

# USO DO CANABIDIOL COMO FORMA DE TRATAMENTO TERAPÊUTICO EM PACIENTES COM EPILEPSIA.

## AUTORES

**Bruno Moreti de CASTRO**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos -UNILAGO

**. Bruna de Faria Dutra Andrade KARAM**

Orientador Docente UNILAGO

## RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica de alta prevalência, caracterizada pela ocorrência de crises epiléticas, sem cura, cujo tratamento é realizado através de medicamentos específicos, denominados anticonvulsivantes ou fármacos anti-crise (FAC). Entretanto, cerca de 30% dos pacientes não apresentam melhora no quadro clínico com o tratamento convencional, aumentando assim a busca por métodos alternativos, como a utilização do canabidiol, derivado da planta *Cannabis sativa*. Estudos de base científica têm demonstrado que seu uso apresenta-se eficaz e traz resultados positivos e promissores na remissão de crises e melhora na qualidade de vida do paciente. Desde modo, o objetivo do presente estudo foi apresentar e descrever a utilização do canabidiol como um tratamento alternativo para pacientes com epilepsia farmacorresistente. A revisão de literatura foi realizada com base na coleta de informações em acervo de artigos científicos, utilizando os bancos de dados Google Acadêmico, *Scielo* e *PubMed*.

## PALAVRAS-CHAVE

Canabidiol, epilepsia, *Cannabis sativa*

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das principais doenças neurológicas, que acomete cerca de 2% da população mundial (OMS, 2022), e é caracterizada pela ocorrência de uma atividade elétrica excessiva e anormal dos neurônios, células do sistema nervoso, que, por sua vez, produzem sinais inadequados no cérebro, levando a quadros de crises epiléticas. Esta condição pode se manifestar tanto em crianças como adultos, e está associada a múltiplos fatores, sendo os mais comuns as lesões cerebrais decorrentes de traumatismo craniano, traumatismo no momento do parto, substâncias tóxicas e até mesmo infecções (BJHR, 2021).

Sem cura, o tratamento da doença é realizado a partir de fármacos que inibem as descargas elétricas cerebrais, popularmente conhecidos como anticonvulsivantes, ou, conforme a literatura atual, fármacos anti-crise (FAC's). Cerca de 70% dos pacientes conseguem controlar suas crises com a utilização dos medicamentos convencionais; entretanto, 30% apresentam a chamada farmacoresistência, e precisam procurar outros meios para melhora de seu quadro. Nestes casos, por vezes é recomendada a intervenção cirúrgica para remoção total ou parcial do hipocampo (estrutura cerebral responsável pela origem e propagação das crises). Entretanto, trata-se de um procedimento altamente invasivo e que pode levar a alguns prejuízos neurológicos. Para estes casos, uma das alternativas investigadas atualmente é a utilização do canabidiol (LIMA, 2021).

O canabidiol é uma substância extraída a partir da planta *Cannabis sativa*, e tem sido utilizada há séculos como forma terapêutica, demonstrando resultados positivos e promissores. Desde modo, tem chamado a atenção da indústria farmacêutica, com crescimento do seu campo de pesquisa e desenvolvimento. No caso da utilização como forma de tratamento para pacientes com epilepsia, o canabidiol aponta grande potencial em controlar as descargas elétricas cerebrais, diminuindo o número de crises convulsivas e sua intensidade, bem como uma diminuição significativa dos efeitos colaterais em comparação aos FAC's, melhorando, conseqüentemente, o quadro clínico e a qualidade de vida destes pacientes (MEDICINA S/A, 2022).

Desde modo, este estudo teve como objetivo apresentar e descrever a utilização do canabidiol como um tratamento alternativo para pacientes com epilepsia farmacoresistente.

## 2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado através uma revisão de literatura com base na coleta de informações por meio de buscas sistematizadas em acervo de artigos científicos, utilizando os bancos de dados Google Acadêmico, *Scielo* e *PubMed*, no período de 20 de março à 25 de novembro de 2023. Foram utilizados os seguintes descritores: Canabidiol, epilepsia, *Cannabis sativa*.

## 3. REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma condição neurológica que provoca alteração temporária reversível do funcionamento cerebral que, por alguns segundos ou minutos, apresenta uma hiperatividade de sinais e descargas produzida pelos neurônios, podendo alterar a consciência e as funções motoras, cognitivas, sensitivas, psíquicas e comportamentais. A principal apresentação clínica é a ocorrência de crises epiléticas, que podem ser convulsivas ou não-convulsivas (crises de ausência). Caso estes sinais se limitem apenas à hemisfério cerebral, a condição é

chamada de epilepsia parcial, mas caso envolva os dois hemisférios, denomina-se epilepsia generalizada. O tipo mais comum em adultos é a Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) (LEMOS, 2023).

