

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Ana Carolina Guimarães Costa dos Santos
Natasha Soares da Cunha Gandara

**EFICÁCIA DO USO DE CANABIDIOL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
EPILEPSIA REFRACTÁRIA AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BRASÍLIA

2021

**ANA CAROLINA GUIMARÃES COSTA DOS SANTOS
NATASHA SOARES DA CUNHA GANDARA**

**EFICÁCIA DO USO DE CANABIDIOL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
EPILEPSIA REFRACTÁRIA AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Jacqueline Coimbra Gonçalves Moser

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaríamos de agradecer à nossa orientadora Jacqueline Coimbra por todo o suporte e orientação neste presente trabalho e a todos os pesquisadores e cientistas que nos espelhamos e serviram de inspiração para buscarmos mais conhecimentos e evidências para acrescentar sabedoria nessa longa jornada científica.

Agradecemos também a nossos familiares e amigos que nos incentivaram nos momentos mais difíceis e complicados que passamos durante a pandemia de COVID-19.

Gratidão ao Universo (Ana Carolina) e à Deus (Natasha) que nos mandaram toda a energia positiva e bênçãos que nos mantiveram no caminho certo com muita saúde, inteligência, prosperidade, luz e pessoas queridas à nossa volta.

Por último, agradecemos uma à outra por todo o empenho, dedicação e carinho que precisávamos ter durante esse projeto.

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico, caracterizado por crises epiléticas espontâneas e recorrentes, a qual pode atingir todas as idades. Alguns pacientes podem apresentar resistência aos fármacos antiepiléticos convencionais, que afetam o desenvolvimento e diretamente na sua qualidade de vida. Esta situação crítica levou a uma busca por soluções adicionais, como o uso dos canabinóides. O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia do canabidiol no tratamento de epilepsias refratárias em pacientes pediátricos. Para isto foram realizadas buscas nas bases de dados Cochrane, EBSCO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os seguintes descritores: “Refractory Epilepsy” e “Cannabidiol”, empregado o conector “AND/E”, nos idiomas: inglês, espanhol e português. Os artigos foram selecionados por dois pesquisadores e ao final da seleção foram analisados 25 artigos. Foram extraídas e avaliadas as seguintes informações: idade dos participantes, tipo de epilepsia, dosagem do canabidiol, redução do número e/ou intensidade das crises e efeitos adversos. Quanto à frequência das crises, quatorze estudos apresentaram pacientes que obtiveram 100% da diminuição das crises, entretanto a grande maioria de todos os participantes envolvidos tiveram reduções menores (19% - 99%). Três estudos evidenciaram que tiveram reduções menores que 50% na frequência das crises. Em relação às doses utilizadas, não foi observado um padrão tendo uma variação de 1 a 50 mg/kg/dia. Em todos os estudos avaliados foram relatados efeitos adversos referentes ao uso dos canabinóides (4 a 14%) dos pacientes. Após análise dos artigos pode-se concluir que o uso de derivados canabinóides é eficaz para o tratamento de epilepsias refratárias ao tratamento em pacientes pediátrico com efeitos adversos em geral mais leves que as DAEs, contudo não foi possível estabelecer um padrão de dosagem para cada síndrome.

Palavras-chave: Canabinoides, THC, Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
3. MÉTODO.....	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1. Frequência das crises	13
4.2. Doses	13
4.3 Efeitos adversos.....	13
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
6. REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico, caracterizado por crises epiléticas espontâneas e recorrentes, a qual pode atingir todas as idades. Sua etiologia pode estar relacionada a fatores genéticos, estruturais, metabólicos, imunológicos, infecciosos e idiopáticos. A classificação dessa patologia mais aceita na atualidade baseia-se nas manifestações clínicas e eletroencefalográficas das crises. Esta classificação fragmenta as crises em duas grandes categorias: as crises parciais e as generalizadas (BORGES *et al.*, 2017).

A epilepsia infantil pode ser dividida em dois grandes grupos de síndromes epiléticas: benignas que são epilepsias sintomáticas facilmente controladas, e um grupo menor, mas significativo de crianças com epilepsias resistentes à fármacos antiepiléticos convencionais. O fardo da epilepsia refratária em bebês/crianças e também em suas famílias é enorme, além dos riscos ocasionados pelas convulsões frequentes que afetam o desenvolvimento e diretamente na sua qualidade de vida. A maioria dessas crianças são submetidas à politerapia com coadjuvantes ao tratamento convencional. Esta situação crítica levou a uma busca por soluções adicionais, como o uso dos canabinóides encontrados na *Cannabis sativa* (BEN-ZEEV, 2020).

A planta *Cannabis sativa* contém cerca de 100 compostos conhecidos como fitocannabinóides, os produtos da cannabis são capazes de tratar a epilepsia com os dois principais componentes mais abundantes na planta: o psicoativo tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Os fitocannabinóides citados são estruturalmente semelhantes, mas diferem em seus efeitos farmacológicos, Os dois por sua vez, possuem propriedades anticonvulsivantes que podem ser uma alternativa possível para epilepsias refratárias ao tratamento convencional (DE CARO *et al.*, 2017).

O canabidiol (CBD) é um dos principais componentes químicos da *Cannabis sativa*. Em contraste com o THC, o CBD não tem efeitos psicoativos e é desprovido da irresponsabilidade por abuso. Comparado com as drogas convencionais (DAE 's), o CBD tem uma estrutura química e mecanismo de ação distinta. O CBD tem baixa afinidade e atividade nos receptores canabinóides, assim, as suas propriedades anticonvulsivantes são principalmente mediadas pela modulação dos níveis intracelulares de Ca²⁺, através da inibição da proteína G acoplada (LATTANZI *et al.*, 2018).

