



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA

ALÍCIA PESSOA VALENTIM

Cuité - PB

2023

ALÍCIA PESSOA VALENTIM

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como pré-requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renner de Souza Leite

Cuité - PB

2023

V155u Valentim, Alícia Pessoa.

Uso do Canabidiol para o tratamento da epilepsia. / Alícia Pessoa Valentim. - Cuité, 2023.

32 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dr. Renner de Souza Leite".Referências.

1. Epilepsia. 2. Canabidiol. 3. Epilepsia - tratamento - canabidiol. 4. Canabidiol - uso. I. Leite, Renner de Souza. II. Título.

CDU 616.853(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

Alicia Pessoa Valentim

Título: Uso do Canabidiol para o tratamento da Epilepsia

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 06/06/2023

Prof. Dr. Renner de Souza Leite – Orientador(a)

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís – (Titular/UFCG)

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano – (Titular/UFCG)



Documento assinado eletronicamente por **RENNER DE SOUZA LEITE, COORDENADOR DE CURSO**, em 07/06/2023, às 08:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **WELLINGTON SABINO ADRIANO, PROFESSOR 3 GRAU**, em 07/06/2023, às 09:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JOSE ALIXANDRE DE SOUSA LUIS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 08/06/2023, às 20:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3460470** e o código CRC **9B72ACDC**.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados durante todos esses anos de estudos. Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, Geraldo Valentim Duarte e Maria Ivoneide Pessoa Valentim, meus avós, Manoel Teodoro Alves e Maria Iris Pessoa, meus irmãos, José Athos Valentim e Gabriela Pessoa Valentim, por todo o apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações. Agradeço aos meus amigos de faculdade, Nayara Moreira, Ana Cristina e Epitácio Júnior, por todos os momentos incríveis juntos. Em especial, à Nayara Moreira por sempre me incentivar e mostrar que sou capaz, por estar presente nos momentos mais difíceis e felizes. Agradeço às minhas amigas: Laura Valentim, Susane Fernandes, Nivea Moreira e Rafaela Abrantes, por todo apoio e amizade de sempre, que mesmo distante se faziam presente. Agradeço ao meu orientador Renner Leite, por toda paciência e dedicação ao meu trabalho.

RESUMO

A epilepsia é considerada um transtorno neurológico que afeta pessoas de qualquer faixa etária, estimando-se que cerca de 65 milhões de pessoas no mundo vivem com esta doença, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A *Cannabis sativa*, ou popularmente conhecida como maconha, apresenta aplicações terapêuticas e seu uso com finalidades médicas tem sido cada vez mais estudadas. Pesquisas pré-clínicas demonstram que o Canabidiol (CBD) possui diversos efeitos terapêuticos, tais como, atividade anticonvulsivante, anti-inflamatória, neuroprotetora, antipsicótica, antitumoral e ansiolítica. Portanto, essa pesquisa visa realizar uma revisão sobre potencial terapêutico do canabidiol para tratamento da epilepsia. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, utilizando os dados disponíveis na internet nos bancos de dados da BVS, LILACS e Scielo. Para a busca foram utilizados descritores sistematizados através de operadores booleanos com a seguinte estratégia: “Epilepsia AND Canabidiol”. Foram incluídos nesta pesquisa artigos originais ou de revisão completos acerca do tema, publicados no período de 2013 a 2023, apenas materiais em português e foram excluídos estudos que não investigassem o tema proposto, artigos com acesso mediante pagamento, margem temporal superior a dez anos e falta de correlação com o tema. A partir desta pesquisa, foram encontrados 33 resultados, que por conseguinte resultou em uma avaliação, em que foram selecionados 05 estudos para a produção deste trabalho. O uso do CBD como terapia adjuvante mostra ser uma alternativa onde propicia redução das crises, melhores condições e qualidade de vida aos pacientes, no entanto ainda não é um medicamento elegível para ser incorporado no SUS. Apesar do potencial promissor do CBD, existem muitos problemas terapêuticos em torno do seu uso, como o conhecimento da sua farmacodinâmica e sobre o uso em crises. Também acerca do uso contínuo para certas síndromes, ocorrência de interações medicamentosas, risco de efeitos adversos e falta de diretrizes terapêuticas padronizadas para seu uso clínico.

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol; Epilepsia; Revisão Integrativa.

ABSTRACT

Epilepsy is considered a neurological disorder that affects people of any age group, it is estimated that about 65 million people worldwide live with this disease, according to the World Health Organization (WHO). Cannabis sativa, or popularly known as marijuana, has therapeutic applications and its use for medical purposes has been increasingly studied. Preclinical research demonstrates that Cannabidiol (CBD) has several therapeutic effects, such as anticonvulsant, anti-inflammatory, neuroprotective, antipsychotic, antitumor and anxiolytic activity. Therefore, this research aims to review the therapeutic potential of cannabidiol for the treatment of epilepsy. The present study is an integrative review, using data available on the internet in the VHL, LILACS and Scielo databases. For the search, systematized descriptors were used through Boolean operators with the following strategy: "Epilepsy AND Cannabidiol". This research included original or complete review articles on the subject, published in the period from 2013 to 2023, only materials in Portuguese and studies that did not investigate the proposed subject, articles with paid access, temporal margin greater than ten years and lack of correlation with the theme. From this research, 33 results were found, which consequently resulted in an evaluation, in which 05 studies were selected for the production of this work. The use of CBD as an adjuvant therapy proves to be an alternative where it provides a reduction in crises, better conditions and quality of life for patients, however it is not yet an eligible drug to be incorporated into the SUS. Despite the promising potential of CBD, there are many therapeutic problems surrounding its use, such as the knowledge of its pharmacodynamics and its use in crises. Also about the continuous use for certain syndromes, occurrence of drug interactions, risk of adverse effects and lack of standardized therapeutic guidelines for its clinical use.

