

PRODUTOS COM CANABIDIOL PARA PACIENTES COM EPILEPSIA NO BRASIL: um enfoque bibliográfico

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.6

6

RESUMO

Objetivos: Fazer levantamento dos produtos que possuem a substância ativa Canabidiol e são utilizados no tratamento da epilepsia no Brasil.

Métodos: Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados de 2014 a 2020 nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e Google Acadêmico. Para as buscas foram utilizados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados pelo operador booleano “AND”.

Resultados: Após estabelecer os critérios de exclusão e inclusão foi analisado um total de 30 artigos, dos quais 17 apresentavam produtos com Canabidiol para o tratamento da epilepsia. Nesses artigos foram encontrados o Epidiolex e Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD, sendo que nenhum consta na lista de fármacos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Conclusão: Destacamos, portanto, a importância de mais pesquisas a fim de ampliar o conhecimento dessa substância para identificar sua janela terapêutica no mecanismo de ação no tratamento da epilepsia.

Raquel da Silva Alves

Graduanda de Farmácia da Faculdade AESPI - Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0003-3052-1213>

Carlos Eduardo Alves de Souza

Graduando de Farmácia da Faculdade AESPI - Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0003-1596-522X>

Laisa Lis Fontinele de Sá

Farmacêutica, Doutora e Professora Adjunta da AESPI - Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0001-8148-1384>

PALAVRAS-CHAVES: Produtos com Canabidiol. Epilepsia. Anvisa.

CANABIDIOL PRODUCTS FOR PATIENTS WITH EPILEPSY IN BRAZIL: A BIBLIOGRAPHIC APPROACH

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.6

6

ABSTRACT

Objectives: To survey products that contain the active substance Cannabidiol and are used in the treatment of epilepsy in Brazil.

Methods: For this, a bibliographic survey of scientific articles published from 2014 to 2020 was carried out in the databases of the Virtual Health Library, PubMed and Google Scholar. For searches, DeCS (Health Sciences Descriptors) were used, combined by the Boolean operator "AND".

Results: After establishing the exclusion and inclusion criteria, a total of 30 articles were analyzed, of which 17 presented products with Cannabidiol for the treatment of epilepsy. In these articles, Epidiolex and Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD were found, none of which are on the list of drugs offered by the Unified Health System (SUS).

Conclusion: We emphasize, therefore, the importance of further research in order to expand the knowledge of this substance to identify its therapeutic window in the mechanism of action in the treatment of epilepsy.

Recebido em: 30/11/2020
Aprovado em: 10/12/2020
Conflito de Interesse: não
Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Products with CBD. Epilepsy. Anvisa



INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é o principal composto não psicoativo extraído da planta *Cannabis*, que possui ação anticonvulsivante, ansiolítica e analgésica (DEVINSKY et al., 2014; CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014). Em virtude disso, os medicamentos à base de canabidiol tem sido a expectativa de muitos portadores de epilepsia, cujo tratamento convencional não apresenta efeito. Por exemplo, Pedrazzi et al. (2014) realizaram uma pesquisa nos Estados Unidos e verificaram que 19 crianças com epilepsia refratária apresentaram redução significativa na frequência das crises convulsivas após tratamentos com medicamentos na presença de Canabidiol.

O isolamento do CBD ocorreu em 1940, porém somente em 1963 sua estrutura química foi elucidada pelo professor israelense Raphael Mechoulam e colaboradores (MECHOULAM et al., 2010). Nas últimas décadas, o CBD tornou-se alvo de estudos experimentais, revelando um amplo espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora. Vêm sendo utilizado no tratamento de diabetes, náuseas, câncer (HU; MACKIE, 2015) distúrbios de ansiedade (FRAGUAS-SANCHEZ; TORRES-SUAREZ, 2018) do sono e do movimento, bem como no tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer (DEVINSKY ET AL., 2014; CRIPPA et al., 2016; MATOS et al., 2017).