Diante do exposto, o presente trabalho teve por objetivo elucidar a eficácia do tratamento com canabidiol em pacientes com epilepsias refratárias pediátricas resistentes aos fármacos convencionais.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Desde a antiguidade, há relatos de epilepsia. Esse termo foi imposto ao significado de ser “possuído”, sendo referido pela primeira vez na Grécia. Pela escassez de conhecimento acerca da doença, os diversos povos relacionaram a epilepsia a possessões espirituais, trazendo uma falsa crença e misticismo que perduram até os dias de hoje, sendo associada a uma origem sagrada ou demoníaca. A epilepsia é definida pela hiperatividade neuronal, ocasionando descargas elétricas excessivas e sincrônicas. Para ocasionar as crises é necessário o desequilíbrio entre excitação e inibição do cérebro relacionado à descargas excessivas de potencial de ação, os canais iônicos também são fatores biológicos muito importantes nesse processo pois são classificados de acordo com o estímulo que os moderam, como os dependentes de voltagem, os operados por ligantes, os associados à proteína G e os associados a segundos mensageiros (COSTA; BRANDÃO; SEGUNDO, 2020).

O fenômeno epilético pode ser originado em uma ou mais regiões específicas dos hemisférios cerebrais. As crises focais iniciam em um único foco do hemisfério com as descargas neuronais excessivas e assim, existindo a possibilidade de partir para ambos os hemisférios, evoluindo para crises generalizadas. No sistema de classificação, a distinção entre as crises depende principalmente de se o início dessas descargas ocorrem no córtex cerebral e se é de origem focal ou generalizada. É de extrema importância saber qual é a classificação, pois a escolha das intervenções médicas e cirúrgicas apropriadas se baseiam no tipo de crise (SIRVEN, 2015).

É estimado que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em cerca de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia amplia proporcionalmente com o aumento da idade, em contrapartida, nos países ainda em desenvolvimento geralmente atinge picos expressivos na adolescência e idade adulta. A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%. A maior prevalência foi em classes sociais menos favorecidas (7,5/1000) e

em idosos (8,5/1000). No Brasil, São Paulo apresenta uma prevalência da doença de 11,9/1000 e em Porto Alegre de 16,5/ 1000 (MS - Ministério da saúde, 2018).

Cerca de 30% dos portadores de epilepsia, mesmo com a definição da causa estabelecida, não possuem o controle adequado das crises com a terapia farmacológica antiepiléptica disponível, sendo denominada epilepsia refratária. A falta de controle das crises pode acarretar aos pacientes diversos prejuízos cognitivos, motores, psicológicos e sociais, conseqüentemente a ocorrência das crises têm maior recorrência e menos previsibilidade. Estes fatores influenciam drasticamente o processo de saúde e doença desses pacientes, que acabam influenciando e tornando-os mais suscetíveis ao aparecimento de novos transtornos, aos quais podem comprometer a sua autonomia e gerar maior dependência de cuidadores (HOPKER *et al.*, 2017).

As síndromes epilépticas refratárias da infância constituem um grupo altamente polimórfico, tanto em suas manifestações clínicas como na variabilidade da expressão individual. As crises epilépticas de difícil controle medicamentoso relacionam-se a fatores neuromaturacionais e fisiológicos do cérebro em desenvolvimento: como a elevada excitabilidade; a reorganização das conexões excitatórias recorrentes em áreas susceptíveis a hipóxia e isquemia (como o hipocampo) e a diminuição de circuitos inibitórios mediados pelo GABA. Os principais tipos de síndromes epilépticas pediátricas são: Encefalopatia epiléptica, Síndrome de West, Dravet, Doose, Lennox-Gastaut, Sturge-weber e Ohtahara (MUSZKAT, 2021).

O objetivo dos tratamentos é proporcionar boa qualidade de vida aos pacientes. O sucesso depende de diversos fatores, entre eles, escolher uma DAE com longa meia vida e cinética linear, que seja bem tolerada e adequada à manifestação epiléptica. Deve-se evitar prescrever exageradas politerapias e medicações que gerem comprometimentos graves. Existem diversos tratamentos disponíveis para as epilepsias, como para algumas crianças que podem se candidatar à cirurgia, estimulação vagal ou dieta cetogênica. A epilepsia é considerada refratária quando houver controle inadequado com o uso regular de no mínimo 2 ou 3 DAE's, em dose máxima tolerada, por 18 a 24 meses. O avanço das ciências da saúde proporcionaram outras alternativas viáveis para essa parcela de pacientes refratários a tratamentos convencionais, como o exemplo dos canabinóides encontrados na *Cannabis sativa* (SILVA; CARDOSO; MACHADO, 2013).

A *Cannabis sativa* possui centenas de substâncias químicas em sua composição, mais conhecidas como fitocanabinóides. Os compostos majoritários são: Δ^9 -THC - Tetrahydrocannabinol (principal composto psicoativo) e o Canabidiol (CBD). Existem relatos do seu uso terapêutico há séculos e atualmente é utilizado por suas propriedades, sendo utilizado como exemplo por oncologistas em pacientes que estão em quimioterapia (potencial antiemético). Segundo CARVALHO e TREVISAN, o composto Δ^9 -THC é a principal substância psicotrópica da maconha ele pode ser utilizado como antiemético (náuseas e vômitos), estimulante do apetite e possui efeitos analgésicos. O THC age principalmente no sistema nervoso central, nos receptores CB₁, o que pode levar aos efeitos colaterais no uso contínuo - como alterações na cognição e memória, dependência psicológica, euforia, depressão e efeito sedativo - e por sua vez, também age no sistema imunológico e reprodutivo.

As células naturalmente possuem receptores canabinóides específicos (CBR's), localizados no sistema nervoso central (CB₁) e no sistema periférico (CB₂), além da identificação dos ligantes canabinóides endógenos. A partir destas descobertas, foi possível ter o entendimento de alguns aspectos importantes relacionados ao mecanismo de ação dos canabinóides. Acredita-se que esses dois receptores canabinóides, são os responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides. Ainda assim, ainda não são conhecidas as diferenças de funcionamento entre os dois tipos de receptores. Os receptores canabinóides CB₁ e CB₂ são, particularmente, abundantes em algumas áreas do cérebro. Os receptores CB₁ são abundantes no cerebelo, região responsável pela coordenação dos movimentos do corpo; no hipocampo, responsável pela aprendizagem, memória e resposta ao stress e, no córtex cerebral, responsável pelas funções cognitivas. Os receptores colinérgicos nicotínicos possuem a capacidade de controlar a transmissão sináptica, pois atuam como mediadores da neurotransmissão excitatória rápida, estudos demonstram que os canabinóides atuam como antagonistas desses receptores, se mostrando eficaz para a redução das crises epiléticas (GODOY-MATOS *et al.*, 2006).