KEYWORDS: Cannabidiol; Epilepsy; Integrative Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Estrutura química do Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), Canabidiol (CBD) e anandamida (AEA).....	17
Figura 03 – Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas entram em contato com receptores canabinóides CB1 e CB2.....	18
Figura 03 – Fluxograma de seleção dos artigos com base na metodologia PRISMA - Flow Diagram.....	20

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 01 - Artigos Incluídos na Revisão Integrativa.....	21
--	-----------

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CBD - Canabidiol

Conitec - Comissão de Incorporação de Tecnologias

FDA - Federal Drug Administration

LILACS - Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

QOFCE - Quality of Life in Childhood Epilepsy

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

Scielo - Scientific Electronic Library Online

SUS - Sistema Único de Saúde

Δ 9-THC - Δ 9-Tetrahydrocanabidiol

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo Geral.....	13
2.1	Objetivos Especificos	13
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	Fundamentos terapêuticos do Canabidiol para o tratamento da epilepsia	14
3.2	Epilepsia resistente a medicamentos.....	15
3.3	Canabinóides e aspectos farmacológicos	16
4.	METODOLOGIA	20
4.1	Tipo de pesquisa	20
4.2	Crterios de inclusão e exclusão	20
5.	RESULTADOS.....	21
6.	DISCUSSÃO.....	25
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é considerado um transtorno neurológico que afeta pessoas de qualquer faixa etária, estimando-se que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo são portadoras da doença, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, cerca de 1,9 milhões sofrem com epilepsia, desde o uso de medicamentos por toda vida até casos que necessitam de cirurgias, estimando-se que 25% dos brasileiros apresentam o estágio mais grave da doença (BRASIL, 2017).

Quando se trata das alterações nas descargas neuronais que geram as crises epiléticas, estas alterações podem ser localizadas captando um dos hemisférios cerebrais, ou seja, crises parciais ou focais ou difusas e quando ambos os hemisférios são atingidos, crises generalizadas. Essas crises podem se manifestar de diferentes maneiras, isso depende do estado de consciência do indivíduo e do comprometimento do hemisfério afetado (FICHER, 2005).

A *Cannabis sativa* apresenta aplicações terapêuticas e seu uso com finalidades médicas tem sido cada vez mais frequente (GASTON; SZAFLARSKI, 2018). O canabidiol (CBD) é uma substância química psicoativa encontrada na *Cannabis sativa*, mas não causa a euforia ou nenhum dos efeitos tóxicos da planta. Essa substância está sendo pesquisada e testada em pacientes epiléticos. Estudos pré-clínicos mostraram que o CBD possui diversos efeitos terapêuticos, incluindo atividade anticonvulsivante, anti-inflamatória, neuroprotetora, antipsicótica, antitumoral e ansiolítica (CARVALHO *et al.*, 2021).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso medicinal do CBD. A legalização de seu uso como terapia medicamentosa está limitada ao tratamento apenas para crianças e adolescentes. Há grande demanda no campo científico para o desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes, e os derivados canabinóides têm sido apontados como substâncias promissoras, uma vez que, apresentam um mecanismo de ação distinto dos fármacos anticonvulsivantes convencionais e parecem ter efeitos colaterais bem tolerados pelos pacientes (DEVINSKY *et al.*, 2014). Os principais substratos da planta que se destacaram foi o Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) que apesar de seus efeitos terapêuticos é o único a possuir efeito psicoativo alucinógeno, enquanto que o CBD não possui tais efeitos, e exerce várias atividades terapêuticas (GONTIÈS; ARAÚJO, 2003).

Encontrado em até 40% dos extratos da planta, o CBD possui grande importância por ser o principal componente não alucinógeno da *Cannabis sativa*, já o Δ 9-THC tem a capacidade de produzir efeito psicoativo alucinógeno (CAMPOS *et al.*, 2012). Os produtos contendo ativos da *Cannabis sativa* devem possuir em maior quantidade o CBD e uma quantidade inferior a 0,2% de THC, os que poderão ter teor acima de 0,2% devem ser destinados exclusivamente a pacientes sem alternativas terapêuticas ou com situações clínicas irreversíveis ou terminais (BRASIL, 2019).

A epilepsia possui relevância clínica, pois apresenta risco de mortalidade superior à da população em geral e menor expectativa de vida (GOMES, 2011; MOSH *et al.*, 2015); acometendo principalmente crianças e adolescentes, sendo responsável por impactos na qualidade de vida devido a interferência em atividades da vida diária e estigma social, além dos eventos adversos provocados pelos medicamentos antiepiléticos (BRASIL, 2018).

É notório que nos últimos anos tem-se observado um avanço significativo a nível mundial que favorece o uso seguro e a prescrição responsável de cannabis medicinal em diferentes condições clínicas, dentre elas a epilepsia (ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018). Além disso, as novas regulamentações permitem um crescimento exponencial nas investigações clínicas relacionadas ao uso de canabinóides em diferentes doenças neurológicas (ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018; RUSSO, 2018). Portanto, é necessário discutir sobre o uso terapêutico do canabidiol para tratamento da epilepsia, abordando as vantagens e os efeitos do canabidiol na incidência das crises epiléticas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Realizar uma revisão sobre potencial terapêutico do canabidiol para tratamento da epilepsia.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar e analisar artigos e estudos que reportam o uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia;
- Analisar as vantagens do uso dos medicamentos à base de canabidiol para o tratamento da epilepsia;
- Analisar os efeitos do canabidiol na incidência das crises epiléticas;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Fundamentos terapêuticos do Canabidiol para o tratamento da epilepsia

A epilepsia é um dos distúrbios cerebrais crônicos mais comumente diagnosticados em crianças e adultos, acredita-se que a epilepsia afeta aproximadamente 65 milhões de pessoas em todo o mundo (SILLS; ROGAWSKI, 2020). Os medicamentos anticonvulsivantes continuam sendo a terapia de base para o tratamento da epilepsia (ROGAWSKI, 2020). No entanto, apesar da maioria dos pacientes tenham uma eficácia do controle das crises usando o anticonvulsivante apropriado, fazendo o uso da monoterapia, sabe-se que 30% dos pacientes não controlam as crises convulsivas mesmo utilizando múltiplos anticonvulsivantes (YOUNUS; REDDY, 2018; KANNER; BICCHI, 2022).