Os primeiros estudos acerca dos efeitos anticonvulsivantes provenientes do Canabidiol (CBD) no Brasil foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), na Escola Paulista de Medicina, a partir de 1975, conduzidos pelo professor Elisaldo Carlini (MATOS et al., 2017). Os efeitos benéficos do CBD contra convulsões foram observados, primeiramente, em ratos e, mais tarde, em pacientes. No estudo clínico principal, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD (200mg a 300mg / dia por quatro meses), dos quais quatro indivíduos apresentaram-se livres de convulsões, três manifestaram uma melhora parcial e apenas um não apresentou resposta ao tratamento. Em contraste, um dos pacientes que recebeu placebo obteve melhora clínica (MATOS et al., 2017).

Por conta da burocracia envolvida na obtenção da licença de importação, na qual o custo para obtenção desses medicamentos é elevado e nem todos tem acesso ao mecanismo (VIMAR, 2020), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a utilização e industrialização de fármacos

canabinóides no país. A Resolução nº 2.113, de 30 de Outubro de 2014, regulamenta o uso passivo do CBD como terapêutica médica, restrita para o tratamento de epilepsia refratária na infância e adolescência às terapias convencionais (LIGRESTI; PETROCELLIS; MARZO 2016).

Apesar das evidências experimentais sobre os efeitos anticonvulsivantes e benefícios do CBD no tratamento de tais distúrbios ou doenças, no contexto nacional, poucas pesquisas foram realizadas com humanos ou animais em laboratório para testar sua eficácia (CRIPPA et al., 2016). O grande receio das autoridades quanto à liberação da aplicação medicamentosa dos canabinóides consiste na promoção de uma ocasião favorável para os usuários da forma recreativa da droga (CARLINI; RODRIGUES; GALDURÓZ, 2005). Para o Conselho Federal de Medicina a preocupação e real motivo para as atuais restrições impostas ao tratamento com o CBD consistem na incerteza quanto ao surgimento de complicações de diferentes naturezas, bem como efeitos adversos ainda não relatados ou reações alérgicas inesperadas (MATOS et al., 2017).

Mesmo diante dessas incertezas, essa mudança trouxe um marco evolutivo no uso do CBD como medicamento (CARLINI; RODRIGUES; GALDURÓZ, 2005). Existe, inclusive, a possibilidade de desenvolvimento e registros de novos medicamentos locais com esses fitofármacos, o que poderá reduzir os custos para obtenção pela população brasileira. No entanto, ainda estamos vivenciando as evoluções normativas e conquistas legais no uso dessa substância. Essa realidade reduz os preconceitos e ao mesmo tempo molda as conquistas do setor industrial, com surgimento de registros de novos medicamentos com CBD em sua composição (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019). Adicionalmente, aquisições via SUS por meio de ações judiciais podem aumentar o número de pacientes que possivelmente utilizarão o CBD no país.

Mediante o exposto, esse trabalho teve como objetivos fazer um levantamento dos produtos que possuem a substância ativa Canabidiol e são utilizados no tratamento da epilepsia no Brasil. Além disso, elencamos aqui os produtos que apresentam em sua composição o Canabidiol com eficácia comprovada ou não no tratamento da epilepsia; as indicações ou contraindicações terapêuticas dos produtos encontrados e quais são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

METODOLOGIA

PROCEDIMENTOS ÉTICOS E MÉTODOS DA PESQUISA

Por não ter envolvimento de humanos ou animais nesse estudo, não há necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos como solicitado pelo Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

Trata-se de um estudo com caráter qualiquantitativo realizado por meio de pesquisa bibliográfica. É caracterizado por um método de revisão científica qualitativa da literatura, na qual consiste na catalogação de dados presentes em arquivos eletrônicos. Deste modo, é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, o que permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno a ser analisado (CARVALHO, 2010).

METODOLOGIA

COLETA DE DADOS

Foram incluídos nesta revisão somente artigos científicos que apresentavam informações sobre medicamentos, produtos para tratamento de epilepsia no Brasil publicados nos últimos seis anos, isto é, de 2014 a 2020. O recorte temporal ocorreu devido a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ter regulamentado o uso compassivo do Canabidiol como terapêutica médica no Brasil, com a Resolução nº 2.113, de 30 de Outubro de 2014.

