

O CANABIDIOL E A EPILEPSIA FÁRMACO-RESISTENTE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS ÚLTIMOS 5 ANOS

CANNABIDIOL AND TREATMENT-RESISTANT EPILEPSY: AN INTEGRATING REVIEW OF THE LAST 5 YEARS

Ítalo Franklin Barbosa Alencar e Silva¹
Paulo Antônio Farias Lucena²
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa³
Oswaldo Rui Dias Martins Filho⁴

RESUMO: **Objetivo:** Revisar e analisar o uso do canabidiol no tratamento das epilepsias refratárias ao uso das drogas antiepilépticas. **Métodos:** Realizamos uma busca integrativa na literatura durante o período compreendido entre outubro de 2018 e fevereiro de 2019 nos bancos de dados da PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde. Essa busca priorizou estudos publicados nos últimos 5 anos. Para tanto, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): epilepsia, cannabis, canabidiol. **Resultados:** a partir da revisão de 06 estudos retrospectivos, foi possível observar um efeito benéfico na utilização do canabidiol como redutor de crises convulsivas nas epilepsias fármaco-resistentes, bem como avaliar os efeitos adversos da utilização dessa droga. Um total de 442 pacientes, de faixas etárias diferentes, fizeram parte da análise dos estudos retrospectivos. **Discussões:** Todas as epilepsias têm potencial de se tornarem refratárias, porém, algumas síndromes são mais propensas a desenvolver essa forma, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut. Os estudos avaliados puderam ver uma atividade

¹ Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras - PB. email: italofranklin@live.com.pt.

² Graduado em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda (2006). Doutorando em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina do ABC-SP, com mestrado em Ciências da Saúde com área de atuação em Neurologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (2014). Tem residência médica em neurologia no Hospital Universitário Oswaldo Cruz- FCM-UPE (2012). Docente de Neurologia e Semiologia Neurológica na Faculdade de Medicina Nova esperança e Faculdade Santa Maria. Tem experiência em Gestão Acadêmica, Hospitalar e empresarial, com MBAs nas áreas. Experiência desde 2007 em metodologias ativas de ensino.

³ Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC. Possui Mestrado (2010) e Licenciatura (2009) em Enfermagem Pela Universidade Federal da Paraíba, Especialização em Auditoria em Serviços de Saúde e Especialização em Saúde da Família pela UFPB, Graduação em Enfermagem pela Faculdade Santa Emília de Rodat (2005). Email: ankilmar@hotmail.com.

⁴ Graduado em Medicina. Especializado em Radiologia Médica e Pós-graduando em Medicina do Trabalho. Diretor Médico e Radiologista da Ultra diagnósticos por imagem, Médico do trabalho coordenador do SOST do Hospital Universitário Júlio Bandeira e médico do trabalho, coordenador do SESMT do Grupo Dical.

benéfica na utilização do canabidiol nessas síndromes, como redutor da frequência das crises e como redutor dos efeitos adversos das drogas antiepilépticas. O uso do canabidiol é superior no tratamento da epilepsia em relação ao uso do extrato natural da cannabis por não apresentar efeitos proconvulsivantes, mesmo em altas concentrações, além de não possuir efeito psicoativo. **Conclusão:** É importante que os neurologistas informem tanto a população médica quanto a população em geral acerca dos usos medicinais do canabidiol e de seus benefícios, baseando-se nas evidências. Além disso, precisamos de incentivar mais pesquisas sobre essa medicação, para que conheçamos a fundo o seu potencial nas doenças neurológicas.

Palavras chave: Epilepsia; Canabidiol; Neurologia.