De acordo com HONÓRIO; ARROIO; SILVA, as proteínas-G é uma das primeiras proteínas ativadas no processo de transdução de sinais, e isto leva a mudanças em várias componentes intercelulares, o que ocasiona mudanças nas funções celulares. Os receptores canabinóides estão inseridos na membrana celular, onde estão acoplados às proteínas-G e à

enzima adenilato ciclase (AC). Os receptores são ativados quando interagem com ligantes, como anandamida ou Δ^9 -THC, a partir desta interação, uma série de reações ocorre, incluindo inibição da AC, o que diminui a produção de cAMP (as atividades celulares dependem da enzima adenosina monofosfato cíclica - cAMP); abertura dos canais de potássio (K^+), diminuindo a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio (Ca^{+2}), levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores. Estes canais podem facilmente influenciar na comunicação celular e interferir na despolarização neuronal. O aumento do cálcio intracelular é um fator desencadeante para que os compostos se liguem aos receptores. Após essa interação, há reações em vários componentes intracelulares, que incluem a inibição da AC, abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores. O resultado final dessa interação depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação desse receptor.

Há vários tipos de agonistas para esses receptores e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com receptor, que determina a dose efetiva do fármaco e a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que esses fármacos transmitem às células. A potência e a eficácia do Δ^9 -THC são relativas em comparação aos demais ligantes. O desenvolvimento de derivados apresentando alta afinidade para cada tipo de receptor se tornou possível após o isolamento desses diferentes tipos de receptores (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

O canabidiol (CBD) vem ganhando bastante visibilidade diante dos seus efeitos farmacológicos em doenças como: autismo, epilepsia, ansiedade e outros, por também possuir uma taxa menor de efeitos adversos em pacientes, sendo relatada pela maior parte a sonolência. O CBD tem a capacidade de antagonizar os efeitos psicotomiméticos do THC, levantando a hipótese de que o mesmo pode apresentar propriedade ansiolítica, bem como um perfil antipsicótico. O Canabidiol tornou-se alvo de vários estudos, revelando um amplo espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora. Os novos fármacos são administrados com os ambos principais canabinóides em sua fórmula, mas com maior concentração de CBD, por seus efeitos fisiológicos e também por sua ação de equilibrar os efeitos do THC (MATOS *et al.*, 2017).