Os artigos científicos foram coletados nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (MVS), PubMed e Google Acadêmico. Para as buscas foram utilizados os descritores escolhidos com base nos termos técnico-científico MeSH (Medical Subjective Heading) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados pelo operador booleano “AND”. Assim, os descritores utilizados foram “*Cannabis sativa*”, “Canabidiol”, “epilepsia” e “uso medicinal”, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Consideramos somente os artigos que contemplem os descritores da pesquisa e os objetivos do estudo. Excluímos do banco de dados os trabalhos duplicados (encontrados nos outros bancos de dados), livros, capítulos de livros, trabalhos de conclusão de curso, dissertações, teses, resumos simples ou completos publicados em anais de eventos científicos, artigos anteriores ao ano de 2014 e que não se encaixem nos objetivos propostos.

ANÁLISE E ORGANIZAÇÃO DE DADOS

Inicialmente, foi realizada a leitura de títulos dos artigos encontrados, sendo excluídos os que não se enquadravam na pesquisa. A leitura dos resumos dos artigos foi realizada e, também, foram excluídos os que não atendiam aos objetivos da pesquisa. Por fim, os artigos não excluídos foram lidos integralmente e, em seguida, selecionamos os artigos que consistiam nos pressupostos dessa revisão.

As publicações selecionadas por meio do procedimento de coletas foram analisadas e interpretadas de forma organizada por meio da criação de uma tabela com: autores, ano, título do artigo, produtos citados, eficácia, indicações e contraindicações. Com tais informações, obtivemos um banco de dados organizado em programa Microsoft Word 2010. Utilizamos estatística descritiva para sumarizar as informações presentes nos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CARACTERÍSTICAS DOS ARTIGOS ANALISADOS

Durante o levantamento bibliográfico foram encontrados 3.318 artigos relacionados ao uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Esses artigos estavam distribuídos na Biblioteca Virtual em Saúde (MVS) (254 artigos), PubMed (445 artigos) e Google Acadêmico (2.873 artigos). No entanto, após os critérios de exclusão, somente 30 artigos foram adotados para descrição, dado que se enquadravam nos critérios de inclusão.

Dentre os artigos selecionados, 20 estudos destacam revisão de literatura relacionada ao uso do Canabidiol no tratamento da epilepsia, sua importância ou eficácia. Também se encontram trabalhos realizados com animais (ratos) ou humanos para testes da eficácia de compostos com Canabidiol na epilepsia. Com relação ao ano de publicação desses artigos, pode-se observar uma maior concentração de publicações no ano de 2019 (n = 8) e 2020 (n = 7). O ano com o menor número de publicações foi 2014 (n = 1). Demais informações estão sumarizadas na Figura 1.

Figura 1: Características dos estudos analisados durante essa pesquisa.

TIPO DE ESTUDO	ANO	EFICÁCIA	IMPORTÂNCIA	REFERÊNCIAS
Revisão de literatura (20 artigos)	2020 (6)	15	05	BOLETI et al. (2020); REIS et al. (2020); CORREA et al. (2020); CURY: SILVA: NASCIMENTO (2020): GARCIA et al. (2020): SILVA: SARAIVA (2019): ASTH et al. (2019); BASILIO: FERREIRA (2019); SANTOS: SCHERF: MENDES (2019); SILVA COSTA: OLIVEIRA (2019); PAMPLONASILVA: COAN (2018): CARNEIRO; CARVALHO (2018); MERZIO (2018); PEREIRA et al. (2018); CAVICHIA; CARVALHO; RAMOS (2017): MATOS et al. (2017); MATOS et al. (2017); SEIBEL: LIMBERGER (2017): CONTIJO et al. (2016)
	2019 (5)			
	2018 (5)			
	2017 (3)			
	2016 (1)			
Liberação de medicamentos com Canabidio I para epilepsia (5 artigos)	2019 (2)	—	05	GURGEL et al. (2019); PENHA et al. (2019); OLIVEIRA: RIBEIRO (2017); DIOTTO: RODRIGUES (2016): KIEPPER: ESHER (2014)
	2017 (2)			
	2016 (1)			
	2014 (1)			
Estudo com humanos (4 artigos)	2020 (2)	02	01	GARCIA et al. (2020); SILVESTRO et al. (2019); CRIPPA et al. (2016); BRUCKI et al. (2015)
	2019 (1)			
	2015 (1)			
Estudo com animais (1 artigo)	2017 (1)	01	—	VAL-DA-SILVA et al. (2017)