ABSTRACT: Objective: To Review and analyze the use of cannabidiol in the treatment-resistant epilepsy. **Methods:** We Conducted a integrative search in the literature during the period between October 2018 and February 2019 in the PubMed and in the BVS databases. This Search prioritized studies published in the last 5 years. Therefore, were used the following descriptors: epilepsy, Cannabis, Cannabidiol. **Results:** From the revision of 06 retrospective studies, it was possible to observe a beneficial effect on the use of cannabidiol on reduction of convulsive seizures in drug-resistant epilepsies. It was possible to evaluate the adverse effects of the use of this drug too. A total of 442 patients, of different age groups, were part of the analysis. **Discussion:** All epilepsies have the potential to become refractory, but some syndromes are more prone to develop this form, such as Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. The evaluated studies were able to see a beneficial activity in the use of cannabidiol in these syndromes, such as reducing the frequency of seizures and reducing the adverse effects of antiepileptic drugs. The use of cannabidiol is higher in the treatment of epilepsy in relation to the use of natural cannabis extract because it does not present proconvulsant effects, even at high concentrations, besides having no psychoactive effect. **Conclusion:** It is important that neurologists inform both the medical population and the general population about the medicinal uses of cannabidiol and its benefits, based on the new evidences. In Addition, we need to encourage more research on this medication, so that we know its potential in neurological diseases in the background.

Keywords: Epilepsy; Cannabidiol; Neurology.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem crônica do cérebro caracterizada por convulsões recorrentes e de consequências neurológicas, psiquiáticas e sociais importantes (BEGHI; GIUSSANI, 2018). Aproximadamente 70 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia e 90% dos portadores vivem em países em desenvolvimento, fazendo dela uma das mais comuns das doenças neurológicas (NGUGI *et al*, 2010). Globalmente, estima-se que 2,4 milhões de pessoas são diagnosticadas com epilepsia todo ano. Em países desenvolvidos, novos casos anuais são entre 30 e 50 por 100,000 habitantes na população geral, já em países em desenvolvimento, esse número pode chegar até duas vezes mais (NEWTON; GARCIA, 2012). Essa proporção aumentada nos países não desenvolvidos deve-se a, possivelmente, uma maior incidência de acidentes de trânsito, lesões relacionadas com o parto, variações na infraestrutura médica e disponibilidade de programas de saúde preventivos (WHO, 2017). No Brasil, pouco se sabe sobre a epidemiologia da doença, pois, existem poucos estudos sobre a prevalência e nenhum trabalho sobre a incidência da epilepsia.

A doença pode ser classificada em 4 categorias: (1) Generalizada, podendo apresentar-se na forma de crise de ausência, mioclonia, atonia, convulsões tônicas e convulsões tônico-clônicas; (2) Focal, incluindo desordens unifocais e multifocais, bem como convulsões envolvendo um hemisfério; (3) Generalizada e Focal, quando se apresenta das duas maneiras; (4) Desconhecida, quando é clara a presença da epilepsia, mas não é possível sua classificação (SCHEFFER *et al*, 2017). O seu diagnóstico deve ser baseado a partir das seguintes condições: (1) Pelo menos duas convulsões não provocadas em um intervalo maior do que 24h entre uma crise e outra; (2) uma convulsão não provocada e a possibilidade de outras crises em 10 anos; (3) diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISHER, 2014).

O tratamento adequado para os pacientes com epilepsia consiste no controle das crises epiléticas com pouco ou nenhum prejuízo na saúde global do paciente

através das drogas antiepilépticas, as quais trazem respostas terapêuticas positivas em aproximadamente 70% dos casos (WHO, 2017). A Epilepsia resistente ao tratamento ocorre por uma falha ao alcançar remissão das convulsões em testes, com pelo menos duas drogas anticonvulsivantes (DAEs), selecionadas apropriadamente para cada caso (KWAN, 2010). Mesmo com o desenvolvimento de novas DAEs e intervenções, tais quais neuromodulação, cirurgias e dietas, para o tratamento da epilepsia, aproximadamente um terço dos pacientes permanece com resistência às drogas (CHEN *et al*, 2017; SHARMA; DIXIT, 2013).