O uso terapêutico da *Cannabis sativa* é conhecido há milhares de anos desde a antiguidade chinesa e tem sido empregada para tratar uma variedade de condições médicas, incluindo constipação, dor, malária, exspectoração, epilepsia, tuberculose, entre outras. Há registros do uso da planta na Índia, onde era utilizada como hipnótico e ansiolítico no tratamento da ansiedade e histeria (MATOS, 2017).

Nas últimas décadas, foi identificado uma classe de produtos químicos conhecidos como canabinóides, categorizados em três classes principais: fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos. Plantas da *Cannabis sativa* contêm mais de 100 compostos quimicamente e biossinteticamente relacionados, que são coletivamente chamados de fitocanabinóides (BENITO, 2008).

Atualmente, há um debate mundial relacionado ao desenvolvimento de medicamentos à base de *Cannabis sativa*, impulsionados por pesquisas sobre propriedades e atividades medicinais e moleculares dos canabinóides, sendo usada e/ou investigada para tratamento de epilepsia, tratamento da acne, psoríase e dermatite, doença de Huntington, doença de Parkinson, alívio da dor, doença de Alzheimer, dor de esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, distúrbios do sono, artrite, glaucoma, transtornos alimentares, asma, ansiedade, estresse, vício, câncer e protetor cerebral após acidente vascular cerebral (GURLEY, R. J.; ARANOW, R.; KATZ, 1998; BOUAZIZ *et al.*, 2017; CARNEIRO; MORGADINHO, 2019; ARAGÃO *et al.*, 2022; BOEHNKE; HÄUSER; FITZCHARLES, 2022).

Desse modo, existe um interesse científico do uso da *Cannabis sativa* para o tratamento da epilepsia, principalmente a infantil (FRANCO; VIEGAS, 2017). Davis e

Ramsey publicaram um dos primeiros estudos que confirmaram a eficácia das propriedades anticonvulsivantes da planta em 1949. Desde então, as pesquisas, aliadas às experiências pessoais de pacientes com epilepsia, despertaram o interesse do uso do CBD para tratamento de dois tipos de epilepsia: epilepsia infantil grave e epilepsia resistente ao tratamento convencional (PERUCCA, 2017).

3.2 Epilepsia resistente a medicamentos

Os pacientes com epilepsia cujas convulsões não respondem com sucesso à terapia medicamentosa anticonvulsivante são considerados como epilepsia resistente a drogas. É comumente chamada também de epilepsia intratável ou refratária. Sobretudo, o controle inadequado das crises ainda é comum nesses pacientes, sendo que os medicamentos anticonvulsivantes tradicionais geralmente podem causar efeitos adversos graves e, portanto, continua a busca de novos medicamentos à base de *Cannabis sativa* como uma alternativa terapêutica eficaz e segura (RUSSO, 2017; FRIEDMAN; FRENCH; MACCARRONE, 2019).

Os pacientes com convulsões resistentes ao tratamento correm um risco muito maior de sofrer dano cerebral persistente causado diretamente por convulsões ou indiretamente devido às consequências secundárias das convulsões epiléticas, com efeitos adversos na qualidade de vida (REDDY, 2023). Na atualidade, os canabinoides são considerados uma ferramenta complementar para o manejo sintomático de diferentes doenças neurológicas crônicas, quando outras terapias de primeira linha falharam (ESPINOSA-JOVEL, 2023).

As terapias à base de *Cannabis sativa* demonstraram reduzir a frequência de convulsões em pacientes com Epilepsia Resistente a Drogas. O CBD, Epidiolex, foi aprovado pelo Federal Drug Administration (FDA) em junho de 2018 para o tratamento da Síndrome de Dravet e da Síndrome de Lennox-Gastaut, e, posteriormente, em 2020 para o uso na esclerose tuberosa, e em pacientes com Epilepsia Resistente a Drogas, demonstrando redução significativa na frequência das convulsões (FDA, 2018).

Vários ensaios clínicos randomizados exploraram os riscos e benefícios associados ao CBD, porém há pesquisas limitadas explorando o benefício clínico de tentar outras formulações, pois a maconha medicinal abrange todos os derivados de grau não farmacêutico, incluindo óleo de CBD, derivado do cânhamo ou da *Cannabis sativa*. O cânhamo é definido no Farm Bill de 2018 para incluir qualquer planta de *Cannabis*

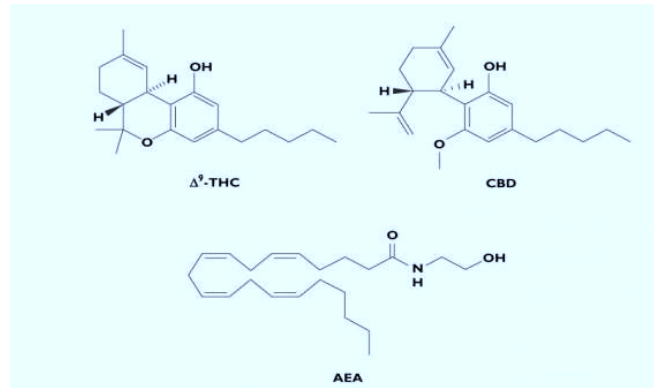
sativa, ou derivado dela, que não contenha mais de 0,3% de THC em peso seco (COIT, 2018).

No Brasil, a empresa Prati-Donaduzzi foi a primeira a receber autorização sanitária da ANVISA para produzir e vender derivados de *Cannabis sativa* no país desde abril de 2020, na qual fornece o medicamento em uma única apresentação, o que pode ser um problema para aqueles que necessitam do medicamento em outras concentrações e dosagens. Em 2019, foi articulado para a indústria fornecer o medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS), porém a Comissão de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec), emitiu um relatório alegando a inviabilidade da inserção e distribuição do medicamento da Prati-Donaduzzi, na qual os custos seriam cerca de R\$ 416 milhões em 5 anos e atenderia apenas mil pacientes, enquanto a Anvisa possui 15 mil pacientes autorizados a importar esses medicamentos, não incluindo no cálculo os pacientes que usam óleos de associações ou que produzem em casa. O montante é expressivo devido ao valor em que o medicamento chegou ao mercado, cerca de R\$ 2,5 mil cada frasco de 30 ml (CONITEC, 2021).

