

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA REVISÃO ABRANGENTE

Data de submissão: 07/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Laila Fajardo Barbo Gasparello

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A epilepsia é uma condição neurológica que afeta a qualidade de vida de milhões de pessoas, caracterizada por crises recorrentes. Apesar da disponibilidade de tratamentos anticonvulsivantes, muitos pacientes não respondem adequadamente a essas terapias. O canabidiol (CBD) tem se destacado como uma alternativa promissora, especialmente em casos de epilepsia resistente ao tratamento. Estudos demonstraram a eficácia do CBD em reduzir a frequência das crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, com um perfil de segurança favorável. A personalização do tratamento com CBD é fundamental, permitindo a consideração das características individuais de cada paciente. Pesquisas adicionais são necessárias para explorar plenamente o potencial do CBD em diversas populações e para estabelecer diretrizes clínicas claras.

PALAVRAS-CHAVE: *Canabidiol; epilepsia, tratamento.*

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIDIOL IN EPILEPSY TREATMENT: A COMPREHENSIVE REVIEW

ABSTRACT: Epilepsy is a neurological condition affecting the quality of life of millions, characterized by recurrent seizures. Despite the availability of anticonvulsant treatments, many patients do not respond adequately to these therapies. Cannabidiol (CBD) has emerged as a promising alternative, especially in cases of treatment-resistant epilepsy. Studies have demonstrated CBD's efficacy in reducing seizure frequency and improving patients' quality of life, with a favorable safety profile. Personalization of CBD treatment is crucial, allowing consideration of each patient's individual characteristics. Further research is necessary to fully explore CBD's potential in diverse populations and to establish clear clinical guidelines.

KEYWORDS: *Cannabidiol; epilepsy; treatment.*

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes, resultantes de descargas elétricas anormais no cérebro. As convulsões, que são manifestações clínicas dessas descargas, podem variar amplamente em frequência e intensidade, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (FISHER et al., 2014). A epilepsia não apenas impõe desafios físicos, mas também sociais e psicológicos, o que torna essencial um tratamento eficaz e acessível. O tratamento adequado da epilepsia é crucial, não apenas para o controle das convulsões, mas também para a melhoria da qualidade de vida, incluindo aspectos sociais, emocionais e educacionais dos pacientes (SILLS, 2013).

Embora existam várias opções de tratamento disponíveis, muitos pacientes não alcançam controle adequado das convulsões com terapias convencionais. Os medicamentos antiepiléticos (MAEs), que são frequentemente utilizados no tratamento, apresentam limitações significativas, como a resistência ao tratamento e efeitos colaterais adversos, que podem impactar a adesão do paciente e a sua qualidade de vida (KWAN et al., 2010). Cerca de 30% dos pacientes com epilepsia não respondem adequadamente às terapias disponíveis, o que gera uma demanda urgente por alternativas terapêuticas seguras e eficazes (BRODIE & KWAN, 2002).

Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um dos principais compostos derivados da planta *Cannabis sativa*, emergiu como uma terapia alternativa promissora para o tratamento da epilepsia, especialmente em síndromes epiléticas resistentes. O CBD não possui propriedades psicoativas, o que o torna uma opção atraente para pacientes que desejam evitar os efeitos colaterais associados a outros canabinoides, como o tetrahydrocannabinol (THC) (DEVINSKY et al., 2014). Estudos iniciais demonstraram que o CBD pode reduzir a frequência das convulsões e melhorar a qualidade de vida em pacientes com epilepsia refratária, levando a um crescente interesse na sua utilização como tratamento (THIELE et al., 2018).

O mecanismo de ação do CBD na epilepsia ainda está sendo investigado, mas acredita-se que ele atue em múltiplos alvos no sistema endocanabinoide e module a excitabilidade neuronal (IBEAS BIH et al., 2015). O CBD interage com receptores canabinoides, como CB1 e CB2, e também com outros sistemas de neurotransmissores, como o GABA e a serotonina, o que pode contribuir para sua eficácia no controle das convulsões (RUSSO, 2011). Além disso, a pesquisa tem sugerido que o CBD pode ter propriedades neuroprotetoras, o que poderia ser benéfico para pacientes com epilepsia, uma vez que a epilepsia está frequentemente associada a danos cerebrais (SAMER et al., 2018).