Perante a necessidade de novas intervenções para epilepsias resistentes aos tratamentos, muito tem se discutido sobre o uso medicinal do canabidiol nesses pacientes. Derivados da planta *Cannabis sativa* têm sido usado há milênios para tratamentos que vão desde anorexia até tratamentos de dor crônica (RUSSO, 2017). As substâncias produzidas por essa planta são chamadas de canabinóides, das quais podemos destacar o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), possuindo efeitos psicoativos e não-psycoativos, respectivamente. Ambos - THC e CBD - têm efeitos anti-convulsivantes comprovados, porém, o THC pode ocasionar vários efeitos adversos ao longo prazo (HILL, 2013), enquanto o CBD possui segurança de uso a longo prazo (GLOSS; VICKREY, 2014). No Brasil, a importação do canabidiol é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mediante prescrição médica com base no quadro clínico e falhas terapêuticas, com posterior avaliação criteriosa da agência, não havendo restrição sobre especialidades médicas que possam prescrever a medicação.

Esta revisão procura prover aos neurologistas e neurologistas pediátricos uma base para melhor direcionar essas questões emergentes. No futuro, possivelmente o canabidiol e/ou outros derivados farão parte do arsenal terapêutico da epilepsia. Um entendimento sólido sobre essa substância e um maior número de evidências médicas podem guiar médicos no tratamento de seus pacientes.

OBJETIVOS

Este estudo bibliográfico tem como objetivo geral revisar e analisar o uso do canabidiol no tratamento das epilepsias refratárias ao uso das drogas antiepiléticas. Como objetivos específicos, buscaremos analisar a eficácia dos métodos de tratamento, bem como avaliar possíveis efeitos colaterais relacionadas à droga.

MÉTODOS

Uma busca sistemática na literatura foi realizada no período compreendido entre outubro de 2018 e fevereiro de 2019 nos bancos de dados da PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde. Essa busca priorizou estudos publicados nos últimos 5 anos (2014 - 2019), que envolvessem o uso do canabidiol nos casos de epilepsia refratária às drogas antiepiléticas.

Com o objetivo de melhor definir a adequação da literatura encontrada para esse estudo de revisão, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: a) artigos com seres humanos; b) artigos publicados nos últimos 10 anos; c) pacientes de ambos os sexos; d) pacientes de todas as idades; e) artigos publicados em inglês, português e espanhol; f) estudos retrospectivos.

Os critérios de exclusão foram desenvolvidos para eliminar artigos que não utilizassem em sua metodologia os parâmetros acima listados: a) estudos de revisão; b) short communication; c) estudos qualitativos; d) periódicos e) estudos de intervenção; f) relato de casos; g) estudos que não tinham resultados claros sobre a relação do canabidiol com a epilepsia.

Os descritores foram escolhidos de acordo com a lista do DeCS/MeSH. Pela lista do DeCS, elegemos os seguintes descritores: epilepsia, canabidiol, cannabis. Pela lista do MeSH os descritores selecionados foram: *epilepsy, cannabidiol, cannabis, cannabinoid*.

Os artigos encontrados foram analisados seguindo as seguintes etapas: 1) foram utilizados os descritores citados acima na forma de *Epilepsy AND (Cannabidiol OR Cannabis)*; 2) em seguida, foram selecionados os filtros e os critérios de inclusão; 3) foi realizada a leitura de títulos dos artigos encontrados, sendo excluídos os que não se enquadravam na pesquisa; 4) a leitura dos resumos dos artigos foi realizada e, também, foram excluídos os que não atendiam ao intuito da pesquisa; 5) os artigos não excluídos foram lidos integralmente e selecionados os artigos que seguiam os intuítos da pesquisa; 6) foi realizada uma revisão das referências bibliográficas a fim de encontrar novos artigos que se enquadrassem na pesquisa.