3.3 Características farmacológicas dos Canabinóides

A palavra “canabinóides” se refere a um grupo heterogêneo de compostos classificados em três grupos principais: endógenos, sintéticos e fitocanabinóides, estes são derivados da planta *Cannabis sativa*. O mecanismo de ação, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos canabinóides são complexos, pois as plantas de cannabis contêm mais de 100 fitocanabinóides e terpenos que atuam na via de sinalização endocanabinóide (ROSENBERG *et al.*, 2015). Os dois compostos mais abundantes das plantas de cannabis, e também os que mais se estudam, são o Δ^9 -THC (responsável por seus principais efeitos psicoativos) e o CBD (o principal composto não psicotomimético, responsável pela parte de recompensa e euforia).

Figura 01. Estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), Canabidiol (CBD) e anandamida (AEA).

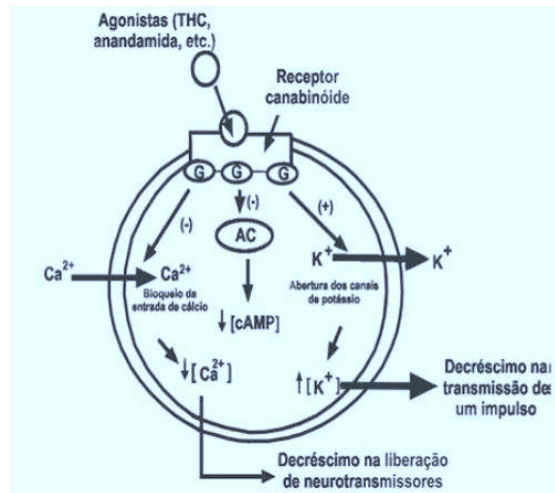


Fonte: Adaptado de Massi *et al.* (2013)

Para Brodie e Ben-Menachem (2018) o sistema endocanabinóide é formado por dois receptores, denominados de CB1 e CB2 que são ligados a proteína G, e que têm dois ligantes (agonistas endógenos) endocanabinóides (2-araquidonilglicerol-2AG e anandamida). Os endocanabinóides são principalmente derivados do ácido araquidônico e estão conjugados com etanolamina ou glicerol e estão presentes no plasma, cérebro e tecidos periféricos (GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2007).

Os receptores CB1 atua diminuindo a excitabilidade neuronal e a liberação de neurotransmissores, modulando a abertura dos canais de potássio e bloqueando os canais de cálcio (HOWARD *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2015; BRODIE; BEN-MENACHEM, 2018). Os receptores CB1 também podem regular a liberação pré-sináptica de vários neuromoduladores, como acetilcolina, dopamina e norepinefrina (SCHLICKER; KATHMANN, 2001), enquanto os receptores CB2 estão envolvidos na modulação imune (HOWARD *et al.*, 2013), e também desempenha um papel ativo nas atividades neurológicas, como nocicepção e dependência de drogas. Além disso, estudos recentes descobriram a presença intracelular do CB2 em neurônios piramidais do córtex pré-frontal onde ele modula a excitabilidade neuronal (ZOU; KUMAR, 2018.).

Figura 02. Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas entram em contato com receptores canabinóides CB1 e CB2.



Fonte: Honorio *et al.* (2006).

O $\Delta 9$ -THC é um agonista parcial dos receptores CB1 (sistema nervoso central) e CB2 (sistema imunológico), no qual compartilha a capacidade da anandamida e do 2-araquidonoilglicerol de ativar os receptores CB1 e CB2, sendo que a maioria dos efeitos a nível cerebral, dentre eles o comportamental, cognitivos e psicotrópicos da *Cannabis sativa* é resultante dos efeitos do $\Delta 9$ -THC no receptor CB1 (ROSENBERG *et al.*, 2015).

Em relação a farmacocinética, o CBD tem uma biodisponibilidade oral muito baixa (menos de 10%), devido a intensos efeitos do metabolismo de primeira passagem e seus metabólitos apresentam excreção principalmente renal, dessa forma é necessário a utilização de carreadores inertes (BRODIE; BEN-MENACHEM, 2018). A meia-vida de eliminação varia entre 18-32 h, permitindo a administração uma ou 2 vezes por dia (DEVINSKY *et al.*, 2014; ROSENBERG *et al.*, 2015). Em relação as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}), são dose-dependentes e o tempo para alcançá-las (T_{max}) é menor por via intravenosa e pulmonar. Quanto a via oral, a C_{max} é maior e o T_{max} menor após alimentação pois, como o CBD é uma molécula altamente lipofílica, pode se dissolver facilmente no conteúdo gorduroso dos alimentos, aumentando sua solubilidade e favorecendo a absorção (MILLAR *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação exato na epilepsia ainda é incerto, mas existem algumas hipóteses como por exemplo, a modulação do transportador ENT, do receptor GPR55 e do canal TRPM8, os quais estão envolvidos em fenômenos de hiperexcitabilidade neuronal (PERTWEE, 2008; DEVINSKY *et al.*, 2014), também modula a ativação do receptor serotoninérgico 5HT1a, alguns receptores da glicina e do canal TRPA1, os

quais ajudam a regular as concentrações de cálcio intracelular (PERTWEE, 2008; DEVINSKY *et al.*, 2014). Além disso, o CBD é um potente inibidor de certas enzimas hepáticas (CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19), por inibir o metabolismo de alguns fármacos antiepilépticos que utilizam o mesmo sistema enzimático, potencializando suas propriedades antiepilépticas, como por exemplo o clobazam, topiramato, zonisamida e eslicarbazepina (STOUT; CIMINO, 2014).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo é uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas bibliográficas, com o objetivo de reunir e analisar os estudos sobre o potencial terapêutico do canabidiol para tratamento da epilepsia. A revisão foi elaborada em seis etapas, conforme descrito por Souza, Silva e Carvalho (2010), a saber: elaboração da pergunta norteadora, “ Quais são as evidências do uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia?” a busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados encontrados e por fim apresentação da revisão integrativa. A coleta de dados foi realizada entre os meses março e abril de 2023, utilizando os dados disponíveis na internet. O material documental foi reunido utilizando as bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Electronic Library Online). Para a busca foram utilizados descritores sistematizados através de operadores booleanos com a seguinte estratégia: “Epilepsia AND Canabidiol”.