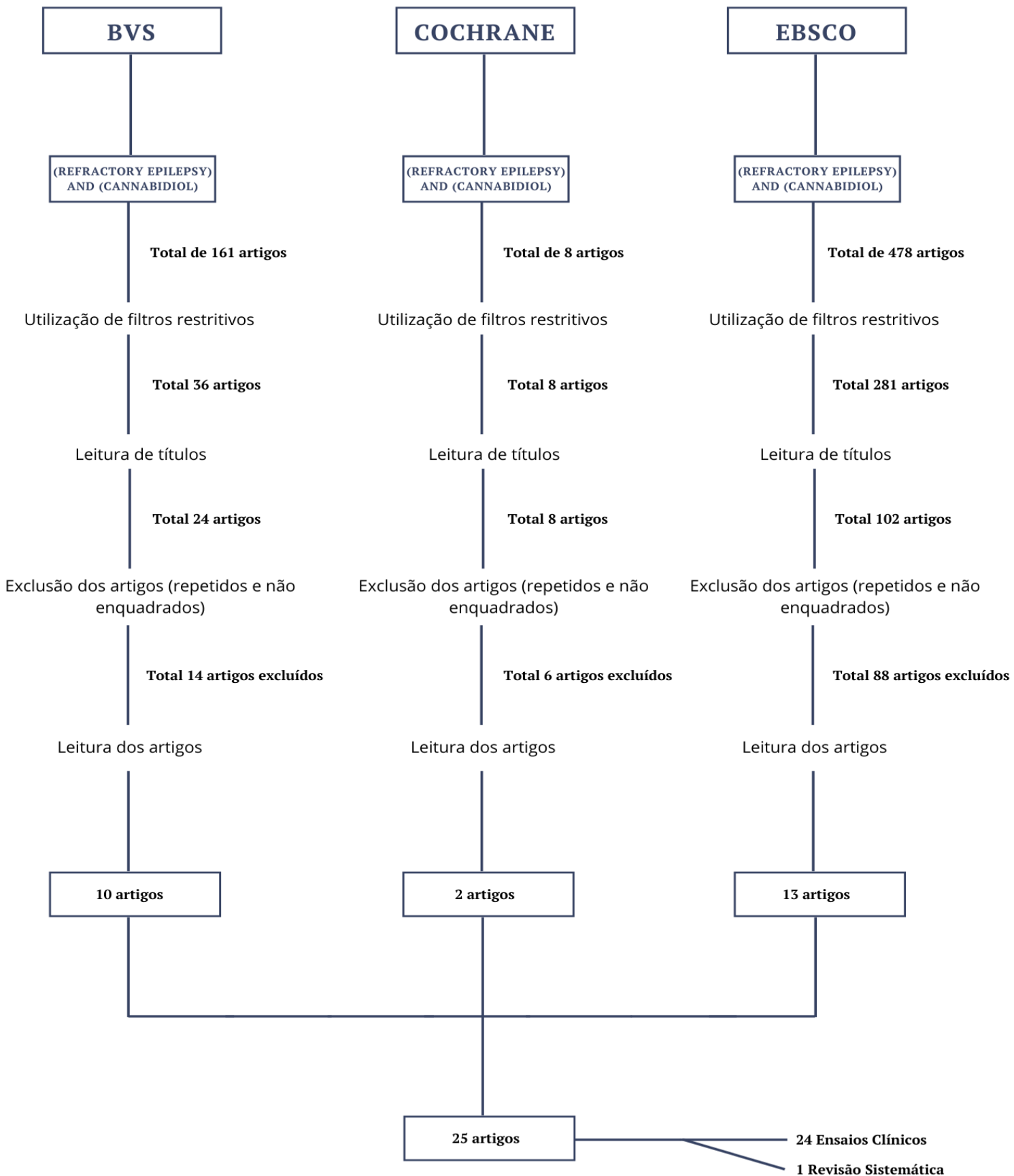
3 MÉTODO

O presente trabalho consistiu de uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do canabidiol no tratamento de epilepsias refratárias em pacientes pediátricos. Foram realizadas buscas nas bibliotecas virtuais Cochrane, EBSCO e Portal da Biblioteca Virtual Regional em Saúde (BVS) utilizando os seguintes descritores: “Refractory Epilepsy” e “Cannabidiol”, empregado o conector “AND/E”, nos idiomas: inglês, espanhol e português. A busca pelos artigos foi realizada desde o segundo semestre de 2020 até o segundo semestre de 2021 (agosto 2020/julho 2021), sendo somente incluídos artigos dentro dos últimos 20 anos, disponíveis em versão digital. Devido ao curto período do projeto, não foi incluída na metodologia a busca na literatura cinzenta, considerando a dificuldade de obtenção de dados.

Foram definidos como critérios de inclusão: estudos experimentais em pacientes pediátricos humanos (ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, uma revisão sistemática) e apenas aquelas que se encontravam na língua inglesa, espanhola e/ou portuguesa. Os critérios de exclusão necessários foram retirar os estudos que não se adequavam aos descritores definidos e os tipos de ensaios clínicos, além do uso do CBD em epilepsias refratárias apenas em adultos.

Com base nos critérios de busca foram encontrados ao todo 647 artigos nas bases de dados EBSCO, BVS e Cochrane. Após o uso de filtros restritivos, foram selecionados o quantitativo de 325 artigos para a leitura dos títulos. Segundo os critérios de elegibilidade e critérios de exclusão, foram apurados para leitura na íntegra 25 artigos (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da metodologia



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vinte e cinco estudos associados aos benefícios do tratamento do canabidiol em epilepsias refratárias pediátricas foram avaliados neste presente estudo. A maioria dos estudos utilizaram o óleo de canabidiol purificado (60%), e 40% de todos os estudos selecionados faziam uso de produtos combinados de CBD e THC. Os estudos envolveram crianças com as síndromes: Lennox- Gastaut, West, Dravet, Doose, Ohtahara, Epilepsia focal e Multifocal, Encefalopatia epiléptica, epilepsia generalizada, epilepsia infantil intratável, espasmos infantis, Sturge-Weber e epilepsia infantil de ausência focal (Quadro 1). Em relação à faixa etária dos participantes foram de 1 mês a 55 anos e todos os estudos mantiveram o tratamento base com as medicações antiepilépticas (DAE's).

4.1 *Frequência das Crises*

Em quatorze estudos apresentaram pacientes que obtiveram 100% da diminuição das crises, entretanto a grande maioria de todos os participantes envolvidos tiveram reduções menores (19% - 99%). Três estudos evidenciaram que tiveram reduções menores que 50% na frequência das crises. Quatorze estudos também apresentaram uma redução de 80-100% das crises.

4.2 *Doses*

As doses iniciais foram de >1 a 5mg/kg/dia e as doses máximas foram de 11 a 50mg/kg/dia. A maioria dos estudos obtiveram as doses divididas em duas à três vezes ao dia, ampliando sua concentração gradativamente até o limite da dose máxima individual.

4.3 *Efeitos adversos*

Todos os estudos selecionados apresentaram pelo menos um efeito adverso leve durante o percorrer das pesquisas, mas ocorreram em uma mínima parcela dos indivíduos (4 - 14%). Os efeitos mais observados foram sonolência e/ou prejuízo no sono, diminuição ou aumento do apetite, perda de peso, vômitos, piroxia, diarreia, fadiga e convulsões (alguns casos de doses máximas). Houve a exceção de um estudo que obteve 60% dos indivíduos com efeitos adversos porém, o mesmo apresentava uma pequena quantidade de participantes (5 pessoas).

Quadro 1: Resultados individuais dos estudos selecionados

Referência	População	Síndrome	Tratamento	Controle	Doses	Resultados
(AGUIRRE-VELÁZQUEZ, 2017)	9 meses – 18 anos	Lennox- Gastaut, West, Doose, Ohtahara.	Cannabidiol associado a THC + DAE	Placebo + DAE	Inicial de <1mg/kg/dia, aumentadas com o passar do estudo até a dose máxima de 11mg/kg/dia	Os resultados indicam uma diminuição das convulsões em 81,3% dos casos, 16% livres de convulsões, 51% mostrando melhora moderada a significativa, e 16% apresentando leve melhora.
(CHEN; BORGELT; BLACKMER, 2019)	1- 30 anos	Lennox- Gastaut e Dravet	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Dose inicial de 5mg/kg/dia, após uma semana foi aumentado para 10mg/kg/dia; Com o decorrer do estudo, as doses máximas chegaram a 20 mg/kg/dia	Na fase secundária, houve reduções de ≥25%, ≥50%, ≥75% e 100% no tipo de crise primária, redução no total convulsões, redução de convulsões e resultados de segurança.
(CHEN <i>et al.</i> , 2018)	1-16 anos	Epilepsia focal e multifocal, Encefalopatia epiléptica, Síndrome de Lennox- Gastaut, Dravet, Doose, epilepsia generalizada	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial 5 mg/kg/dia(dividido em duas administrações diárias), com o passar das semanas foram progredindo até 25 mg/kg/dia.	Síndrome de Dravet houve redução na frequência de apreensão maior no canabidiol do que no grupo placebo (38,9% x 13,3%), alcançou uma diferença mediana de 22,8% na frequência de convulsão dos grupos.