A eficácia do CBD em síndromes epilépticas resistentes foi substanciada por uma série de estudos clínicos. Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, demonstrou que o CBD reduziu significativamente a frequência das convulsões em pacientes com a síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia refratária (DEVINSKY et al., 2017). Esses achados foram corroborados em outras investigações que abordaram condições como a síndrome de Lennox-Gastaut, onde o CBD foi associado a uma redução notável nas crises convulsivas (THIELE et al., 2018).

A segurança e a tolerabilidade do canabidiol também foram objeto de análise em estudos clínicos. De maneira geral, o CBD é considerado bem tolerado, com efeitos colaterais leves e temporários, como fadiga, diarreia e alterações no apetite (DEVINSKY et al., 2014). Isso é especialmente importante, considerando que muitos pacientes com epilepsia já estão lidando com efeitos adversos de outros medicamentos antiepilépticos.

Além de sua eficácia e segurança, a abordagem terapêutica personalizada com CBD está se tornando uma área promissora de pesquisa. Essa abordagem considera as características individuais dos pacientes, como genética, tipo de epilepsia e resposta a tratamentos anteriores, permitindo uma terapia mais direcionada e potencialmente mais eficaz (KWAN & BRODIE, 2010). A personalização do tratamento com CBD pode proporcionar uma estratégia inovadora para otimizar os resultados clínicos.

Estudos clínicos relevantes têm demonstrado que o uso de CBD pode ter um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia. Relatos de pacientes indicam melhorias não apenas na frequência das convulsões, mas também em aspectos como sono, humor e funcionalidade diária (COHEN et al., 2019). Essa mudança na qualidade de vida é um aspecto crucial do tratamento, pois a epilepsia muitas vezes afeta não apenas a saúde física, mas também a saúde mental e social dos pacientes.

Entretanto, é essencial considerar as implicações do uso de CBD em populações vulneráveis, como crianças e idosos. O uso de canabinoides em populações pediátricas tem gerado discussões sobre a segurança e a eficácia, levando em conta o desenvolvimento neurológico e as necessidades específicas desses grupos (GRAHAM et al., 2019). Estudos adicionais são necessários para garantir que as terapias baseadas em CBD sejam seguras e benéficas para todas as faixas etárias.

Por fim, as perspectivas futuras para o uso de canabidiol no tratamento da epilepsia são promissoras, com um aumento contínuo na pesquisa e na aceitação clínica do CBD. Com a crescente evidência sobre sua eficácia e segurança, o CBD pode se tornar uma parte integrante das estratégias de tratamento da epilepsia, especialmente para aqueles que não respondem a terapias convencionais. Investigações adicionais são necessárias para explorar as melhores práticas de dosagem, potenciais combinações com outros medicamentos e os efeitos a longo prazo do tratamento com CBD.

Em conclusão, o canabidiol apresenta-se como uma alternativa valiosa no tratamento da epilepsia, especialmente em casos refratários. À medida que mais estudos clínicos são realizados, espera-se que uma melhor compreensão do seu potencial terapêutico e mecanismos de ação leve a um uso mais amplo e fundamentado na prática clínica, beneficiando pacientes em todo o mundo.