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados mostraram que os estudos realizados, majoritariamente, são acerca de uma revisão da literatura sobre epilepsia e CBD. Esses estudos destacam que o Canabidiol (CBD) possui ação anticonvulsivante na epilepsia. Apesar disso, houve discordância quanto aos mecanismos de ação, segurança no seu uso e eficácia. Essas diferenças podem ser justificadas, em parte, pela variabilidade de métodos utilizados, o emprego de modelos de indução da epilepsia em ratos (ASTH et al., 2019) ou a amostra insuficiente (CONTIJO et al., 2016; BASILIO; FERREIRA, 2019). Isso pode metabolizar a forma distinta dos fármacos a base de CBD testados, alterando seus efeitos.

Mesmo com as diversas evidências experimentais acerca das propriedades anticonvulsivantes dos canabinóides, particularmente do CBD, ainda existem poucos estudos que comprovem a sua eficácia e segurança em humanos (LIGRESTI et al., 2016; CRIPPA et al., 2016; BOLETI et al., 2020; REIS et al., 2020). As pesquisas clínicas realizadas até o presente indicam o CBD como primeiro canabinóide aplicado no tratamento da epilepsia. Contudo, as informações advindas de estudos clínicos controlados, principalmente estudos farmacocinéticos, ainda permanecem insuficientes. Segundo Matos et al. (2019) isso impossibilita a determinação das doses ideais e a identificação das possíveis interações medicamentosas que podem interferir na eficácia do tratamento ou promover toxicidade.

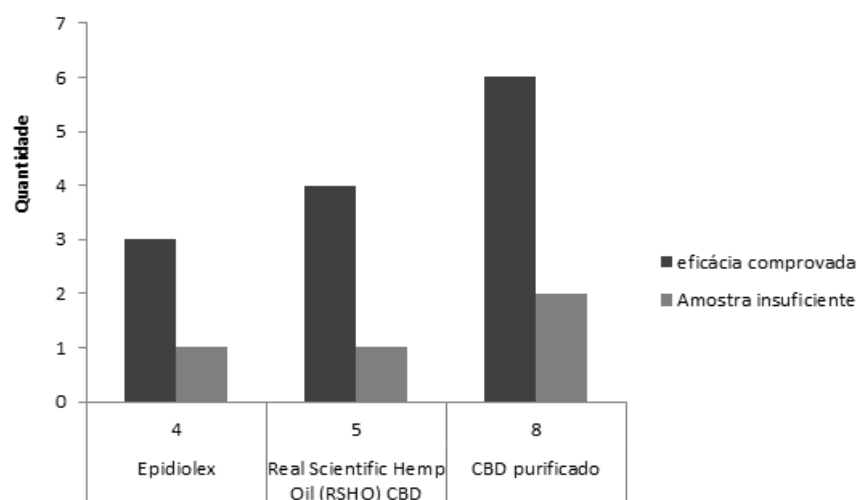
Nesse contexto, o convite ao debate sobre a regulamentação da Cannabis e a construção de um marco regulatório não se reduz à ideia de defender ou promover o uso, mas sim refletir sobre o que se pode fazer em relação aos preconceitos desgastados (KIEPPER; ESHER, 2014). Isso levando em consideração que as populações expostas ao CBD são muitas vezes excluídas da sociedade. Na verdade, são pacientes com síndromes epiléticas que não responderam a outro fármaco ou tiveram sérios efeitos colaterais com os medicamentos disponíveis no mercado (BRUCKI et al., 2015).

PRODUTOS COM CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Dentre os 30 artigos selecionados, 17 (56,67%) apresentam informações sobre medicamentos com Canabidiol (CBD) ativo para o tratamento da epilepsia. Os medicamentos citados foram liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a Resolução nº 2.113, de 30 de outubro de 2014, que regulamenta o uso compassivo do CBD como terapêutica médica, restrita para o tratamento de epilepsia na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais.

Os 17 estudos citam produtos com a presença do CBD purificado, óleo ou extratos enriquecidos com CBD (Figura 2). Assim, os únicos produtos encontrados foram Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD e Epidiolex. Os estudos destacam que esses produtos comumente eram utilizados em combinação com outros medicamentos antiepiléticos ou anticonvulsivantes, tais como: Fenitoína, Topiramato, Clobazam, Valproato, Vigabatrina e Nitrazepan, por exemplo.