(DEVINSKY <i>et al.</i> , 2016)	1-30 anos	Epilepsia infantil intratável	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Os pacientes receberam cannabidiol oral de 2–5 mg / kg por dia, titulado até a intolerância ou até uma dose máxima de 25 ou 50 mg/kg/dia	Para todos os tipos de convulsões, 37% dos pacientes tiveram uma redução de 50% ou mais, 22% pacientes tiveram uma resposta de 70% ou mais, e 8% tiveram uma resposta de 90% ou mais.
(DEVINSKY <i>et al.</i> , 2017)	2-18 anos	Dravet	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Uso de três doses de cannabidiol (5, 10 e 20 mg/kg/dia), a dose máxima, que era segura, não estava associado a efeitos colaterais.	Houve uma redução na frequência de crises convulsivas em 50% ou mais durante o período de tratamento e ocorreu em 43% do grupo cannabidiol e em 27% dos pacientes do grupo placebo. Durante o período de tratamento, poucos pacientes no grupo cannabidiol e nenhum paciente no grupo placebo estavam livres de convulsões.
(DEVINSKY <i>et al.</i> , 2018)	2 – 55 anos	Lennox -Gastaut	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	A dose foi de 2,5 mg /kg/dia e aumentando em 2,5 a 5,0 mg em dias alternados até que a 20mg/kg/dia.	Reduções de pelo menos 50% e 75% da linha de base na queda-apreensão da frequência durante o período de tratamento.

(ELLIOT et al., 2020)	Revisão sistemática - pacientes pediátricos	Lennox –Gastaut e Davet	Cannabidiol associado a THC + DAE	Placebo +DAE	Diferentes produtos a base de Canabidiol e THC (pela variedade dos produtos, não houve quantificação exata das doses).	Quatorze estudos avaliaram a frequência na redução média de 19,8% em ensaios clínicos randomizados e 30% -90% em ensaios clínicos não-randomizados. Vinte e três estudos têm evidências de apreensão das crises no tratamento com canabidiol e mais 3 estudos relataram que nenhuma criança ficou livre das crises e um estudo obteve 5% das crianças livres de crises.
(FREEMAN, 2018)	2 – 17 anos	Lennox –Gastaut e Davet	Cannabidiol + DAE	DAE	Dose inicial de 5mg/kg/dia. Com o decorrer do estudo, as doses máximas chegaram a 20 mg/kg/dia.	50% dos pacientes obtiveram redução das convulsões (maior que 50%).
(GEFFREY <i>et al.</i> , 2015)	4 – 10 anos	Epilepsias refratárias	Cannabidiol + DAE	DAE	Dose inicial de 5mg/kg/dia. Com o decorrer das semanas, as doses máximas chegaram a 25 mg/kg/dia.	70% dos indivíduos tiveram uma redução > 50% nas convulsões. Apenas dois sujeitos tiveram um aumento na frequência de convulsões (14% e 99%, respectivamente).

(HAUSMAN-KEDEM; MENASCU; KRAMER, 2018)	1 – 20 anos	Epilepsias refratárias	Cannabidiol associado a THC + DAE	Placebo + DAE	Dose inicial de 2 a 5mg/kg/dia (dividido em três administrações diárias. Com o decorrer do estudo, as doses máximas chegaram a 32 mg/kg/dia.	43,5% tiveram uma redução de convulsão de 0-49%, incluindo 2 pacientes com exacerbação de convulsões, 22% tiveram uma redução de 50-75%, 30% tiveram uma redução de 75- 99% e 4% estavam livres de convulsões.
(HUSSAIN <i>et al.</i> , 2015)	3 – 24 anos	Lennox –Gastaut e espasmos infantis.	Cannabidiol associado a THC + DAE	DAE	Dose inicial de 2,9/kg/dia divididas em 2-3 doses ao dia). Com o decorrer o estudo, as doses máximas chegaram a 7,5 mg/kg/dia.	0,4% dos entrevistados relataram um aumento da frequência e 0,9% relataram nenhuma mudança. 85% relataram uma redução na frequência, E 14% relataram livres das crises. Cerca de 86% relataram melhora ou piora em 14 dias.
(KAPLAN <i>et al.</i> , 2017)	1 mês – 45 anos	Sturge-Weber	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 5mg/kg/dia (dividido em duas administrações diárias). Com o decorrer do estudo, as doses máximas chegaram a 25 mg/kg/dia.	60% tiveram uma redução de convulsões superior a 50% e relataram uma melhora na qualidade de vida. 60% dos indivíduos relataram efeitos colaterais leves considerados relacionados ao CBD.

(KNUPP <i>et al.</i> , 2019)	1 mês - 21 anos	Lennox- Gastaut, Dravet e epilepsia infantil de ausência focal	Cannabidiol associado a THC + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 0,6 mg/kg/dia. Com o decorrer do estudo, as doses máximas chegaram a 20 mg/kg/dia.	43% a 44% tiveram pelo menos uma redução de 50% nas convulsões em comparação com 24% -27% daqueles no grupo de placebo.
(LAUX <i>et al.</i> , 2019)	1 - 51 anos	Lennox- Gastaut e Dravet	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 2mg/kg/dia, aumentada para 10 mg/kg/ dia até o limite da dose máxima de 25-50 mg/kg/dia	Houveram reduções médias de 50% na frequência de apreensão e 44% na frequência total mensal. Após 12 semanas, a porcentagem de pacientes com convulsão $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% para as reduções em comparação com a linha de base foram 53%, 23% e 6% para convulsões motoras e 46%, 26% e 5% para convulsões totais.
(MILLER <i>et al.</i> , 2020)	2 – 18 anos	Dravet	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 2,5 mg/kg/dia (dividido em duas administrações diárias), com o passar do estudo atingiam a dose de 10mg/kg/dia (grupo CBD10) e 20 mg/kg/dia (grupo	A redução percentual na crise convulsiva do grupo com canabidiol foi de 48,7% e 45,7% (CBD10 E CBD20 respectivamente), e para o grupo placebo foi de 29,8% e 25,7% (CBD10 E CBD20).