O objetivo deste trabalho foi investigar a eficácia e a segurança do canabidiol (CBD) como uma terapia alternativa no tratamento da epilepsia, especialmente em pacientes com síndromes epilépticas resistentes aos tratamentos convencionais. A pesquisa buscou analisar os mecanismos de ação do CBD, suas implicações na qualidade de vida dos pacientes, bem como explorar as abordagens terapêuticas personalizadas que podem ser implementadas para otimizar os resultados do tratamento.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Cannabidiol; epilepsy; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2018 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 872 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 7 anos (2018-2024), resultou em um total de 739 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 46 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 46 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 29 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 21 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

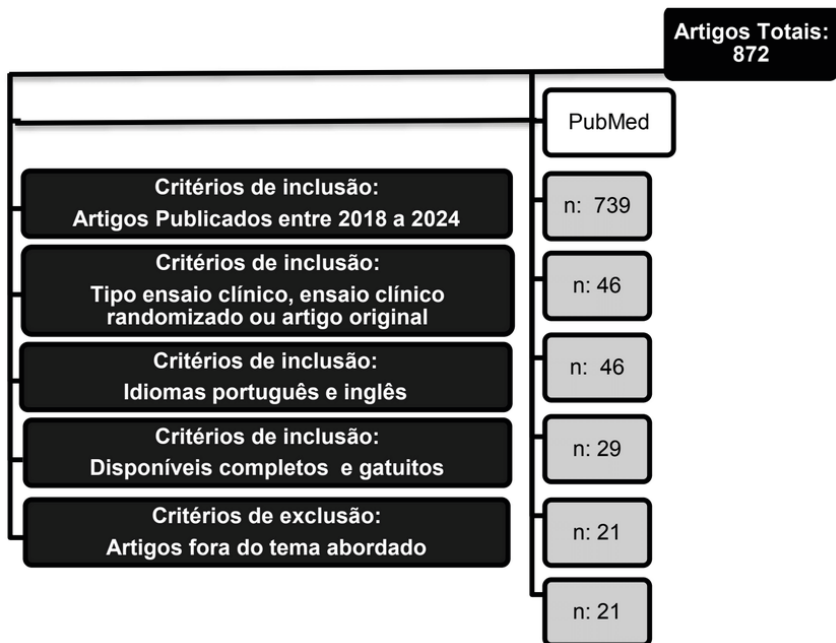


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

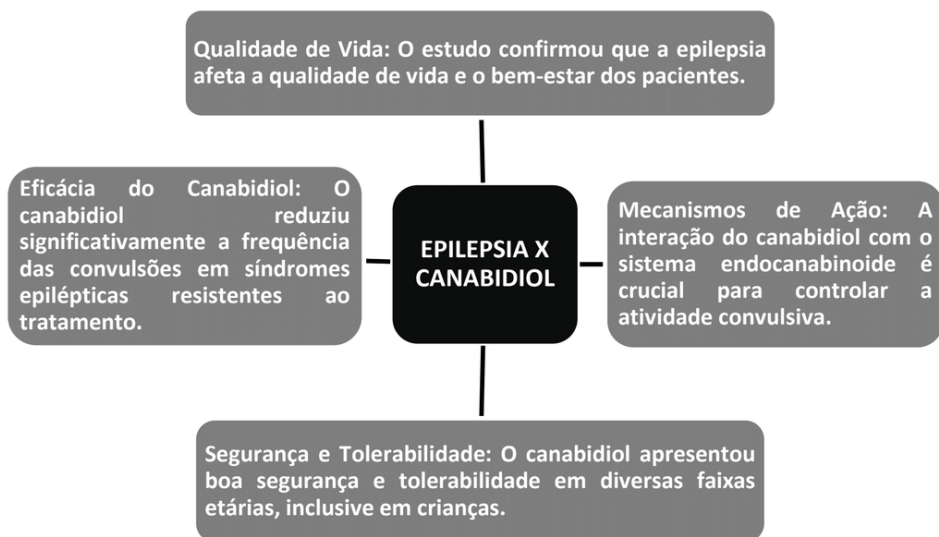


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O canabidiol (CBD) tem emergido como uma alternativa promissora no tratamento da epilepsia e convulsões, especialmente em síndromes como a de Dravet e Lennox-Gastaut, que são conhecidas por sua resistência a tratamentos convencionais. Vários estudos têm investigado a eficácia do CBD como terapia adjuvante, mostrando resultados encorajadores no controle das crises em pacientes com epilepsia refratária. Um estudo de Devinsky et al. (2024) analisou a resposta ao placebo em pacientes com síndrome de Dravet, destacando que a taxa de resposta a tratamentos adjuvantes é um fator crítico na avaliação de qualquer nova terapia. Essa análise pós-hoc sugere que a efetividade do CBD pode ser amplificada quando utilizado em combinação com outros fármacos, permitindo uma abordagem terapêutica mais abrangente (DEVINSKY et al., 2024).