Por fim, destacaram-se os resultados encontrados para realizar uma discussão aprofundada dos artigos, sendo feita uma revisão crítica que não se preocupa somente em trazer um apanhado de ideias sobre a temática, como também busca estabelecer um diálogo entre os autores referenciados.

RESULTADOS

Identificamos na primeira busca, com o uso da expressão representada no item 3 da

Tabela 1, sem adicionar os critérios de inclusão, 573 artigos no portal PubMed e 537 artigos no portal BVS. Dentre os 573 artigos no portal PubMed, foram eliminados imediatamente 401 artigos, e dos 537 do portal BVS foram excluídos 345. Ao serem estabelecidos os limites da pesquisa, permaneceram 364 em nosso estudo. Seguindo os critérios de exclusão, dentre os 364 artigos restantes, 15 foram selecionados. Após uma análise integral dos artigos, apenas 05 encontrados na PubMed foram selecionados por se adequarem inteiramente à pesquisa. Nenhum dos artigos encontrados no BVS atendia aos critérios de seleção deste estudo.

As referências bibliográficas dos 05 artigos incluídos nesta pesquisa foram analisadas e apenas 1 artigo preencheu os requisitos de inclusão, sendo eleito também para esta análise. Portanto, para este estudo de análise integrativa foram

incluídos 06 artigos. De maneira que, um total de 442 pacientes, de faixas etárias diferentes, fizeram parte dos estudos retrospectivos, conforme os processos de seleção sintetizados na Tabela 1 e melhores explorados nos quadros subsequentes.

Tabela 1: Estratégias de busca nos bancos de dados PUBMED e BVS.

EXPRESSÕES	Nº DE ARTIGOS POR PORTAL
1: Epilepsy	142.950 (PUBMED) 136.444 (BVS)
2: Cannabidiol OR Cannabis	38.599 (PUBMED) 39.732 (BVS)
3: #1 AND #2	573 (PUBMED) 537 (BVS)
Limites: humanos, inglês, português, espanhol, ambos os sexos, qualquer faixa etária, publicados nos últimos 5 anos	172 (PUBMED) 192 (BVS)
Após critérios de exclusão	13 (PUBMED) 02 (BVS)
Artigos pertinentes à pesquisa, após leitura integral	05 (PUBMED) 0 (BVS)
Artigos incluídos após leitura das revisões bibliográficas	01 artigo
Total de artigos incluídos nesta revisão	06 artigos

FONTE: Dados da pesquisa

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados, de acordo com o título, ano e autor(es).

ID	TÍTULO	ANO	AUTOR(ES)
A01	Cannabidiol in patients with treatment resistant epilepsy: an open label interventional trial.	2016	DEVINSKY, O. <i>et al.</i>
A02	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.	2017	DEVINSKY, O. <i>et al.</i>
A03	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.	2018	THIELE, E. A. <i>et al.</i>
A04	Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex.	2016	HESS E. J. <i>et al.</i>
A05	Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia.	2018	NEUBAUER, D. <i>et al.</i>
A06	CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience.	2016	TZADOK, M. <i>et al.</i>

FONTE: Dados da pesquisa

Quadro 2: Tipo de estudo, número de pacientes que fizeram uso do canabidiol e principais resultados encontrados nos artigos utilizados nesta pesquisa.

ID	MÉTODOS	Nº	RESULTADOS
A01	Retrospectivo. Ensaio clínico aberto em pacientes com epilepsia resistente; principalmente, portadores de síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Foi utilizado o canabidiol.	137	Em doses de 25mg/kg/dia e 50mg/kg/dia (dependendo do local do estudo) após escalonamento de 2-5mg/kg/dia até atingir o alvo, 51 (37%) dos pacientes tiveram uma redução de 50% ou mais da frequência de convulsões; 30 (22%) tiveram melhora de 70% do número de episódios; 11 (8%) tiveram melhora de 90% ou mais do número de episódios. Diminuição da frequência mensal de convulsões motoras de uma média de 30 para 15,8 em 12 semanas. Efeitos adversos foram observados em 69% dos pacientes, sendo os mais comuns: 1) sonolência em 25% dos pacientes; 2)

