s0047-20852006000400008>>. Acesso em: 8 nov. 2021.

COSTA, A. R.; CORREA, P. C. PARTATA, A. K. **Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento**. 2012.

CRIPPA, J. A.; LACERDA, A. L. T.; AMARO, E.; BUSATTO-FILHO, G.; ZUARDI, A. W.; BRESSAN, R. A. Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2005, 27, 70.

DE CARVALHO, C. R.; HOELLER, A. A; FRANCO, P. L. C; EIDT, I; WALZ, R. Canabinoides e Epilepsia: Potencial Terapêutico do Canabidiol. **Revista de Ciências da Saúde**. v. 29, n.1: 54-63. 2017. Disponível em:

<<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292>>. Acesso em: 18 ago. 2021.

DEVINSKY, O.; PATEL, A. D.; CROSS, H.; VILLANUEVA, V.; WIRRELL, E. C.; PRIVITERA, M.; GREENWOOD, S. M.; ROBERTS, C.; CHECKETTS, D.; VANLANDINGHAM, K. E.; ZUBERI, S. M. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **New England Journal of Medicine**. V. 378:1888-1897. 2018. Disponível em:

<<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714631>>. Acesso em: 23 nov. 2021.

ELSOHLY, M. A. *et al.* Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**, v. 78, p. 539-548, 2005.

FISHER, R. S. *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.

FLOTA, F. V. Una breve historia del cannabis en tres partes. **Desde el Herbario CICY 13**: 189–194 (30/septiembre/2021) Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.ISSN: 2395-8790

GASTON, T. E.; SZAFLARSKI, J. P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 18(11), 73, 2018.

GLOSS, D.; VICKREY, B. Cannabinoids for epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev**. 2014;(3):CD009270. PMID: 24595491; doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

HUNTSMAN, R. J.; TANG-WAI, R.; SHACKELFORD, A. E. Cannabis para epilepsia pediátrica. **J Clin Neurophysiol**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 1-7, jan. 2020.

IZZO, A. A.; BORELLI, F.; CAPASSO, R.; DI MARZO, V.; MECHOULAM, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends in Pharmacological Sciences**, 2009, 30, 515.

Jesus dos Santos, E. , Santana Souza², F. , Bispo dos Santos, L. , Guimaraes, J., & Rodrigues Ribeiro, D. . (2021). **POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA PERSPECTIVA DE LEGALIZAÇÃO**. *Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT - SERGIPE*, 7(1), 46–57.

LEGHISSA, A.; HILDENBRAND, Z. L.; SCHUG, K. A. A review of methods for the chemical characterization of cannabis natural products. **Journal of Separation Science**, v. 41, n. 1, p. 398–415, 2018.

MATOS, Rafaella LA et al. Uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MEDEIROS, Franciele Castilhos; SOARES, Priscilla Bazzo; JESUS, Renan Almeida; TEIXEIRA, Débora Gafuri; ALEXANDRE, Mônica Michele; SABEC, Giuliana Zardeto. **USO MEDICINAL DA CANNABIS SATIVA (CANNABACEAE) COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA**. Brazilian Journal of Development, 2020.

MORAES B. A.; FREITAS T. A. **O USO DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO DA EPILEPSIA**. Universidade Metodista de São Paulo, Saúde, 2019.

MOREL, A.; HERVÉ, F.; FONTAINE, B. **Cuidados ao Toxicodependente**. Lisboa: Climepsi, 1998.

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.

NETZAHUALCOYOTZI-PIETRA *et al.* La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. **Rev Biomed**. 20, 2019, pp. 128-153.

NIESINK, R. J.; VAN LAAR, M. W. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? **Frontiers in Psychiatry**, 2013, 4, 1.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Epilepsia: epidemiologia, etiologia e prognóstico**. Disponível em:

<<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>. Acesso em: 24 set. 2021.

OSBORNE, J. P.; EDWARDS, S. W.; DIETRICH ALBER, F.; HANCOCK, E.; JOHNSON, A. L.; KENNEDY, C. R.; LIKEMAN, M.; LUX, A. L.; MACKAY, M.; MALLICK, A.; NEWTON, R. W.; NOLAN, M.; PRESSLER, R.; RATING, D.; SCHMITT, B.; VERITY, C. M.; O'CALLAGHAN, F. & participating investigators. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). **Epilepsia**, 60(9), 1861–1869, 2019.

PERUCCA, E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? **Journal of Epilepsy Research**, 2017; 7(2):61-76.

ROBSON, E. **A maconha**. 2016. Disponível em: <http://universechemistry.blogspot.com/2016/06/blog-post_27.html>. Acesso em: 21 nov. 2021.

ROSENBERG, E. C.; TSIEN, R. W.; WHALLEY, B. J.; DEVINSKY, O. Cannabinoids and Epilepsy. **Neurotherapeutics**. 2015, 12(4): 747-68.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol. 32, suplemento 1, pág. 57-514, maio de 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1516-44462010000500004>>. Acesso em: 8 dez. 2021.

SAMPAIO, F. M.; AZEVEDO, P. H. C.; LUCENA, P. F. O potencial terapêutico neurológico dos componentes da Cannabis sativa. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, Vol. 34, n. 1, pp. 52-60 (Mar - Mai 2021).

SANTOS, R. G.; HALLAK, J. E. C.; CRIPPA, J. A. S. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, vol. 98, no. 1, p. 46-51, 24 Apr. 2019.

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

<<https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2360>>. Acesso em: 10 set. 2021.

SILVA, A. V.; CABRAL, F. R. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento de epilepsia. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, 2008.

SOUZA, G. S.; SILVA, P. M. da. **A legalização da maconha (cannabis sativa) para fins medicinais**. 2018. Disponível em: <<https://jus.com.br/artigos/65852/a-legalizacao-damaconha-cannabis-sativa-para-fins-medicinais>>. Acesso em: 18 out. 2021.

TREIMAN, D. M. Mecanismos GABA em epilepsia. **Epilepsia**, v. 42, n. s3, p. 8-12, 2001.

UNODC - UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. World Drug Report 2015. **New York: United Nations Publication**, Sales no. E.15.XI.7, 2015.

VIMAR, Arielly Cristina de Azevedo Villarinho; VIEIRA, Mariana. **TRATAMENTO DE EPILEPSIA REFRATÁRIA COM AUXÍLIO DE CANABIDIOL**. **Simpósio**, [S.l.], n. 8, fev. 2020.

VALOTTA, V. A.; CABRAL, F. R. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **J. epilepsy clin. neurophysiol.** [online], v. 14 suppl 2, p. 39-45, 2008.

YACUBIAN, E. M. **Epilepsia Saindo das Sombras**. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2012.