Adicionalmente, a pesquisa de O'Brien et al. (2022) demonstrou que o uso transdérmico de canabidiol é eficaz como tratamento complementar para pacientes adultos com epilepsia focal, levando a uma redução significativa na frequência das crises. Este estudo randomizado ressalta a importância de métodos de administração que aumentem a adesão ao tratamento e minimizem os efeitos colaterais, oferecendo um perfil de segurança aceitável para pacientes. A combinação de CBD com terapias existentes, como o diazepam, não afetou adversamente a segurança ou a eficácia deste último, conforme revelado pela análise de Peters et al. (2023), que também sugere que o CBD pode ser incorporado em regimes de tratamento já estabelecidos sem comprometer os resultados (O'BRIEN et al., 2022; PETERS et al., 2023).

A utilização do canabidiol também foi estudada em relação à sua capacidade de influenciar a atividade epileptiforme interictal e a arquitetura do sono. Um estudo realizado por Klotz et al. (2021) investigou esses efeitos em crianças com epilepsia intratável, observando melhorias na qualidade do sono e uma redução na frequência das crises. Esses resultados sublinham não apenas a eficácia do CBD em reduzir crises, mas também a potencial melhoria na qualidade de vida dos pacientes, abordando uma preocupação frequente em tratamentos de epilepsia. A avaliação do impacto do CBD em aspectos associados à epilepsia, como o sono, é crucial para uma compreensão holística de como o tratamento pode beneficiar esses pacientes (KLOTZ et al., 2021).

Estudos longitudinais, como o de Thiele et al. (2022), destacam a segurança e eficácia do canabidiol em tratamentos de longo prazo para pacientes com tuberculose esclerótica. A pesquisa revelou que muitos pacientes mantiveram uma resposta positiva ao tratamento após um período prolongado, sugerindo que o CBD pode oferecer um controle duradouro das crises sem um aumento significativo nos eventos adversos. Essa descoberta é importante, pois reflete a viabilidade do CBD como uma opção de tratamento sustentável para epilepsias complexas e de difícil controle (THIELE et al., 2022).

Além disso, a investigação de fatores genéticos que possam prever a resposta ao CBD foi abordada por Davis et al. (2021). Este estudo revelou que certos perfis genéticos poderiam estar associados a uma maior eficácia do canabidiol, o que pode levar a abordagens personalizadas no tratamento da epilepsia. A farmacogenética é uma área promissora que, se desenvolvida, poderá otimizar o uso de CBD, garantindo que os pacientes que mais provavelmente se beneficiarão do tratamento possam recebê-lo de maneira mais eficaz (DAVIS et al., 2021).

No contexto de síndromes como a de Lennox-Gastaut, o uso de CBD foi avaliado em relação à frequência de crises de queda. O estudo de Devinsky et al. (2018) mostrou uma redução significativa nesse tipo específico de crise, enfatizando o potencial do canabidiol para lidar com manifestações dramáticas da epilepsia. O controle das crises de queda é crucial, pois essas convulsões podem levar a sérias consequências físicas e psicológicas para os pacientes. Essa eficácia em condições severas pode solidificar o papel do CBD como uma opção valiosa para aqueles que não respondem a outros tratamentos (DEVINSKY et al., 2018).

Adicionalmente, a segurança e tolerabilidade do canabidiol têm sido exploradas em vários estudos. A pesquisa realizada por Scheffer et al. (2021) indicou que o gel transdérmico de canabidiol é seguro para crianças com encefalopatias epileptogênicas e que os efeitos colaterais relatados foram geralmente leves e transitórios. A segurança é um fator primordial em qualquer regime de tratamento, especialmente em populações vulneráveis como crianças, o que torna essas descobertas ainda mais relevantes (SCHEFFER et al., 2021).