Por meio dos passos descritos anteriormente e para facilitar a exposição dos artigos, os resultados foram apresentados em um quadro bibliométrico, contendo as informações: base de dados, título do artigo, periódico, tipo de estudo, autor(es) e ano, objetivos e as principais resultados.

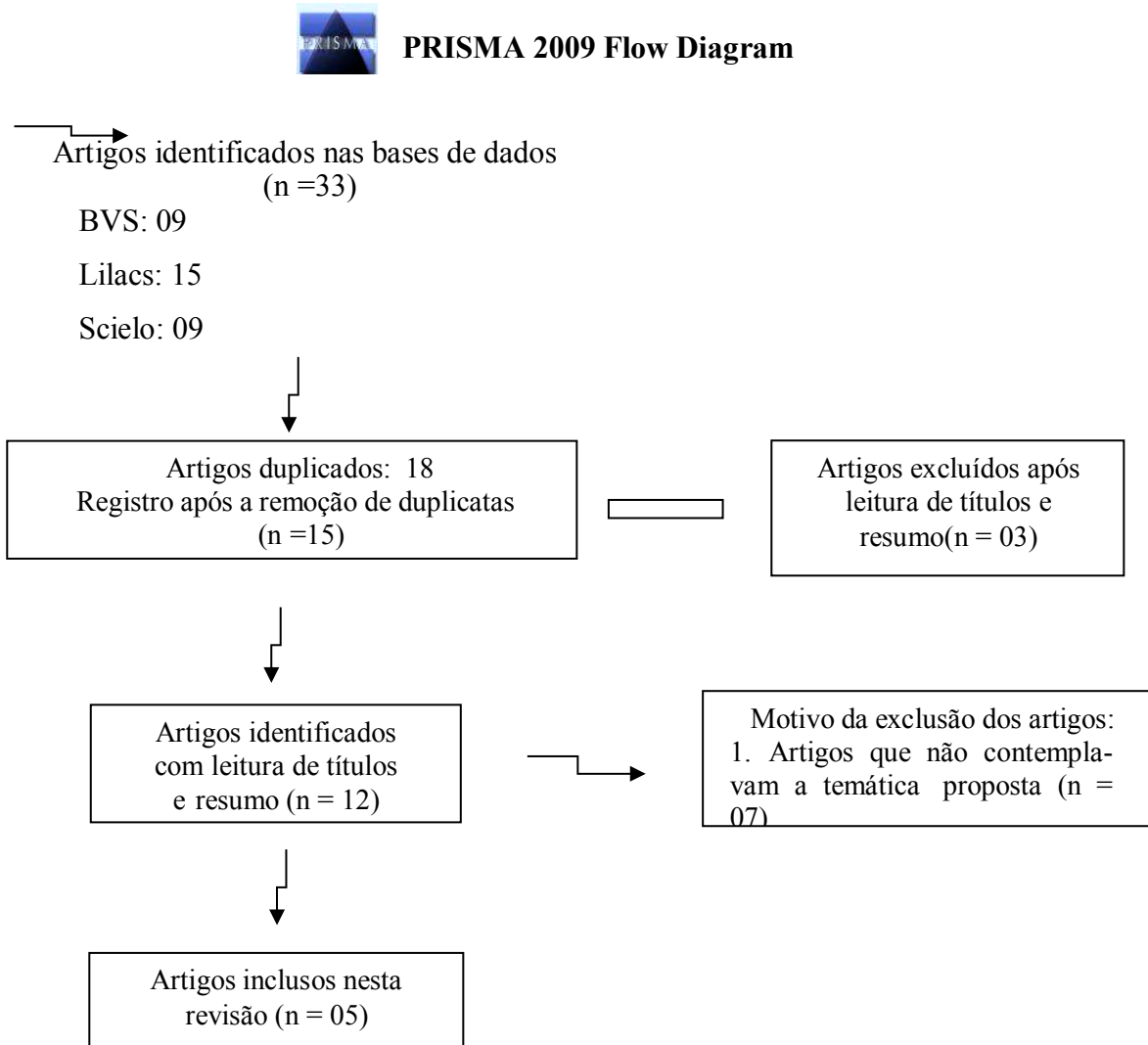
4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Nessa perspectiva, foram incluídos nessa pesquisa artigos originais ou de revisão completos acerca do tema, no período de 2013 a 2023, apenas materiais em português. Foram excluídos estudos que não investigassem o tema proposto, artigos com acesso mediante pagamento, margem temporal superior a dez anos e falta de correlação com o tema.

5 RESULTADOS

A busca em todas as bases de dados identificou 33 artigos. Foram excluídos 18 artigos duplicados nas bases e 03 após a leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, 12 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo excluídos 07 pela não correspondência com o tema, restando 05 estudos para amostra final. A Fig. 1 apresenta o processo de seleção seguindo o PRISMA Flow Diagram.

Figura 03- Fluxograma de seleção dos artigos com base na metodologia PRISMA - Flow Diagram



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

O QUADRO 1 mostra os artigos selecionados para a presente revisão. Destacou-se os estudos (autoria e ano de publicação), título, objetivo, tipo de investigação, base de dados e os principais resultados.

Quadro 01 - Artigos Incluídos na Revisão Integrativa.