			diminuição do apetite em 19% dos pacientes; 3) diarreia em 19% dos pacientes.
A02	Retrospectivo. Ensaio clínico duplo cego, randomizado e controlado com placebo, em paciente com síndrome de Dravet resistentes ao tratamento. Foi utilizado o canabidiol.	61	Em doses de 20mg/kg/dia após escalonamento (não foi informado a quantidade por dia) por duas semanas, houve redução do número de convulsões em 25% ou mais para 38 (62%) dos pacientes, dos quais 03 não apresentaram crises convulsivas-epilépticas no período de 14 semanas. Houve redução da frequência média de convulsões de 12,4 para 5,9. Efeitos adversos foram observados em 93% dos pacientes, sendo os mais comuns: 1) sonolência em 22 (36%) dos pacientes; 2) diarreia em 19 (31%); 3) diminuição do apetite.
A03	Retrospectivo, ensaio clínico duplo cego, randomizado e controlado com placebo, em paciente com síndrome de Lennox-Gastaut resistentes ao tratamento. Foi utilizado o canabidiol.	86	Em doses de 20mg/kg/dia após escalamento de doses de 2-5mg/kg/dia por duas semanas, 64% dos pacientes apresentaram diminuição de 25% ou mais do número de episódios convulsivos na fase de tratamento (14 semanas), dos quais nenhum apresentou melhora de 100%. Já em um período de manutenção, de 12 semanas a partir do fim do tratamento, 6% dos pacientes não apresentaram mais convulsões. Os efeitos adversos ocorreram em 86% dos pacientes, sendo os mais comuns, em ordem decrescente: 1) diarreia em 27 (32%%); 2) sonolência em 25 (29%); 3) diminuição do apetite em 19 (22%).
A04	Ensaio clínico multicêntrico em pacientes portadores de esclerose tuberosa complexa resistentes ao tratamento. Foi utilizado o canabidiol.	18	Em doses iniciais de 5mg/kg/dia, sendo aumentado 5mg/kg dia por semana, até uma dose máxima de 50mg/kg/dia, se tolerado, houve redução de 50% das crises epilépticas em 3 meses de uso da medicação. 7 (38%) pacientes apresentaram piora da convulsão em algum período do tratamento, porém com ajuste da dose do CBD e da droga antiepiléptica, houve redução dos episódios epilépticos em quase todos os pacientes. Os efeitos adversos mais observados foram: 1) sonolência em 8 (44,4%) pacientes; 2) ataxia em 5 (27,8%) pacientes; 3) diarreia em 4 (22,2%) paciente.
A05	Retrospectivo; ensaio clínico aberto em pacientes portadores	66	A dose inicial utilizada foi de 1-3mg/kg/dia, até uma dose máxima de 16mg/kg/dia. No período mínimo de 6 meses, 32 (48,5%)

	de epilepsia refratária ao tratamento. Foi utilizado como droga o canabidiol.		pacientes tiveram melhora de 50% ou mais do número de convulsões, dos quais 14 (21,2%) não apresentaram nenhum evento convulsivo. Nenhum paciente apresentou piora das convulsões, porém, em 15 (22,7%) pacientes não houve melhora da frequência, no período citado anteriormente. Efeitos adversos foram observados apenas em 5 (7,6%) dos pacientes, os quais foram: 1) adinamia; 2) diurese noturna; 3) icterícia; 4) dor estomacal; 5) eosinofilia. Os sinais e sintomas 1-4 melhoraram após redução das doses, enquanto o paciente com eosinofilia necessitou abandonar o tratamento.
A06	Estudo retrospectivo em crianças com epilepsia farmacorefratária. Foi utilizado o canabidiol.	74	A dose inicial utilizada foi de 1mg/kg/dia e foi escalonada dependendo da resposta perante as convulsões e efeitos adversos. A partir disso, houve a divisão em dois grupos: 1) pacientes que faziam uso de 1-10mg/kg/dia; 2) paciente em uso de 11-20mg/kg/dia. 66 pacientes relataram melhora dos eventos epiléticos, dos quais 13 tiveram redução da frequência em 75-100%, 25 pacientes entre 50-75%, 9 entre 25-50%, 19 abaixo de 25%, e 5 pacientes relataram piora da frequência, levando à desistência da pesquisa. Em relação aos efeitos adversos, os mais comuns foram: 1) fadiga/sonolência em 16 (22%) dos pacientes; 2) irritabilidade ou problemas gastrointestinais em 5 (7%) dos pacientes.