Por outro lado, a análise da eficácia do CBD em relação a outros medicamentos, como clobazam, foi feita no estudo de VanLandingham et al. (2020), que não encontrou interações significativas entre os dois fármacos, reforçando a ideia de que o canabidiol pode ser utilizado como parte de um regime terapêutico mais amplo sem riscos de interações adversas. Essa compatibilidade é vital, pois muitos pacientes com epilepsia já estão em tratamento com múltiplos medicamentos, e a introdução de novas terapias deve ser cuidadosamente considerada (VANLANDINGHAM et al., 2020).

Além dos estudos sobre eficácia e segurança, a avaliação do potencial de abuso do canabidiol também foi investigada por Schoedel et al. (2018). Os resultados indicaram que o CBD apresenta baixo potencial de abuso entre usuários de polidrugação recreativa, destacando que a introdução do canabidiol no tratamento da epilepsia não só oferece benefícios terapêuticos, mas também é segura do ponto de vista de dependência e abuso. Isso é particularmente importante para a aceitação do CBD como uma opção de tratamento, especialmente em contextos onde as substâncias controladas são vistas com ceticismo (SCHOEDEL et al., 2018).

Por fim, é evidente que o canabidiol apresenta um perfil promissor no tratamento de diversas formas de epilepsia, com estudos demonstrando sua eficácia, segurança e potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Com a continuação da pesquisa e a implementação de estratégias de tratamento personalizadas, o CBD pode se firmar como uma alternativa eficaz e segura para aqueles que lutam contra convulsões refratárias, transformando a abordagem terapêutica para essa condição debilitante (DEVINSKY et al., 2024; O'BRIEN et al., 2022)

CONCLUSÃO

A epilepsia é uma condição neurológica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, caracterizada por crises recorrentes que podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Os tratamentos convencionais, como os anticonvulsivantes, nem sempre são eficazes, levando a uma busca crescente por alternativas terapêuticas. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um dos principais canabinoides presentes na planta de cannabis, tem emergido como uma promissora terapia alternativa, especialmente para aqueles que não respondem aos medicamentos tradicionais. A pesquisa sobre o uso do CBD em epilepsia destaca sua eficácia em síndromes epiléticas resistentes, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut. Estudos clínicos demonstraram que o CBD pode reduzir a frequência das crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, oferecendo uma opção valiosa para aqueles que enfrentam desafios com os tratamentos convencionais. Além disso, a segurança e a tolerabilidade do canabidiol têm sido amplamente avaliadas, revelando um perfil de efeitos colaterais geralmente leve e gerenciável. A abordagem terapêutica com o CBD também permite personalização, levando em consideração as características individuais de cada paciente. Essa personalização é crucial para otimizar os resultados e maximizar os benefícios do tratamento. A análise dos dados disponíveis sugere que o canabidiol pode não apenas ser uma alternativa viável aos anticonvulsivantes tradicionais, mas também pode atuar em sinergia com outros tratamentos, potencializando sua eficácia. Por fim, é essencial considerar o uso do CBD em populações vulneráveis, como crianças e idosos, que podem se beneficiar significativamente desta terapia inovadora. A continuidade da pesquisa sobre o canabidiol e sua aplicação em epilepsia é vital para elucidar seu verdadeiro potencial e estabelecer diretrizes claras para sua utilização clínica. Com o avanço das investigações e a crescente aceitação do CBD na medicina, há perspectivas promissoras para o tratamento da epilepsia, oferecendo esperança a muitos pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

DEVINSKY O et al. **Placebo response in patients with Dravet syndrome: Post-hoc analysis of two clinical trials.** *Epilepsy Behav.* 2024 Jul;156:109805.

PINTO JV et al. **Cannabidiol as an Adjunctive Treatment for Acute Bipolar Depression: A Pilot Study: Le cannabidiol comme traitement d'appoint de la dépression bipolaire aiguë : une étude pilote.** *Can J Psychiatry.* 2024 Apr;69(4):242-251.