Figura 1: Características dos estudos analisados durante essa pesquisa.



Fonte: Elaboração própria.

O tratamento com CBD oferece aos pacientes uma nova opção terapêutica para reduzir as crises convulsivas, melhorando assim a sua qualidade de vida (VAL-DA-SILVA et al., 2017). No entanto, poucos produtos foram desenvolvidos até o momento. Nessa revisão, foram encontrados o Epidiolex (BRUCKI et al., 2015; SILVA; SARAIVA, 2019; BOLETTI et al., 2020) e Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD (KIEPPER; ESHER, 2014; SOUSA; CARNEIRO; CARVALHO, 2018; PENHA et al., 2019; GURGEL et al., 2019).

Epidiolex é um fármaco obtido exclusivamente de Canabidiol. Esse produto foi desenvolvido pela GW Pharmaceuticals, no Reino Unido, para síndromes de epilepsias severas com início precoce que são resistentes a medicações usuais. De acordo com a GW Pharmaceuticals (2017) sua eficácia já foi avaliada em um dos tipos mais difíceis de epilepsia, a Síndrome de Lennox Gastaut. Esse tipo de crise epilética ocorre em crianças e está associado a retardo mental progressivo (RANG et al., 2011). Assim, os efeitos benéficos do Epidiolex já são promissores, visto que além de fornecer reduções significativas nas convulsões, ele apresenta perfil aceitável de segurança e tolerabilidade. Adicionalmente, os efeitos adversos são de grau leve ou moderado, sonolência e diminuição do apetite foram os mais observados (GW PHARMACEUTICALS, 2017).

No Brasil, a indústria farmacêutica Prati-Donaduzzi, localizada no estado do Paraná, obteve recentemente a autorização da ANVISA para produzir e comercializar o Canabidiol genérico do Epidiolex. Com isso, esse produto é o único derivado da Cannabis, exclusivamente com CBD, à venda nas farmácias brasileiras (Regulamentação nº 327 de 2019). No entanto, o CBD da Prati-Donaduzzi tem somente uma autorização sanitária temporária que terá duração de cinco anos.

Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD obtido do Canabidiol, não possui substâncias ilícitas e pode, inclusive, ser utilizado por crianças. Foi desenvolvido pela HempMeds-

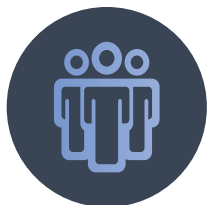
Px, por um grupo americano. A HempMeds Brasil foi a primeira empresa a receber aprovação da ANVISA para importação do medicamento. Os estudos dessa revisão relataram seus benefícios na redução do número de convulsões em pacientes com epilepsia refratária (MATOS et al., 2017; SILVA; SARAIVA, 2019, por exemplo), além de ter sido citado durante estudos sobre a liberação desse óleo por meio de ação judicial (KIEPPER; ESHER, 2014; PENHA et al., 2019; GURGEL et al., 2019).

Com relação à eficácia, 13 (43,33%) estudos comprovaram os benefícios do CBD na redução do número de crises epiléticas como destacado na Figura 2 acima. Quatro dos estudos relataram uma amostra insuficiente para inferências, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre o tema. Dentre as indicações para tais produtos estão redução significativa nas convulsões (33,33%), baixa toxicidade (16,67%) e melhoras no comportamento em geral (6,67%). Por outro lado, como contraindicações têm-se: sonolência, diminuição do apetite, perda ou ganho de peso, alterações comportamentais, náuseas e fadiga.

No que diz respeito à oferta de produtos com a presença de Canabidiol pelo Sistema Único de Saúde (SUS), nenhum dos produtos citados se encontram na lista de fármacos disponibilizados por esse Sistema. Os estudos também não mencionam possibilidades ou ações judiciais para que tais produtos sejam inseridos nessa lista. Embora o produto Epidiolex e Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD apresentem eficácia no tratamento da epilepsia refratária, esses produtos ainda não tem registro no Brasil ou passaram por testes clínicos aprovados pela ANVISA. São apenas produtos que já tiveram autorização de importação anterior por parte da Agência (BRASIL, 2016). Também não estão na lista de fármacos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil.