A doença acomete cerca de 50 milhões de pessoas no mundo (OMS, 2022), entre crianças e idosos. A causa ainda é desconhecida, podendo ser relacionada a diversos fatores, como traumatismo cranianos, infecções, doenças neurológicas e cerebrais, fatores genéticos, entre outros (FRAZÃO, 2023).

No caso das epilepsias parciais, os principais sintomas presentes são: tremores na face ou outros membros, distúrbios sensoriais, alucinações, mudança de humor, perda de memória, sensação de formigamento nos membros e salivação. Em pacientes com epilepsia generalizada, os sintomas apresentados são: grunhidos, corpo rígido, movimentação descontrolada dos membros e salivação espumosa (LEMOS, 2023).

Os sintomas apresentados acima relacionam-se a crises mais rápidas e curtas; em caso de crises mais prolongadas, sintomas como convulsão, perda de consciência, rigidez muscular e irritabilidade prévia são comuns (LEMOS, 2023).

### **3.2 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da doença deve ser realizado por um neurologista, a partir de um relato clínico detalhado pelo paciente ou conhecidos que presenciaram as crises apresentando informações sobre o ocorrido, área do corpo afetada, duração, período do dia, frequência, sendo que todas essas informações auxiliam no diagnóstico e tratamento adequado (FRASÃO, 2022).

A partir do relato detalhado, são realizados exames complementares para classificação da epilepsia, sendo os exames mais solicitados neste caso: Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética (RM), Eletroencefalograma (EEG) e Ressonância Magnética Funcional (RMf) (SURTURI, 2017).

### **3.3 TRATAMENTO CONVENCIONAL**

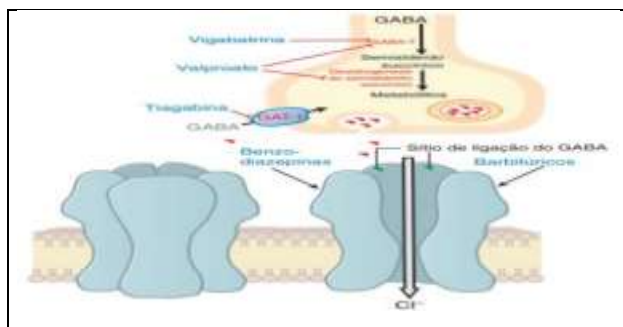
O tratamento convencional mais indicado é o medicamentoso, com prescrição dos FAC's, e alguns exemplos incluem fenobarbital, ácido valpróico ou carbamazepina. Esses fármacos agem controlando e inibindo os mecanismos de hiperexcitabilidade neuronal, controlando as crises e sintomas característicos, evitando que este insulto se propague até o cérebro. Uma das formas de atuação no sistema nervoso central é pelo mecanismo de ação da potencialização de neurotransmissão GABAérgica (figura 1), bloqueio dos canais iônicos  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  (figuras 2 e 3) e inibição dos receptores glutamato (figura 4) (BRANDÃO, 2021).

A grande maioria dos pacientes conseguem ter melhoras apenas com a utilização dos medicamentos convencionais, mas cerca de 30% apresentam resultados sem melhoras ou quadros de efeitos colaterais como náuseas, sonolência, visão dupla, dores de cabeça, insônia, tremor, etc. (CARVALHO, 2021).

### **3.4 MECANISMO DE AÇÃO DOS FAC's**

Na potencialização GABAérgica ocorre um aumento de íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) nas células, portanto, alguns fármacos promovem a abertura dos canais de  $\text{Cl}^-$  que são controlados por neurotransmissores GABA. Isto consequentemente leva a uma maior entrada de cloreto nas células, tornando-as hiperpolarizadas (onde o potencial da membrana se torna mais negativo em um determinado ponto do neurônio), ou seja, elas ficam mais resistentes a despolarização (quando o potencial da membrana se torna menos negativo, o que ocorre durante a crise), aumentando, assim, o potencial inibitório (RICARDO, 2015).