ESTUDO	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	BASE DE DADOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
SPEZZIA <i>et al.</i> , 2022	O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças	Evidenciar como procede o uso terapêutico da Cannabis para enfrentamento das doenças	Revisão narrativa	LILACS	Cannabis possibilita abordar e intervir em determinadas patologias presentes nos pacientes advindo de possuir ações benéficas, dentre elas a anticonvulsivantes. Concluiu-se que o emprego terapêutico da Cannabis medicinal pode representar recurso que será válido para resolução do problema de saúde, podendo propiciar melhores condições e qualidade de vida aos pacientes portadores de determinadas patologias em que essa droga pode ser utilizada para tratamento.
CONITEC, 2021	Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléptico	Avaliar se o canabidiol é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos?	Parecer Técnico-científico	BVS	Os membros da Conitec consideraram que não há evidências suficientes para justificar a incorporação de um produto de cannabis específico, considerando a) grande variabilidade de apresentação dos produtos de cannabis; b) não comprovação de intercambialidade ou equivalência entre os produtos disponíveis e os que foram utilizados nos estudos clínicos; c) incertezas quanto a eficácia e magnitude do efeito dos produtos de cannabis para a indicação proposta; d) incertezas quanto a custo-efetividade e impacto orçamentário, com potencial de expansão da utilização para indicações além da população-alvo avaliada; e) relato de representante de pacientes com a condição clínica específica, indicando coerência com os eventos adversos identificados na literatura científica; e f) contribuições à consulta

					pública com entendimento ao encontro das argumentações apresentadas na recomendação preliminar.
OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2020	Uso de canabidiol como terapia adjuvante em paciente com síndrome de Zellweger: relato de caso	Relatar caso de paciente diagnosticado com síndrome de Zellweger e abordar terapêutica com uso de canabidiol para tratamento de epilepsia de difícil controle associada a essa enfermidade.	Relato de caso	LILACS	Não há tratamento definitivo para esta enfermidade, sendo importante tratamento sintomático das crises convulsivas e terapias de reabilitação, nesse caso, o uso de (CBD - RSHO GOLD) provocou uma redução de 92% na frequência de crises diárias do paciente. No entanto, não é possível concluir, ainda, melhoras em outros sinais e sintomas.
PERSON; PUGA; ATALLAH, 2019	O que as Revisões Sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções terapêuticas com Cannabis?	Avaliar as revisões sistemáticas desenvolvidas pela Cochrane, no que concerne à eficácia dos princípios ativos da Cannabis para tratamento de doenças.	Revisão sistemáticas	BVS	Existe carência de evidências até o momento que permitam afirmar a efetividade de Cannabis no tratamento das condições clínicas avaliadas. Os estudos realizados até o momento, com nível baixo de evidência, não demonstraram efeitos adversos graves. Em relação as crises convulsivas, o desfecho primário de análise foi a redução das crises.
CCATES, 2014	Eficácia e segurança de medicamentos a base de <i>Cannabis sativa</i> para o tratamento da epilepsia na Síndrome de Rett	Analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de medicamentos a base de Cannabis sativa para tratamento da epilepsia na Síndrome de Rett	Parecer Técnico-científico	BVS	Não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de participante (pacientes diagnosticados com síndrome de Rett com episódios de epilepsia), intervenção medicamentos a base de <i>Cannabis sativa</i>), comparação (placebo, medicamentos para epilepsia na síndrome de Rett) e desfecho (melhora psicomotora, redução de crises convulsivas e eventos adversos).

Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Os artigos analisados foram publicados nos anos de 2022, 2021, 2020, 2019 e 2014, representando 20%, cada. Quanto ao desenho dos estudos incluídos, dois (40%)

foram pareceres técnico-científicos, uma revisão narrativa, uma revisão sistemática e um relato de caso, representando 20%, cada. Na identificação das fontes para localização destes estudos três (60%) foram publicados na BVS e dois (40%) na LILACS.

6 DISCUSSÃO

A Conitec, órgão que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS, em 2021 emitiu um relatório referente à avaliação de incorporação do canabidiol no SUS. Esse relatório avaliou se o canabidiol é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos, para isso foi realizado uma revisão que foram incluídos 13 estudos (BRASIL, 2021).

Em relação a qualidade de vida foi utilizado o instrumento Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOFCE), em que foi avaliado os aspectos físicos, emocionais, sociais, cognitivos e comportamentais, e são respondidos pelos cuidadores dos pacientes, porém não foi evidenciado nenhum benefício significativo. Outro fator avaliado foi a frequência de crises epiléticas, como parâmetro teve a mediana da variação percentual mensal da frequência de crises epiléticas totais e na taxa de resposta ao tratamento. Nesta avaliação foi possível observar uma diminuição significativa da frequência de crises epiléticas entre pacientes que receberam 20mg/kg/dia de canabidiol comparado ao placebo após 14 semanas de tratamento (BRASIL, 2021).

No que diz respeito a segurança do canabidiol, 8 estudos apontaram a ocorrência de 22 óbitos entre os 1487 pacientes que receberam canabidiol por até 3 anos, porém é considerado uma certeza muito baixa da evidência. Apesar da significância, a evidência é considerada indireta (população e intervenção), risco de viés (no caso dos estudos observacionais sem grupo controle) e impreciso. A frequência de eventos adversos foi superior no grupo que recebeu canabidiol comparada à frequência observada no grupo placebo dos ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento por 14 semanas. Sendo que os eventos adversos mais comuns relatados foram sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento de aminotransferases. Por fim, a decisão da Conitec foi não incorporar o canabidiol no âmbito SUS, conforme Portaria nº 27/2021 (BRASIL, 2021).

Um outro estudo foi realizado pelo Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para elaborar parecer técnico-científico, no qual comparou os medicamentos a base de *Cannabis sativa* com anticonvulsivantes disponíveis no SUS. Foi investigado a eficácia e a segurança no tratamento da epilepsia em pacientes com síndrome de Rett. A síndrome de Rett é caracterizada por perda da interação com o meio associada à regressão da habilidade de comunicação e pela presença de

movimentos estereotipados, especialmente das mãos, que deixam de ser utilizadas com um propósito, onde a epilepsia acomete cerca de 9 em cada 10 crianças. (CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014; DEVINSKY *et al.*, 2014).