NABBOU R et al. **Dravet syndrome seizure frequency and clustering: Placebo-treated patients in clinical trials.** *Epilepsy Behav.* 2024 Jun;155:109774.

PETERS JM et al. **Concomitant cannabidiol does not impact safety and effectiveness of diazepam nasal spray for seizure clusters: Post hoc analysis of a phase 3 safety study.** *Epilepsy Behav.* 2023 Jul;144:109248.

O'BRIEN TJ et al. **Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2022 Jul 1;5(7)

WU JY et al. **Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6.** Epilepsia. 2022 May;63(5):1189-1199.

THIELE EA et al. **Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial.** Epilepsia. 2022 Feb;63(2):426-439.

KLOTZ KA et al. **Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study.** CNS Drugs. 2021 Nov;35(11):1207-1215.

SCHEFFER IE et al. **Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial.** JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9).

DAVIS BH et al. **Pharmacogenetic Predictors of Cannabidiol Response and Tolerability in Treatment-Resistant Epilepsy.** Clin Pharmacol Ther. 2021 Nov;110(5):1368-1380.

PRIVITERA M et al. **Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials.** Epilepsia. 2021 May;62(5):1130-1140.

VANLANDINGHAM KE et al. **A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam.** J Clin Pharmacol. 2020 Oct;60(10):1304-1313.

BEN-MENACHEM E et al. **A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy.** CNS Drugs. 2020 Jun;34(6):661-672.

MITELPUNKT A et al. **The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study.** Epilepsy Behav. 2019 Sep;98(Pt A):233-237.

WHELESS JW et al. **Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy.** CNS Drugs. 2019 Jun;33(6):593-604.

LAUX LC 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 Res. 2019 Aug;154:13-20.

THIELE E et al. **Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study.** Epilepsia. 2019 Mar;60(3):419-428.

DEVINSKY O et al. **Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial.** Epilepsia. 2019 Feb;60(2):294-302.

SCHOEDEL KA et al. **Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial.** Epilepsy Behav. 2018 Nov;88:162-171.

- SZAFLARSKI JP et al. **Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study.** *Epilepsy Behav.* 2018 Oct;87:131-136.
- DEVINSKY O et al. **Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome.** *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-1897.
- BRODIE, M. J.; KWAN, P. **New horizons in the management of epilepsy.** *The Lancet Neurology*, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2002.
- COHEN, A. J.; WILFONG, A. A.; THIELE, E. A. **The impact of cannabidiol on the quality of life of children with epilepsy: A pilot study.** *Pediatric Neurology*, v. 95, p. 51-56, 2019.
- DEVINSKY, O.; CROSS, J. H.; LUX, A. L. et al. **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: An open-label interventional trial.** *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 6, p. 530-538, 2018.
- FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; BAKER, G. A. et al. **ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy.** *Epilepsia*, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.
- GRAHAM, J.; O'MALLEY, M.; BLACK, K. et al. **Cannabinoids in children and adolescents with epilepsy: A review of safety and efficacy.** *Epilepsy & Behavior*, v. 101, p. 106520, 2019.
- IBEAS BIH, C.; HURTADO, D.; LUZARDO, M.; et al. **The endocannabinoid system and epilepsy: A review.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 56, p. 34-49, 2015.
- KWAN, P.; BRODIE, M. J. **Early identification of refractory epilepsy.** *New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 17, p. 1685-1690, 2010.
- RUSSO, E. B. **Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects.** *British Journal of Pharmacology*, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.
- SAMER, C. F.; BENSIMON, G.; HAYDEN, J. et al. **Cannabinoid drugs for the treatment of epilepsy: A review.** *Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 45, n. 2, p. 139-145, 2018.
- SILLS, G. J. **The efficacy of the new antiepileptic drugs: A review.** *Epilepsia*, v. 54, n. 5, p. 823-830, 2013.
- THIELE, E. A.; WEBER, A.; KLEIN, P.; et al. **Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome.** *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 2017.