					CBD20).	
(NEUBAUER; BENEDIK; OSREDKAR, 2018)	2 – 55 anos	Epilepsias refratárias	Cannabidiol associado a THC + DAE	DAE	Dose inicial de 1-3mg/kg/dia, aumentada até o limite da dose máxima de 16mg/kg/dia	48,5% tiveram uma melhora de 50% ou mais e 21,2% ficaram sem convulsões. Nenhum dos pacientes relataram piora na frequência das crises, embora o tratamento com CBD não teve efeito benéfico na frequência das crises em 22,7% dos pacientes.
(PIETRAFUSA <i>et al.</i> , 2019)	1 – 18 anos	Lennox- Gastaut e Dravet	Cannabidiol associado a THC + DAE	Placebo + DAE	A dose inicial foi de 2,5 - 5 mg/kg dia (dividido em duas administrações diárias), até intolerância ou máxima dose de 25 mg/k/dia.	37,9% tiveram uma melhora ≥ 50% na frequência de crises. 0,2% tornou-se livre de crises. Nenhum dos pacientes relatou piora da frequência das crises, porém 62,1% não experimentaram nenhum efeito benéfico em relação à frequência de convulsões (melhora <50%).
(PORCARI <i>et al.</i> , 2018)	1 mês – 18 anos	Epilepsias refratárias	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 0,018mg/kg/dia até a dose máxima de 50mg/kg/dia.	39% dos pacientes tiveram uma redução de 50% nas convulsões, com 10% ficando sem crises. Com o uso

						concomitante de DAE's, 44% dos pacientes tiveram uma redução de 50% nas convulsões após a adição de canabidiol em comparação com 33% na população que não tomava DAE's.
(REITHMEIER <i>et al.</i> , 2018)	1 – 10 anos	encefalopatia epiléptica	Cannabidiol associado a THC + DAE	DAE	Inicial 2-3mg/kg/dia (dividido em duas administrações diárias). Com o passar dos meses, houve aumento gradativo até 12mg/kg/dia.	84% houveram uma diminuição na frequência das crises e mais da metade dos participantes se tornaram livres de convulsões ou tiveram uma recuperação superior a 80% redução na frequência.
(SANDS <i>et al.</i> , 2019)	1 - 17 anos	Lennox- Gastaut e Dravet	Cannabidiol + DAE	DAE	Inicial de 5 mg/kg/dia em incrementos de 5 mg/kg/dia para uma dose alvo de 25 mg/kg/dia.	O canabidiol foi eficaz em 26,9% das crianças com epilepsia refratária. Era bem tolerado em cerca de 20% dos pacientes, mas 80,8% apresentaram eventos adversos, incluindo 23,1% com eventos adversos graves.
(SAVAGE <i>et al.</i> , 2020)	2,5 - 51 anos	Lennox- Gastaut e Dravet	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 5 mg/kg/dia, aumentado em 5 mg/kg/dia	Houve uma taxa de resposta significativamente

					semanalmente, até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia.	maior para indivíduos que tomaram canabidiol e clobazam do que aqueles que tomaram o canabidiol sem o clobazam dentro do primeiro ano.
(THIELE <i>et al.</i> , 2019)	2 - 55 anos	Lennox- Gastaut	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Titulado de 2,5 a 20 mg/kg/dia ao longo de um período de titulação de 2 semanas. Doses poderiam ser reduzidas se não toleradas ou aumentadas até 30 mg/kg/dia.	A redução na frequência das convulsões de queda variaram de 48% a 60% (12 semanas) e 48% a 57% (12 semana até 48 semana). 88% dos pacientes / cuidadores relataram uma melhora na condição geral do paciente.
(THIELE <i>et al.</i> , 2018)	2 - 55 anos	Lennox- Gastaut	Cannabidiol + DAE	Placebo + DAE	Inicial de 2-5mg/kg/dia, com o passar do estudo, houve aumento gradativo até 20mg/kg/dia.	A redução percentual mediana na frequência de crises de queda mensal da linha de base foi de 43,9% no grupo canabidiol e 21,8% no grupo placebo.
(TREAT <i>et al.</i> , 2017)	1 mês - 18 anos	Lennox- Gastaut, Dravet e Doose	Cannabidiol associado a THC + DAE	DAE	Tipo de produto(CBD x THC e/ou marca) e informações de dosagem foram coletadas, no entanto, esta informação era frequentemente não	49% relataram pelo menos alguma melhora das convulsões. 24% foram considerados respondedores ao tratamento com uma redução > 50% na carga

					documentada e, portanto, não foi analisada.	de convulsões. Pacientes com Lennox-Gastaut tiveram uma significativa proporção maior de respondedores quando comparados a todos os outros pacientes (58%).
(TZADOK <i>et al.</i> , 2016)	1 - 18 anos	Lennox- Gastaut, Dravet e Doose	Cannabidiol associado a THC + DAE	DAE	A dosagem de CBD variou de 1 a 20 mg/kg/dia, e foi dividida em dois grupos, 1–10 mg/kg/dia e 10–20 mg/kg/dia. A dose final usada para cada paciente foi definida de acordo com a convulsão-resposta e efeitos colaterais.	89% dos pacientes relataram redução na frequência de convulsões, deles: 18% relataram redução de 75-100%, 34% relataram redução de 50-75%, 12% relataram redução de 25-50% e 26% relataram redução <25%.

Esta revisão sistemática atualizada incorporou estudos dos últimos 20 anos que tratavam sobre o uso do canabidiol em pacientes com epilepsias refratárias ao tratamento de abordagens convencionais. Consequentemente, foram selecionados 24 ensaios clínicos (randomizados e não randomizados) e uma revisão sistemática. Este tema é de uma área ativa na pesquisa científica, que necessita de diversas atualizações ao longo dos anos para agregar mais conhecimento e experiência aos profissionais da saúde e famílias que lidam com essas neuropatologias todos os dias. Esses profissionais por sua vez, se baseiam nas evidências, as quais servem de referência para tomarem as decisões de tratamento de acordo com cada síndrome e características clínicas de cada paciente.

As evidências dos estudos disponíveis foram consistentes em seus tratamentos com o uso de canabinóides para o tratamento de pacientes pediátricos com epilepsias refratárias, observadas nos 24 estudos totais selecionados. Entretanto, houveram algumas limitações, quando foram utilizados fármacos com CBD associados ao THC, pois em algumas marcas não foi possível ver a dosagem específica do CBD (TREAT *et al*, 2017; ELLIOT *et al*, 2020).