Em relação aos resultados desta revisão não foi incluído nenhum estudo pois não atenderam os critérios da pergunta norteadora, bem como metodologia reprodutível, análise de evidência direta, consistência dos resultados dentre os estudos, precisão dos resultados e descrição de desfechos relevantes. Foi identificado 4 estudos que relacionam o uso de *Cannabis sativa* para tratamento da epilepsia, porém não se referem a pacientes diagnosticados com síndrome de Rett (CCATES, 2014).

Apesar do potencial promissor do CBD como um alternativa para o controle da epilepsia em várias síndromes e convulsões refratárias, permanecem vários problemas clínicos e lacunas de dados que podem dificultar a ampla utilização do CBD para uso terapêutico. Algumas questões são levantadas em torno da eficácia anticonvulsivante, no estudo de Person e colaboradores (2019) apontou que não foi possível concluir com confiança sobre a eficácia dos canabidioides no tratamento da epilepsia; e a administração de 200 mg a 300 mg de canabidiol para epilepsia por curto período e em estudos com pequena amostragem não mostrou eventos adversos graves, mas não há evidências de eficácia para tratamento da epilepsia com canabidioides por longo prazo.

Em contraste com essas pesquisas, um relato de caso avaliou o uso do CBD como terapia adjuvante em paciente com síndrome de Zellweger (OLIVEIRA *et al.*, 2020), a síndrome é caracterizada por ser uma doença autossômica recessiva rara, representando a forma mais extrema do espectro de erros inatos do metabolismo que afeta os peroxissomos, e pode também ser denominada síndrome cerebrohepatorenal. O quadro clínico geralmente é observado no período neonatal e primeira infância, incluindo alterações faciais, hipotonia profunda e ausência de reflexos neonatais, além de disfagia, disfunção hepática e convulsões (SANI *et al.*, 2017; SMITTHIMEDHIN; OTERO, 2018).

O estudo mostrou que apesar de não haver tratamento definitivo para a síndrome de Zellweger e não saber exatamente o mecanismo de ação do CBD, a terapia com o CBD parece ser uma abordagem eficaz no controle de crises convulsivas em pacientes com essa doença, provocando uma redução de 92% na frequência de crises diárias do paciente, porém, não é possível concluir melhoras em outros sinais e sintomas (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Corroborando com esse estudo, Spezzia e colaboradores (2022) reportaram, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o uso terapêutico da

Cannabis sativa em diversas doenças, na qual possibilita abordar e intervir em determinadas patologias presentes nos pacientes advindo de possuir ações benéficas anticonvulsivantes, anti-inflamatórias, analgésicas, ansiolíticas, antipsicóticas e antitumorais, concluindo assim que seu emprego terapêutico apresenta recurso que será válido para resolução do problema de saúde, podendo propiciar qualidade de vida aos pacientes portadores de determinadas patologias em que essa droga pode ser utilizada para tratamento.

Apesar dos benefícios dos canabinoides no tratamento da epilepsia, como comprovados pelos os estudo Spezzia *et al.* (2022) e Oliveira *et al.* (2020), este é frequentemente discutido e alguns cuidados devem ser tomados em torno do uso de CBD, como o conhecimento limitado de sua farmacodinâmica e sobre o uso em crises, bem como o uso contínuo para certas síndromes, ocorrência de interações medicamentosas, risco de efeitos adversos e falta de diretrizes terapêuticas padronizadas para seu uso clínico.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CBD é considerado como uma ferramenta complementar para o manejo sintomático de algumas doenças neurológicas, incluído a epilepsia, principalmente quando outras terapias não trazem respostas positivas. Várias pesquisas estão sendo desenvolvidas com os canabinóides isolados, principalmente o CBD. Os resultados, até o presente momento, se mostram favoráveis como a redução de crises. Porém, o seu uso terapêutico ainda necessita de aprovação em diversos países e do incentivo de ensaios clínicos randomizados controlados sobre os efeitos medicamentosos do CBD.

Pode-se concluir que o uso do CBD como terapia adjuvante mostra ser uma alternativa que pode reduzir as crises epiléticas, bem como melhorar as condições e qualidade de vida dos pacientes, como por exemplo, no relato de caso, apresentado nessa revisão, sobre o uso do CBD no tratamento de epilepsia de difícil controle associada a síndrome de Zellweger. Entretanto, ainda não é um medicamento elegível para ser incorporado no SUS.

Existem muitos questionamentos que devem ser esclarecidos com estudos específicos, por exemplo, o mecanismo de ação do CBD, as interações farmacológicas com outros fármacos, principalmente com os anticonvulsivantes, o perfil de segurança a longo prazo, especialmente em termos de desenvolvimento cerebral e gravidez.

REFERÊNCIAS

- ABUHASIRA, R.; SHBIRO, L.; LANDSCHAFT, Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products—Regulations in Europe and North America. **European journal of internal medicine**, v. 49, p. 2-6, 2018.
- ARAGÃO, J. A. et al. O uso de delta-9-hidrocannabinol (THC) e cannabidiol (CBD) no tratamento da doença de Alzheimer: Uma revisão integrativa. In: Doença de Alzheimer: possibilidades alternativas para tratamento e prevenção. **Científica**, v. 2, p. 50–66, 2022.
- BENITO, C. et al. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 277–285, 2008.
- BOEHNKE, K. F.; HÄUSER, W.; FITZCHARLES, M. Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). **Current Rheumatology Reports**, v. 24, n. 7, p. 238-246, 2022.
- BOUAZIZ, J. et al. The clinical significance of endocannabinoids in endometriosis pain management. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 2, n. 1, p. 72-80, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. **Relatório de recomendação: Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos**. Brasília, 2021. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1253631/20210602_relatorio_621_canabidiol_epilepsiarefrataria.pdf. Acesso em: 02 de mai. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Epilepsia. Portaria Conjunta SAS/SCTIE no 17. Brasília, DF.: Diário Oficial da União, 27 jun 2018; p. 1–68, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. 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. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 11 de dezembro de 2019.
- BRODIE, M. J.; BEN-MENACHEM, E. Cannabinoids for epilepsy: what do we know and where do we go?. **Epilepsia**, v. 59, n. 2, p. 291-296, 2018.
- CAMPOS, A. C. et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic

potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, 2012.