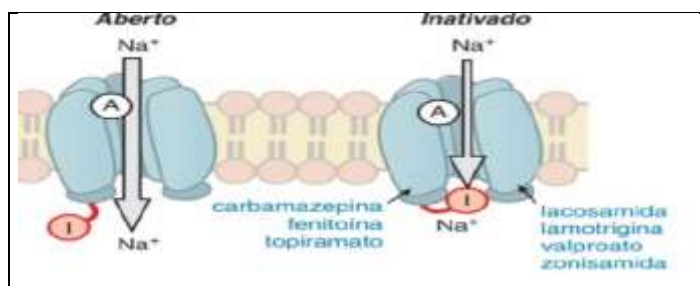
Figura 1. Ação da potencialização de neurotransmissão GABAérgica



Fonte: Adaptado de ARAÚJO, 2023.

Alguns FAC's promovem o bloqueio de canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ), ou seja, geram uma restrição a permeabilidade de íons de sódio na célula, impedindo sua entrada, que tornaria o seu interior mais positivo, impedindo a despolarização da membrana e, conseqüentemente a maior excitabilidade dos neurônios. Caso ocorra a despolarização celular, este canal irá se fechar e se tornar inativo por alguns instantes, resistindo a uma nova abertura. Alguns anticonvulsivantes aumentam este tempo de inativação do canal (RICARDO, 2015).

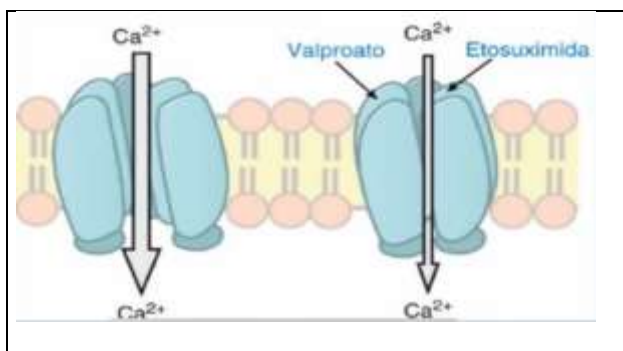
Figura 2. Bloqueio dos canais iônicos  $\text{Na}^+$



Fonte: Adaptado de ARAÚJO, 2023.

Os íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) estão relacionados diretamente ao processo de despolarização da membrana, onde a entrada no interior da célula neuronal facilita a liberação de neurotransmissor, e caso seja liberado em uma forma excessiva, teremos uma transmissão neuronal aumentada. Sendo assim, o fármaco irá bloquear o canal de cálcio, tendo uma menor quantidade de neurotransmissor na fenda sináptica com maior resistência a despolarização (RICARDO, 2015).

Figura 3. Bloqueio dos canais iônicos  $\text{Ca}^{2+}$



Fonte: Adaptado de ARAÚJO, 2023.

O glutamato é um neurotransmissor excitatório (funcionando para ativação dos receptores na membrana pós-sináptica, aumentando os efeitos do potencial de ação), que vai se ligar em receptores como NMDA, AMPA e cainato, promovendo a abertura de canais iônicos e favorecendo a despolarização. Sendo assim, o FAC vai inibir esta ação do neurotransmissor, bloqueando o processo de despolarização excessiva (RICARDO, 2015).

Figura 4. Inibição dos receptores glutamato.



Fonte: Adaptado de ARAÚJO, 2023.

### 3.5 EFEITOS COLATERAIS CAUSADOS PELOS FAC's

Os efeitos colaterais são causados por diversas razões, dentre elas: dosagem que precisa ser ajustada; reação individual a um ingrediente do medicamento; morte celular indesejável, ocorrendo a destruição de células saudáveis causados por uma droga específica; interação entre os medicamentos e drogas (EUROFARMA, 2023).

Podendo apresentar efeitos colaterais leves, moderados ou graves, é importante realizar o acompanhamento médico e a utilização de medicamentos prescritos apenas pelo médico (EUROFARMA, 2023).

No caso de efeitos colaterais graves, é preciso buscar novas alternativas, e a utilização do canabidiol tem ganhado destaque por apresentar grande potencial positivo, amenizando os efeitos colaterais (MEDICINA S/A, 2022).

### 3.6 CANNABIS SATIVA

A *Cannabis sativa* pertence à família *Cannabaceae*, cresce livremente por toda parte do mundo, principalmente em regiões tropicais e temperadas. É uma planta que apresenta linhagem masculina e feminina; a espécie masculina apresenta um porte maior, ramos mais finos e folhas mais alongadas, e acaba morrendo após polinizar a planta feminina. No entanto, as plantas femininas apresentam maior porcentagem de composto psicoativo (MATOS, 2017).