Foi observado que 50% dos artigos apresentaram participantes apenas com as síndromes de Dravet e Lennox Gastaut, as quais, são as mais recorrentes nessa população, enquanto poucas das demais neuropatologias foram abordadas.

Os artigos selecionados apresentaram confirmações de declínios significativos nas intensidades e frequências das crises convulsivas, progressos nos desenvolvimentos motores e cognitivos, homeostase do sono e um incremento na qualidade de vida física e emocional dos participantes. Todavia, os 24 estudos selecionados citavam pelo menos um efeito adverso leve que ocorreram em uma mínima parcela dos indivíduos (4 - 14%). Os efeitos mais mencionados foram a desregulação do sono, diminuição ou aumento do apetite, perda de peso, vômitos, pirexia, diarreia, fadiga e convulsões em alguns casos de doses máximas.

As dosagens iniciais foram de >1 a 5mg/kg/dia, de acordo com a sintomatologia dos pacientes, elas evoluíram para doses máximas de 11 a 50mg/kg/dia. A maioria dos estudos apresentaram as doses divididas em duas à três vezes ao dia, ampliando sua concentração gradualmente até o limite da dose máxima individual suportada pela criança.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)

A epilepsia refratária é uma patologia debilitante grave a qual os pacientes são acometidos por sequelas neurológicas causadas pela morte neuronal durante as crises

epilépticas. Por se tratar de uma doença que não responde aos medicamentos convencionais, a investigação de novas formas de tratamento, como uso do canabidiol, são de extrema importância para os pacientes e familiares dos acometidos.

Foi evidenciado a segurança e eficácia do uso dos dois principais canabinóides (CBD e THC) em pacientes pediátricos, aos quais possuíam efeitos adversos leves em comparação a outros tratamentos considerados mais invasivos e tóxicos para o metabolismo infantil.

Vê-se necessária a realização de mais pesquisas e regulamentações fundamentadas na utilização do canabidiol e dos outros canabinóides no tratamento de epilepsias refratárias, visando a melhora significativa na qualidade de vida dessas crianças e famílias.

Recomenda-se a implementação de estratégias públicas sobre o canabidiol no tratamento das epilepsias e em outras demais doenças. Proporcionando a popularização e acesso à familiares de todas as classes sociais, desmarginalizando toda visão errônea e preconceituosa sobre a *Cannabis* medicinal.

6. REFERÊNCIAS

ABU-SAWWA, R; SCUTT, B; PARK, Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v.25, n.6, p.485-499, 2020. DOI:10.5863/1551-6776-25.6485.

AGUIRRE-VELÁZQUEZ, CG. Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (Medicinal cannabis) in Mexican Children with Refractory Epilepsy. **Neurology Research International**, México, v.2017, mar. 2017. DOI:10.1155/2017/2985729.

ARZIMANOGLU, A. et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Epileptic Disord**, v.22, n.1, pg.1-14, fev. 2020. DOI:10.1684/epd.2020.1141

BEN-ZEEV, B. Medical Cannabis for Intractable Epilepsy in Childhood: A Review. **Rambam Maimonides Medical Journal**, Israel, v.11, n.1, jan. 2020. DOI:10.5041/RMMJ.10387.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 3, pg. 267-279, jun. 2008. DOI: 10.1590/S0034-70942008000300010.

BORGES, J. F. C. et al. Epilepsia refratária ao tratamento farmacológico. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, Minas Gerais, v. 20, n. 1, pg. 174-180, nov. 2017. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170905_172905.pdf. Acesso em: 06 ago 2021.

CARVALHO, S. P.; TREVISAN, M. Fins terapêuticos da Cannabis Sativa (maconha) no Brasil: Revisão da Literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.3, pg. 13868-13885, abr. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n3-325.

CFM - Conselho Federal de Medicina. Ética e uso medicinal da maconha, 2021.

CHEN, J. W.; BORGELT, L. M.; BLACKMER, A. B. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. **Annals of Pharmacotherapy**, Estados Unidos, v.53, n.6, pg.603-611, jun. 2019. DOI:10.1177/1060028018822124.

CHEN, K. A. et al. Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: the New South Wales experience. **The medical journal of australia**, Australia, v.209, n.5, pg.217-221, ago. 2018. DOI:10.5694/mja18.00023.

COSTA, L. L. O.; BRANDÃO, E. C.; SEGUNDO, L. M. B. M. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. **Revista de Medicina - São Paulo**, São Paulo, v. 99, n. 2, pg. 170-81, abr. 2020. DOI:http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181.

DE CARO, C. et al. The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment. **Expert Review of Neurotherapeutics**, Itália, v.17, n.11, pg.1069-1079, set. 2017. DOI:10.1080/14737175.2017.1373019.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet. Neurology**, Estados Unidos, v.15, n.3, pg.270-278, mar. 2016. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00379-8.

DEVINSKY, O. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v.378, n.20, pg.1888-97, maio, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1714631.

DEVINSKY, O. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v.376, n.21, pg.2011-2020. DOI:10.1056/NEJMoa1611618.

ELLIOTT, J. et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, Canadá, v.75, n. pg.18-22. DOI:10.1016/j.seizure.2019.12.006.

FREEMAN, J. L. Safety of cannabidiol prescribed for children with refractory epilepsy. **The medical journal of australia**, Australia, v.209, n.5, pg.228-229, ago. 2018. DOI:10.5694/mja17.01193.

GASTON, T; SZAFIARSKI, J. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Estados Unidos, v.18, n.11, pg.73, set. 2018. DOI:10.1007/s11910-018-0882-y.

GEFFREY, A. L. et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, Massachusetts, v.56, n.8, pg.1246-1251, ago. 2018. DOI:10.1111/epi.1306.

GODOY-MATOS, A. F. et al. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, Rio de Janeiro, v.50, n. 2, abr. 2006.