CARNEIRO, D. R.; MORGADINHO, A. S. Medicinal Cannabis in clinical neurology: A cloud of uncertainty. **Sinapse**, v. 19, p. 104–113, 2019.

CARVALHO, L. A. et al. Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil Systematic review on the effects of cannabidiol in infantile epilepsy. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 63347-63361, 2021.

CCATES. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Eficácia e segurança de medicamentos a base de Cannabis sativa para o tratamento da epilepsia na Síndrome de Rett. Parecer Técnico Científico, Belo Horizonte, 2014.

CILIO, M. R; THIELE, E. A; DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p.787–790, jun. 2014.

COIT, M. The Fate of Industrial Hemp in the 2018 Farm Bill-Will Our Collective Ambivalence Finally be Resolved. **J. Food L. & Pol'y**, v. 14, p. 12, 2018.

DAVIS, J. P.; RAMSEY, H. H. Antiepileptic action of marijuana-active substances. **Federation Proceedings**, v. 8, p. 284–285, 1949.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.

ESPINOSA-JOVEL, C. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. **Neurología**, v. 38, n. 1, p. 49-55, 2023.

FDA. Food and Drug Administration. **Peripheral and central nervous system drugs**. Advisory Committee Meeting. April 19, 2018. NDA210365. Cannabidiol. 2018. <https://www.fda.gov/media/112565/download>. Acesso em: 02 de mai. 2023.

FRANCO, G. R. R.; VIEGAS, J. R. C. A contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. **Rev Virtual Quim**, v. 9, n.4, p.1773–1798, 2017.

FRIEDMAN, D.; FRENCH, J. A.; MACCARRONE, M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 504-512, 2019.

GASTON, T. E; SZAFLASRKI, J. P. Cannabis para o tratamento da epilepsia: uma atualização. **Relatórios Atuais de Neurologia e Neurociências**, v. 18, n. 73, p. 1-9, 2018.

- GOMES, M. M. Mortality from epilepsy: Brazil (capitals), 1980-2007. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 69, p. 166-169, 2011.
- GÓMEZ-RUIZ, M.; HERNÁNDEZ, M.; MIGUEL, R.; RAMOS, J.A. An Overview on the Biochemistry of the Cannabinoid System. **Mol. Neurobiol**, v. 36, p. 3–14, 2007.
- GONTIÈS, B.; ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **Mneme-Revista de Humanidades**, v. 4, n. 07, 2003.
- GURLEY, R. J.; ARANOW, R.; KATZ, M. Medicinal marijuana: a comprehensive review. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 30, n. 2, p. 137-147, 1998.
- HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química nova**, v. 29, p. 318-325, 2006.
- HOWARD, P. et al. Cannabinoids. **Journal of pain and symptom management**, v. 46, n. 1, p. 142-149, 2013.
- KANNER, A. M.; BICCHI, M. M. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. **Jama**, v. 327, n. 13, p. 1269-1281, 2022.
- MASSI, P. et al. Cannabidiol as potential anticancer drug. **British journal of clinical pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 303-312, 2013.
- MILLAR, S. A. et al. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. November, 2018.
- MOSHÉ, S. L. et al. Epilepsy: new advances. *The Lancet*, v. 385, n. 9971, p. 884-898, 2015.
- OLIVEIRA, S. et al. Uso de canabidiol como terapia adjuvante em paciente com síndrome de Zellweger: relato de caso. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 53, n. 3, p. 321-326, 2020.
- PERSON, O. C.; PUGA, M. E. S.; ATALLAH, A. N. O que as Revisões Sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções terapêuticas com Cannabis?. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, v. 24, p. 183, 2019.
- PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199-215, 2008.
- PERUCCA, E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? **J Epilepsy Res**, v. 7, n. 2, p. 61–76, 2017.
- REDDY, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. **Experimental**

Neurology, v. 359, p. 114237, 2023.

ROGAWSKI, M. A. Reduced efficacy and risk of seizure aggravation when cannabidiol is used without clobazam. **Epilepsy & Behavior**, v. 103, 2020.

ROSENBERG, E. C. et al. Cannabinoids and epilepsy. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 747-768, 2015.

RUSSO, E. B. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 292-297, 2017.

RUSSO, E. B. Cannabis therapeutics and the future of neurology. **Frontiers in integrative neuroscience**, p. 51, 2018.

SANI, M. N. et al. Early Onset Hepatocellular Disease in an Infant with Zellweger Syndrome. **Acta Medica Iranica**, v. 55, n. 4, 2017.

SANTOS, R. G. et al. Phytocannabinoids and epilepsy. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 40, n. 2, p. 135-143, 2015.

SCHLICKER, E.; KATHMANN, M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. **Trends in pharmacological sciences**, v. 22, n. 11, p. 565-572, 2001.

SILLS, G. J.; ROGAWSKI, M. A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. **Neuropharmacology**, v. 168, p. 107966, 2020.

SMITTHIMEDHIN, A.; OTERO, H. J. Scimitar-like ossification of patellae led to diagnosis of Zellweger syndrome in newborn: a case report. **Clinical imaging**, v. 49, p. 128-130, 2018.

SPEZZIA, S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. **Revista de Ciências Médicas**, v. 31, 2022.

STOUT, S. M.; CIMINO, N. M. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. **Drug metabolism reviews**, v. 46, n. 1, p. 86-95, 2014.

YOUNUS, I.; REDDY, D. S. A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 27-45, 2018.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018