FONTE: Dados da pesquisa.

DISCUSSÕES

Dado o surgimento do interesse do uso da *cannabis* e seus derivados como drogas antiepiléticas, esta revisão bibliográfica propôs-se a determinar a efetividade desses compostos, principalmente, o canabidiol. Pudemos observar que os efeitos dessa medicação como droga antiepilética tiveram resultados positivos ao diminuir a frequência das crises convulsivas de modo geral. Além disso, segundo Goldstein (2015), o canabidiol apresenta outros efeitos além de anticonvulsivantes,

podendo ser utilizado também como redutor de efeitos adversos causados pelas drogas anticonvulsivantes, tais quais: melhoria do sono, do comportamento, de funções cognitivas e do desenvolvimento.

Segundo Shumely (2016), todas as epilepsias podem ser farmaco-resistentes, porém, alguns tipos de síndromes são mais propensos a esse fenômeno, como, por exemplo, a Síndrome de Dravet, que corresponde a um tipo de epilepsia mioclônica grave, caracterizada por ser de difícil controle medicamentoso, além de promover falha no desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de linguagem, ataxia e hiperreflexia. Como pode ser observado na revisão bibliográfica, o uso do canabidiol na síndrome de Dravet trouxe resultados expressivos, nos quais 62% dos pacientes obtiveram diminuição da frequência das crises convulsivas e efeitos adversos não muito expressivos, como sonolência (DEVINSKY *et al*, 2017).

A síndrome de Lennox-Gastaut também consiste em uma forma grave de epilepsia que pode se tornar refratária a medicações. Ela é caracterizada por diferentes tipos de crises convulsivas recorrentes e possui bastante associação com retardo mental (ARZIMANOGLU; RESNICK, 2011). Segundo o ensaio realizado por Thiele *et al* (2018), o uso do canabidiol foi capaz de reduzir a frequência das crises em 64% dos pacientes.

Tanto os números obtidos para a Síndrome de Dravet quanto para a Síndrome de Lennox-Gastaut mostram a necessidade de se buscar mais evidências sobre o uso do canabidiol.

Muitos pais têm indagado sobre a hipótese do produto natural ser mais confiável que o produto sintético. Contudo, devemos lembrar que o canabidiol tem um ótimo efeito antiepiléptico e não é proconvulsivante mesmo em doses elevadas (HUSSAIN, 2015; O'CONNELL, 2017). Em sua forma natural, não podemos prever a segurança do uso, já que não há uma dose estimada de THC por utilização, o qual pode ter efeito proconvulsivante em grandes quantidades (HILL, 2013).

Em adição a isso, apenas em dois estudos analisados houve pioras dos eventos convulsivos em certos pacientes: 1) no estudo de Tzadok (2016), no qual demonstra 05 pacientes num total de 74 que apresentaram piora dos eventos; 2) no estudo de Hess (2016), no qual 07 pacientes em uma população de 18 apresentaram piora da frequência da convulsão em algum período do tratamento,

todavia, apresentaram melhora dos eventos com ajuste da dose do canabidiol e da droga antiepiléptica.