HAUSMAN-KEDEM, M; MENASCU, S; KRAMER, U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. **Brain & Development**, Israel, v.40, n.7, pg.544-551, mar. 2018. DOI:10.1016/j.braindev.2018.03.013.

- HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. A. A. B. F. ASPECTOS TERAPÊUTICOS DE COMPOSTOS DA PLANTA *Cannabis sativa*. **Química nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, pg. 318-325, abr. 2006. DOI:10.1590/S0100-40422006000200024.
- HOPKER, C. C. et al. A pessoa com epilepsia: percepções acerca da doença e implicações na qualidade de vida. **CoDAS**, Curitiba, v. 29, n. 1, jul. 2017. DOI: 10.1590/2317-1782/20172015236.
- HUNTSMAN, R.; TANG-WAI, R.; SHACKELFORD, A. Cannabis for Pediatric Epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Estados Unidos, v.37, n.1, pg.2-8, jan. 2020. DOI:10.1097/WNP.0000000000000641.
- HUSSAIN, S. A. et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v.47, pg.138-141, jun. 2015. DOI:10.1016/j.yebeh.2015.04.009.
- KAPLAN, E. H. et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. **Pediatric Neurology**, Baltimore, v.71, pg.18-23, jun. 2017. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009.
- KNUPP, K. G. et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, Estados Unidos, v.72, pg.23-27, nov. 2019. DOI:10.1016/j.seizure.2019.09.007.
- LAUX, L. C. et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. **Epilepsy Research**, Estados Unidos, v.154, pg.13-20, ago. 2019. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015.
- LATTANZI, S. et al. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. **CNS Drugs**, v.34, n.3, pg.229-241, fev. 2020. DOI:10.1007/s40263-020-00708-6.
- LATTANZI, S. et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Drugs**, v.78, n.17, pg.1791-1804, nov. 2018. DOI:10.1007/s40265-018-0992-5.
- MARKLE, M.; NATIVIO, D. Medical Marijuana in the Pediatric Population With Epilepsy-What You Should Know. **Journal of Pediatric Health Care**, Pittsburgh, v.33, n.6, pg.626-632, jun. 2019. DOI:10.1016/j.pedhc.2019.03.002.
- MATOS, R. L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, Brasília, v. 9, n. 2, pg. 786-814, mar. 2017. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>. Acesso em: 04 jul 2021.
- MILLER, I. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, Australia, v.77, n.5, pg.613-621. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.0073.
- MS - Ministério da Saúde, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, 2018.
- MUSKAT, M. Epilepsia refratárias da infância, 2021.
- NEALE, M. Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy. **Nursing Children and Young People**, Inglaterra, v. 29, n.7, pg.32-37, mar. 2017;. DOI:10.7748/ncyp.2017.e907.

NEUBAUER, D; BENEDIK, M; OSREDKAR, D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. **Epilepsy & Behavior**, Eslovenia, v.81, pg.79-85, abr. 2018. DOI:10.1016/j.yebeh.2018.02.009.

O'CONNELL, B.; GLOSS, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. **Epilepsy & Behavior**, Estados Unidos, v. 70, pg.341-348, maio, 2017. DOI:10.1016/j.yebeh.2016.11.012.

PIETRAFUSA, N. et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. **Pediatric Drugs**, Itália, v.21, n.4, pg.283-290, ago. 2019. DOI:10.1007/s40272-019-00341-x.

PORCARI, G. S. et al. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. **Epilepsy & Behavior**, Estados Unidos, v.80, pg.240-246, mar. 2018. DOI:10.1016/j.yebeh.2018.01.026

PRESS, C.; KNUPP, K.; CHAPMAN, K. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, Estados Unidos, v.45, pg.49-52, jan. 2015. DOI:10.1016/j.yebeh.2015.02.043.

RAUCCI, U. et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. **Frontiers in Pharmacology**, Itália, v.11, n.586110, set. 2020. DOI:10.3389/fphar.2020.586110.

REITHMEIER, D. et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. **BMC Pediatrics**, v.18, n.1, pg.218-221, jul. 2018. DOI:10.1186/s12887-018-1191-y.

REIS, R. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, Piauí, v.102, n.106635, jan. 2020. DOI:10.1016/j.yebeh.2019.106635.

SAMANTA, D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. **Pediatric Neurology**, Arkansas, v.96, pg.24-29, mar. 2019. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA: UM GUIA PARA SÍNTESE CRITERIOSA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, pg. 83-89, fev. 2007. DOI: 10.1590/S1413-35552007000100013.

SANDS, T. T. et al. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. **CNS Drugs**, v.33, n.1, pg.47-60, jan. 2019. DOI: 10.1007/s40263-018-0589-2.

SAVAGE, T. E. et al. Efficacy of cannabidiol in subjects with refractory epilepsy relative to concomitant use of clobazam. **Epilepsy Research**, Estados Unidos, v.160, n.106263, fev. 2020. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2019.106263.

SEKAR, K; PACK, A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. **F1000Research**, Estados Unidos, v.234. fev. 2019. DOI:10.12688/f1000research.16515.1.

SILVA, C. R. A.; CARDOSO, I. S. Z. O.; MACHADO, N. R. Considerações sobre epilepsia. **Boletim Científico de Pediatria**, Rio Grande do Sul, v. 2, n. 3, dez. 2013. Disponível em: https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/140324183248bcped_13_03_02.pdf. Acesso em: 04 jul 2021.

SIRVEN, J. I. Epilepsy: A Spectrum Disorder. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.5, n.9, set. 2015. DOI: 10.1101/cshperspect.a022848.

THIELE, E. et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. **Epilepsia**, Boston, v.60, n.3, pg.419-428, mar. 2019. DOI:10.1111/epi.14670.

THIELE, E.; MARSH, E. D.; FRENCH, J. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet**, Londres, v.391, n.10125, pg.1085-1096 mar. 2018. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30136-3.

TREAT, L. et al. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. **Epilepsia**, Estados Unidos, v.58, n.1, pg.123-127, jan. 2017. DOI:10.1111/epi.13617.

TZADOK, M. et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, Israel, v.35, pg.41-44, fev. 2016. DOI:10.1016/j.seizure.2016.01.004.