Para que o paciente tenha acesso à importação do medicamento, já que no Brasil ainda não há comercialização do mesmo, é necessário passar por algumas etapas e o primeiro passo é realizar uma consulta médica para obter a prescrição do médico. Feito isso o paciente deverá fazer seu cadastro na ANVISA e terá que preencher formulário eletrônico, físico e declaração de responsabilidade válida por um ano, podendo ser renovado após expiração do prazo. Após receber os devidos documentos, cabe a ANVISA analisar o pedido para autorização (BRASIL, 2018; BASILIO; FERREIRA, 2019).

É válido destacar, entretanto, que tais produtos podem ser adquiridos por ação judicial. De acordo com Alego (2019) esses produtos deverão constar na lista de fármacos oferecidos pelo SUS. Estudos realizados nos estados de Goiás, Bahia e Pernambuco relatam a distribuição gratuita de medicamentos com CBD para o tratamento de doenças neurológicas, como a epilepsia, (GURGEL et al., 2019; SILVA; COSTA; OLIVEIRA, 2019). Isso se deu pela aprovação de um projeto de lei para distribuição desses produtos pelo Sistema Único de Saúde dos estados.



CONCLUSÃO

Devido ao número reduzido de testes em humanos nos estudos, assim como da qualidade dos dados disponíveis, sobretudo os de revisão da literatura, as conclusões que podem ser extraídas a partir dos trabalhos analisados são questionáveis acerca dos potenciais terapêuticos do CBD nas síndromes epiléticas. Existe, portanto, uma evidente necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados, com controle bem conduzidos metodologicamente, além de padronização do extrato de CBD utilizado (purificado, óleo ou sintético), para que se obtenham dados mais confiáveis em relação a sua eficácia e segurança em quadros epiléticos em seres humanos.

As propriedades terapêuticas do Canabidiol precisam de mais pesquisas laboratoriais a fim de ampliar o conhecimento sobre essa substância, identificar sua janela terapêutica e conhecer melhor seu mecanismo de ação no tratamento da epilepsia. Além disso, tais pesquisas irão favorecer para maior segurança na administração do fármaco por pacientes e prescritores.

As pesquisas brasileiras sobre essa temática, principalmente acerca da eficácia, importância e benefícios do CBD no tratamento da epilepsia, devem ser publicadas em periódicos revisados por pares. Isso porque conforme nossos resultados, tais pesquisas parecem estar mais direcionadas para revisão de literatura sobre o tema. Reconhecemos que tanto pesquisas teóricas como práticas experimentais são relevantes para melhor compreensão de um evento, suas indicações e contraindicações. Assim, fazem-se necessários mais investimentos e publicações científicas nessa área.

REFERÊNCIAS

- ASTH, L. et al. Exploiting cannabinoid and vanilloid mechanisms for epilepsy treatment. **Epilepsy & Behavior**, p. 106832, 2019.
- BASILIO, P. V.; FERREIRA, R. C. V. A importância do uso do Canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**, v. 3, n. 2, 2019.
- BOLETI, A. P. et al. Biochemical Aspects and Therapeutic Mechanisms of Cannabidiol in Epilepsy. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, p. S0149-7634 (20) 30583-2.
- BRASIL- **A Resolução nº 2.113, de 30 de Outubro de 2014**. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/canabidiol/index.php>. Acesso em: 12 set. 2020.
- BRASIL- **A Resolução nº 2.113, de 30 de Outubro de 2014**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf. Acesso em: 12 set. 2020.
- BRUCKI, S. et al. Cannabinoids in neurology—Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.
- CARLINI, E. A.; RODRIGUES, E.; GALDURÓZ, J. C. F. **Cannabis sativa e substâncias canabinóides em medicina**, 1a. ed., Cebrid: São Paulo, 2005.
- CAVICHIA, A. M.; CARVALHO, V. S.; RAMOS, K. Uso do Canabidiol em pacientes epiléticos. **Revista Científica do Centro Universitário de Jales (Unijales)**, v. 8, p. 171-196, 2017.
- CONTIJO, É. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.
- CORRÊA, L. T. et al. Revisão Bibliográfica Sistemática-Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 9, n. 2, p. 146-167, 2020.
- COSTA, L. L. O.; BRANDÃO, E. C.; SEGUNDO, L. M. B. M. Atualização em epilepsia. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020.
- CURY, R. M.; SILVA, E. G.; NASCIMENTO, F. P. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, v. 7, n. 2, p. 148-170, 2020.
- CRIPPA, J. A. S et al. Δ^9 -THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: full remission after switching to purified cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 359, 2016.
- 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.
- DIOTTO, N.; RODRIGUES, A. G. O uso do Canabidiol em pacientes portadores de epilepsia: a possibilidade jurídica de garantia do direito fundamental à vida. **Derecho y Cambio Social**, p. 1-30, 2016.

- FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? **British Journal of Clinical Pharmacology**, 75, 323, 2014.
- FRAGUAS-SANCHEZ A.; TORRES-SUAREZ, A. Medical use of cannabinoids. **Drugs**, v. 78, n. 16, p. 1665-1703, 2018.
- GARCIA, T. R. et al. Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e420997267-e420997267, 2020.
- GURGEL, H. L. C. et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 28, p. 283-295, 2019.
- HU S.; MACKIE, K. Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. In: PER-TWEE, R. (ed.) Endocannabinoids. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 231, p. 59-93, 2015.
- KATONA, I.; FREUND, T. F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annual Review of Neuroscience**, 2012.
- KIEPPER, A.; ESHER, A. A regulação da maconha no Senado Federal: uma pauta da Saúde Pública no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 1588-1590, 2014.
- LIGRESTI A.; PETROCELLIS L.; MARZO, V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiol Rev.** v. 96, n. 4, 2016.
- MATOS, R. L. A., et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.
- MECHOULAM, R. endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 32, n. 5, 2010.
- MEDEIROS, F. C. et al. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020.
- MERIZIO, G. A. et al. Tratamento terapêutico de epilepsia com o uso de *Cannabis sativa*. **Revista Conexão Eletrônica**, v. 15, n. 1, 2018.
- OLIVEIRA, L. L.; RIBEIRO, L. R. Discursos médicos e jurídicos sobre maconha na Paraíba: a judicialização do direito ao acesso à maconha medicinal. **Revista de Estudos Empíricos em Direito**, v. 4, n. 2, 2017.
- PAMPLONA, F. A.; SILVA, L. R.; COAN, A. C. Potential clinical benefits of CBD-rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 759, 2018.
- PEDRAZZI, J. F. C. et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP** v. 47, 112, 2014.
- PENHA, E. M. et al. A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 9, n. 1, p. 125-145, 2019.
- PEREIRA, F. A. et al. Efeitos do Canabidiol na frequência das crises epiléticas: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, 2018.

- REIS, R. C. et al. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, v. 102, p. 106635, 2020.
- SANTOS, A. B.; SCHERF, J. R.; MENDES, R. C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019.
- SEIBEL, D. R.; LIMBERGER, J. B. Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epiléticas resistentes a terapia convencional. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 18, n. 2, p. 363-380, 2017.
- SILVA, I. F. B. A. et al. O Canabidiol e a epilepsia fármaco-resistente: uma revisão integrativa dos últimos 5 anos. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, v. 5, n. 6, p. 1697-1710, 2018.
- SILVA, M. S.; COSTA, A. R.; OLIVEIRA, J. C. P. O uso terapêutico do Canabidiol na epilepsia. **Applied Health Sciences**, n. 4, 2019.
- SILVA, S. A.; SARAIVA, A. L. L. Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil. **Revista Uningá**, v. 56, n. 1, p. 1-16, 2019.
- SILVESTRO, S. et al. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019.
- SOUSA, A. D.; CARNEIRO, C.; CARVALHO, V. M. Análise crítica sobre edulcorantes e flavorizantes empregados na correção sensorial de extratos de cannabis para uso pediátrico. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 4, p. 230-241, 2018.
- VAL-DA SILVA, D. et al. Protective effects of cannabidiol against seizures and neuronal death in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 131, 2017.
- VIMAR, A. C. A. V.; VIEIRA, M. S. **Tratamento de epilepsia refratária com auxílio de Canabidiol**. Simpósio, [S.l.], n. 8, fev. 2020. ISSN 2317-5974.