Em relação à dose da medicação que deve ser utilizada, os estudos analisados divergiram muito em sua quantidade. O estudo de Neubauer (2018) demonstra que não há benefícios significativos em doses maiores que 8mg/kg/dia, que foi a média das doses utilizadas no estudo. Esse estudo demonstra também que acima de 20mg/kg/dia há maiores incidências de efeitos adversos. Outros trabalhos, como o de Devinsky (2016), utilizou doses de até 50mg/kg/dia e obteve resultados semelhantes ao de Neubauer (2018).

CONCLUSÕES:

Após milênios de uso da cannabis para a epilepsia, finalmente, estamos coletando evidências que sugerem que o canabidiol é efetivo ao combater as crises epiléticas, não apenas aquelas resistentes ao uso de medicação. A fim de seguir com esse progresso, é importante que os neurologistas aumentem o conhecimento tanto da população médica quanto da população em geral acerca do uso do canabidiol, baseando-se nas evidências do alto valor medicinal desse composto. Além disso, precisamos incentivar mais pesquisas sobre essa medicação, para que conheçamos a fundo o seu potencial nas doenças neurológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Orientações Sobre importação de Canabidiol. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol> >. Acesso em: 12 dez. 2019.

ARZIMANOGLU, A.; RESNICK, T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome but many do. **Epileptic Disord.** 2011; 13 (Suppl. 1):S3-13.

BEGHI, E.; GIUSSANI, G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology.** 2018; 51(3-4):216-223.

CHEN, Z. *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. **JAMA Neurol.** 2017. 75(3):279-286 (ISSN: 2168-6157).

DEVINSKY, O. *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **Lancet Neurol.** 2016;15(3): 270-8.

DEVINSKY, O. *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **N Engl J Med.** 2017; 376:2011-2020.

FILLOUX, F. M. Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? **Transl Pediatr.** 2015; 4(4): 271-282.

FISHER, R. S. *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia** 2014; 55:475-482.

GLOSS, D. VICKERY, B. Cannabinoids for epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev** 2014;3: CD009270.

GOLDSTEIN, B. Cannabis in the treatment of pediatric epilepsy. **O'Shaughnessy's**; 2015.

HESS, E, J. *et al.* Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia.** 2016;57(10): 1617-1624.

HILL A. J. *et al.* The development of cannabinoid based therapies for epilepsy. **Bentham Science**; 2013.p. 164-204.

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 Behav.** 2015;47:138-41.

KWAN, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. **Epilepsia.** Jun 2010; 51(6):1069-77.

MILBY, A. H; HALPERN, C. H.; RUSSO, E. B. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. **Chem Biodivers.** 2007; 4: 1614-48.

NEUBAUER, D. *et al.* Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. **Epilepsy Behav.** 2018;79-85.

NEWTON, C. R.; GARCIA, H. H. Epilepsy in poor regions of the world. **The Lancet.** 2012; 380(9848), 1193-1201.

NGUGI, A. K. *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. **Epilepsia.** 2010; 51:883-90.

O'CONNELL, B. K.; GLOSS, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review. **Epilepsy Behav.** 2017;70: 341-8.

PORCARI, G. S. *et al.* Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. **Epilepsy Behav.** 2018.

SCHEFFER, I. E. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia.** 2017.

SHARMA, S.; DIXIT, V. Epilepsy - a comprehensive review. **Int J Pharma Res Rev.** 2013; 2(12):61-80.[3].

SHUMELY, S. *et al.* Mortality in Dravet syndrome: a review. **Epilepsy Behav.** 2016;64(A):69-74.

THIELE, E. A. *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet.** 2018;391(10125):1085-1096.

THURMAN, D. J. *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **ILAE Commission on Epidemiology.** 2011; 52 Suppl 7: 2-26.

TZADOK, M. *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. **Seizure.** 2016;35: 41-4.