É também conhecida por *marijuana*, *hashish*, *charas bhang*, *ganja* e *sinsemil*. O nome *hashish* é dado a resina seca, que contém cerca de 400 compostos químicos, incluindo os canabinóides responsáveis pelos efeitos psíquicos e farmacológicos da planta, no entanto, somente a espécie feminina produz esta resina (MATOS, 2017).

Sabe-se que através da resina foram descobertos cerca de 100 compostos originado da *Cannabis sativa* (tabela 1), entre eles o canabigerol, canabicitromeno, canabidio,  $\Delta^9$ -THC, canabicitrolol, e também outros compostos químicos como cetonas simples, ácidos graxos, ésteres, esteroides, hidrocarbonetos, açúcares, aminoácidos, pigmentos (MARCIA, 2017).

Tabela 1. Classe dos compostos encontrado na Cannabis sativa.

<u>Classe</u>	<u>Número de compostos encontrados na planta</u>	<u>Classe</u>	<u>Número de compostos encontrados na planta</u>
<b>Canabinoides</b>	61	<b>Cetonas simples</b>	13
<i>Canabigerol (CBG)</i>	6	<b>Ácidos simples</b>	20
<i>Canabicromeno (CBC)</i>	4	<b>Ácidos graxos</b>	12
<i>Canabidiol (CBD)</i>	7	<b>Ésteres e lactonas simples</b>	13
$\Delta^9$ -THC	9	<b>Esteroides</b>	11
$\Delta^8$ -THC	2	<b>Açúcares e análogos</b>	34
<i>Canabiciol (CBL)</i>	3	Monossacarídeos	13
<i>Canabielsoin (CBE)</i>	3	Dissacarídeos	2
<i>Canabinol (CBN)</i>	6	Polissacarídeos	5
<i>Canabinodiol (CBND)</i>	2	Ciclitóis	12
<i>Canabitrilol (CBT)</i>	6	Amino-açúcares	2
<i>Outros canabinoides</i>	13	<b>Terpenos</b>	103
<b>Compostos Nitrogenados</b>	20	Monoterpenos	58
Bases quartenárias	5	Sesquiterpenos	38
Amidas	1	Diterpenos	1
Aminas	12	Triterpenos	2
Alcaloides espermidinas	2	Mistura de terpenoide	4
<b>Aminoácidos</b>	18	<b>Fenois não-canabinoides</b>	16
<b>Proteínas, glicoproteínas e enzimas</b>	9	<b>Glicosídeos Flavonoide</b>	19
<b>Hidrocarbonetos</b>	50	<b>Vitaminas</b>	1
<b>Álcoois simples</b>	7	<b>Pigmentos</b>	2
<b>Aldeídos simples</b>	12	<b>Total</b>	421

Fonte: Adaptado de MATOS,2017.

### 3.7 USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL

Há milhares de anos, o uso da planta *Cannabis sativa* vem sendo utilizado para fins medicinais e terapêuticos, e os primeiros relatos da utilização foram há 2.700 a.C, por chineses para tratamento de malária, constipação intestinal, distúrbios menstruais, dores, tuberculose, entre outros. (MATOS, 2017).

Na Índia, há registros da utilização desde 1.000 a.C. como hipnótico e ansiolítico para tratamento de histeria, malária e ansiedade. Em meados do século XX, extratos da planta estavam sendo comercializados na Alemanha, Estados Unidos e Inglaterra para tratamento de transtorno mental, mas com o passar do tempo houve uma diminuição em seu consumo pela limitação dos componentes descobertos até aquele momento (MATOS, 2017).

Então, no meio deste mesmo século, foram isolados e sintetizados o cannabidiol (CBD) e o 9-tetrahidrocannabinol (THC), onde o CBD tornou-se alvo de vários estudos por possuir compostos farmacológicos analgésicos e imunossuppressores, tendo efeito sobre distúrbios de ansiedade, sono e movimento, auxiliando também no tratamento de epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson e Alzheimer (GOUVEIA, 2021).

### 3.8 MECANISMO DE AÇÃO DO CANABIDIOL

A principal substância extraída da planta *Cannabis sativa* é o  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), responsável pelo efeito psicoativo. Mas, além do  $\Delta^9$ -THC, o cannabidiol (CBD) possui o principal componente não psicoativo, e ambos funcionam como antagonistas altamente competitivos. Enquanto o  $\Delta^9$ -THC gera um estado de animação, o CBD atua bloqueando o senso de humor (MATOS, 2017).

O seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, porém levanta a hipótese da sua atuação em receptores e canais celulares, reduzindo a excitabilidade e a transmissão neuronal, possuindo efeitos antagônicos leves nos receptores de cannabidiol no SN central CBR1 e CBR2, possuindo ainda efeito anticonvulsivante independente desses receptores (MATTOS, 2018).

Durante o processo de produção do cannabidiol, o THC é retirado por produzir efeitos psíquicos, trazendo assim um aspecto muito positivo na utilização terapêutica, e apresenta ausência de efeitos colaterais e tóxicos em comparação aos medicamentos convencionais (MATOS, 2017).

O CBD é elevadamente lipofílico se ligando facilmente as proteínas plasmáticas, tendo uma baixa solubilidade em água. Após ingestão oral, ele sofre metabolização hepática e é rapidamente distribuído para o cérebro e tecido adiposo, sendo metabolizado também no fígado pelo citocromo P450 (DANTAS, 2021).

### 3.9 RELAÇÃO DO CANABIDIOL COM EPILEPSIA

O cannabidiol tem mostrado grande potencial no tratamento da epilepsia, e embora o seu mecanismo não tenha sido compreendido completamente, existem algumas teorias em como ele pode atuar nos quadros de crises de pacientes acometidos pela doença (PAREKH, 2021).

O sistema endocanabinóide inclui receptores de canabinoides, tais como CB1 e CB2, desta maneira o cannabidiol pode interagir com esses receptores. Acredita-se que esta ativação possa influenciar a excitabilidade neuronal, reduzindo as crises epiléticas (CINZA, 2020).

O CBD pode afetar a liberação e captação de neurotransmissores, como o glutamato e GABA. Esses neurotransmissores desempenham um papel muito importante regulando a atividade neuronal; logo, com a utilização do cannabidiol, pode ocorrer aumento na ação de GABA, reduzindo assim a excitabilidade neuronal (CINZA, 2020).

Outra teoria é que o CBD pode afetar diretamente os canais iônicos que estão envolvidos na excitabilidade neuronal, reduzindo os disparos de potenciais de ação que causam as crises convulsivas (PAREKH, 2021).

Pode estar também associado a plasticidade cerebral, que seria a capacidade do cérebro em se adaptar e se reorganizar, podendo ser importante no tratamento da epilepsia pois irá reduzir a propagação das crises ao longo do tempo (CINZA, 2020).

### 3.10 UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NO BRASIL

Em 31 de janeiro de 2023 foi aprovado a Lei 17.618/2023 que prevê a produção, distribuição e comercialização de produtos à base de cannabidiol, desde que seja homologado pela ANVISA. Esta lei também

especifica que somente farmacêuticos e farmácias podem vender produtos à base do canabidiol, sendo necessário seguir algumas regras, tais como: Uso para fins terapêuticos apenas, sem utilização para fins recreativos; não pode ser recomendado para menores de 18 anos; a obtenção deve ser conforme a regulamentação do ministério da saúde; a produção, distribuição e comercialização do canabidiol para fins recreativos e estreitamente proibido, ocasionando punições de acordo com a legislação brasileira (DIAS, 2023).

No entanto, para se obter autorização para o uso destes medicamentos é necessário que o médico responsável solicite à ANVISA a autorização, que deve estar acompanhada de documentos médicos que comprove a necessidade da utilização destes medicamentos (DIAS, 2023).

#### 4. CONCLUSÃO

O presente estudo apresentou a epilepsia como um problema de saúde pública, agravada principalmente pela alta prevalência de pacientes resistentes ao tratamento farmacológico convencional para controle das crises epiléticas, o que traz expressivas consequências psicossociais a estes pacientes.

Embora seu mecanismo de ação não seja completamente conhecido, estudos de base científica trazem hipóteses de que o canabidiol atue em receptores e canais celulares podendo reduzir a excitabilidade e transmissão neuronal, apresentando características semelhantes a atuação de FAC's, mas com maior efetividade e menos efeitos colaterais, o que já tem se observado clinicamente nos pacientes tratados.

A utilização do canabidiol com finalidade terapêutica, vem trazendo uma perspectiva cada vez mais positiva como um método alternativo não invasivo e poucos efeitos colaterais, apresentando resultados positivos consistentes para a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ARAÚJO, S. **Curso de farmacologia: Aula 16 – Anticonvulsivantes** – Fármacos. Disponível em: <https://www.youtube.com/CursoDeFarmacologia/Aula16-Anticonvulsivantes-Farmacos>. Acesso em 26 de agosto de 2023.
- BRANDÃO, R. **Anticonvulsivantes: tudo o que você queria saber**. Zenklub, 10 de fevereiro de 2021.
- CARVALHO, E. **Quais os principais efeitos colaterais dos anticonvulsivantes**. Clínica Saúde Plena, 07 de maio de 2022.
- CARVALHO, S. P.; TREVISAN, M. **Fins terapêuticos da Cannabis sativa (maconha) no Brasil**: Revisão da literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, Vol. 4, Fevereiro/Março de 2021.
- CAVICHIA, A. M.; CARVALHO, V. S.; RAMOS, K. **Uso do canabidiol em pacientes epiléticos**. Revista Científica do Centro Universitário de Jales (Unijales), Edição VIII, 2017.
- CELESTINO, L.; MARCONATO, M. A.; LOPES, B. E. R. **Maconha na saúde: uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa**. Revista da Saúde da AJES, Vol. 07, n. 13, Janeiro/Junho de 2021.



COOKE, J. **CBD e epilepsia: pesquisa e compreensão atual**. Daily CBD, 2021.

COSTA, L. L. O.; BRANDÃO, E. C.; SEGUNDO, L. M. B. M. **Atualização em epilepsia: revisão de literatura**. Revista Med (São Paulo), Vol. 99, Março/Abril de 2020.

DIAS, G. **Uso do canabidiol no tratamento de doenças no Brasil**. JusBrasil, Março de 2023.

GOUVEIA, L. D. G.; NOGUEIRA, R. B. S. S.; SOUSA, M. N. A. **Uso e eficácia de canabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática**. Brazilian Journal of Development, Vol. 4, 12 de Março de 2021.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa**. Química Nova, 2006.

IZZO, Â. A.; BORELLI, F.; CAPASSO, R.; MARZO, V. D.; RAPHAEL, M. **Canabinoides vegetais não psicotrópicos: novas oportunidades terapêuticas a partir de uma erva antiga**. *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 30, Outubro de 2009.

KELMANN, B.; NAVES, P.; CORSO, J.; RODRIGUES, L.; SERAPHIM. **Tudo sobre a epilepsia**. ABE / Associação Brasileira da Epilepsia, Junho de 2023.

LE MOS, M. **Epilepsia: o que é, sintomas, causas e tratamento**. Grupo Reded'Or Tua Saúde, Fevereiro de 2023.

LIMA, H. L. V.; SANTOS, J. S.; SILVA, J. E. S. **Uso da Cannabis sativa no tratamento da epilepsia – uma revisão da literatura**. *Research Society and Development*, Vol. 10, 2021.

LIN, K. **Tudo sobre a epilepsia**. Liga Brasileira da Epilepsia, 2023.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L.; GARCIA, D. R.; FRANÇA, T. C. C.; AFFONSO, R. S. **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia**. Revista Virtual de Química, Edição 9, Março de 2017.

MATTOS, M.; SILVEIRA, P.; RODRIGUES, R. M.; CONSTANTIN, R. L. **Canabidiol: o potencial terapêutico de um componente da maconha**. UFRGS. 24 de junho de 2018.

ROCHA, J. A. M.; PAIXÃO, C. S. **Uso do canabidiol como terapia alternativa para tratamento de epilepsia: revisão sistemática**. *Brazilian Journal of Development*, Vol. 8, 29 de Abril de 2022.

S/A Medicina. **Cannabis medicinal pode reduzir em 86% as crises de epilepsia em crianças**. Pesquisa Clínica, 10 de outubro de 2022.

SAMPAIO, M. F.; AZEVEDO, P. H. C.; LUCENA, P. F.; PORTO, P. S.; GONÇALVES, V. C.; BAPTISTA, V.; ROCHA, L. L. V. **O potencial terapêutico neurológico dos componentes da Cannabis sativa**. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, Vol. 32, Março/Maio de 2021.

SILVA, I. L. C.; ROLINDO, S. J. S.; SILVA, S. C.; COSTA, D. G.; FILHO, H. F. S.; DINIZ, D. S. **Tratamento da epilepsia com canabidiol: uma revisão da literatura**. *Brazilian Journal of Development*, Vol. 4, 20 de Dezembro de 2021.

SILVA, S. A.; SARAIVA, A. L. L. **Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil**. *Revista Uningá*, Vol. 56, Janeiro/Março de 2019.

SITINI, R. S. **Epilepsia: Tem cura? Tipos, causas, sintomas e tratamentos**. *Minuto Saudável*, 28 de Junho de 2017.