



A IMPORTÂNCIA DO USO DO CANABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA

THE IMPORTANCE OF CANNABIDIOL USE IN EPILEPSY PATIENTS

Pamela Valera Basilio ¹
Rita de Cássia Valente Ferreira ²

RESUMO

A epilepsia é uma doença que atinge 50 milhões de pessoas no mundo e as mais afetadas se encontram em países subdesenvolvidos. Até o momento não foi encontrada a cura para essa doença, seu tratamento é feito através de medicamentos, porém em alguns casos fármacos convencionais não tem apresentado o efeito desejado, levando o paciente a procurar tratamento alternativo. Um dos princípios ativos mais abundantes na planta Cannabis sativa, o canabidiol, vem se mostrando de grande importância no tratamento de doenças neurológicas, como no caso de epilepsia refrataria. No Brasil há um grande tabu quando se trata dessa planta devido ao relacionamento com a maconha, droga proibida no País, porém seu uso medicinal pode trazer muitos benefícios às pessoas que necessitam de um tratamento alternativo.

Palavras-chave: Epilepsia, Canabidiol, Tratamento.

ABSTRACT

Epilepsy is a disease that affects 50 million people in the world and the most affected are in underdeveloped countries. To date the cure for this disease has not been found, its treatment is through medication, however in some cases conventional drugs have not shown the desired effect, leading the patient to seek alternative treatment. One of the most abundant active principles in the Cannabis sativa plant, cannabidiol, has been of great importance in the treatment of neurological diseases, as in the case of refractory epilepsy. In Brazil there is a great taboo when it comes to this plant due to the relationship with marijuana, prohibited drug in the Country, but its medicinal use can bring many benefits to the people who need an alternative treatment.

Key-words: Epilepsy, Cannabidiol, Treatment.

^{1,2} Centro Universitário Toledo de Araçatuba - UniToledo

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é considerada um transtorno neurológico que afeta pessoas de qualquer faixa etária, estimando-se que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo são portadoras da doença, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil cerca de 1,9 milhões sofrem com epilepsia, desde o uso de medicamentos por toda vida até casos que necessitam de cirurgias, acreditando-se que 25% dos brasileiros apresentam o estágio mais grave da doença (BRASIL, 2017).

A causa dessa síndrome continua sendo um desafio para pesquisadores, porém o diagnóstico simples é feito com base no histórico clínico do paciente onde são observados os sinais de crises fracas que ocorrem frequentemente como contrações em alguns músculos, desligamento momentâneo, formigamento, esses sinais podem demorar a ser notados até que ocorram os casos de convulsões. Um conjunto de exames auxilia em um diagnóstico preciso, como exemplo o eletroencefalograma, ressonância magnética do cérebro e tomografia computadorizada (MARCHETTI E KURCGANT, 2001).

Sem cura, a epilepsia pode ser controlada através de medicamentos anticonvulsivantes, como Fenitoína e Topiramato, onde 70% dos pacientes conseguem controlar suas crises, por outro lado 30% dos indivíduos com lesões focais necessitam de outras vias para amenizar as crises, já que os anticonvulsivantes não agem de forma esperada. Levando em conta essa informação, surgiram estudos que apontam a importância e o benefício do uso do canabidiol, substância derivada da planta *Cannabis sativa*, mais conhecida como maconha, para pacientes cujo tratamento convencional não surte o efeito desejado. Porém é um tema de difícil debate devido ao preconceito da maioria das pessoas em relação a maconha, visto que para muitos não há diferenciação entre fins terapêuticos e uso recreativo da planta (KRUSE et al.,2007).

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a importância do medicamento a base de *Cannabis sativa* em pacientes com epilepsia onde os fármacos convencionais não surtem efeito para controle das crises epiléticas. Analisar as possíveis vantagens do uso dos medicamentos à base de canabidiol para o tratamento da epilepsia refratária.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, baseado em revisões da literatura por meio de busca eletrônica de publicações de artigos científicos publicados no ano de

2006 a 2018, nas bases de dados: SCIELO, PubMed, LILACS, além de livros nacionais e sites institucionais que tratam sobre epilepsia e o uso de canabidiol no tratamento da doença.

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

A palavra epilepsia é de origem grega que significa “tomar posse, atacar”. Na antiguidade essa doença era considerada mística para o povo grego devido sua crença de que pessoas com epilepsia eram más e por isso recebiam castigos dos deuses, como Apolo, Hermes, Poseidon, entre outros. Por volta de 400 a.C, Hipócrates afirmou que a epilepsia se tratava de uma doença relacionada ao cérebro e não à espíritos malignos. Na Idade Media a compreensão da doença ainda era voltada para o misticismo, onde pessoas com epilepsia eram consideradas como resultados de possessão demoníaca e com isso eram chamados de bruxos (COSTA, 2014; CUNHA, 2007).

Nos dias de hoje sabemos que a epilepsia se trata de um distúrbio no cérebro causado por manifestações clínicas onde há disparos desordenados e rítmicos dos neurônios, recorrentes, que vão desde contrações musculares, perda da consciência e até convulsões, sendo que essas crises não são provocadas por distúrbios metabólicos, febre ou drogas. Considerada como uma das doenças mais frequentemente tratadas pela neurologia acomete qualquer tipo de pessoa, independente de raça, sexo, condições socioeconômicas, porém a incidência é maior em idosos e crianças (BRASIL, 2016; CUNHA, 2007).

Estima-se que a epilepsia afete cerca de 50 milhões de pessoas mundo, sua maior incidência é em países subdesenvolvidos e onde estudos internacionais apontam que a taxa de incidência por ano em países desenvolvidos é de 40 a 70/100.000 e em países subdesenvolvidos essa taxa se eleva para 122 a 190/100.000. No Brasil não há estudos publicados sobre a incidência anual de casos de epilepsia no país, porém sabe-se que 1,9 milhões de brasileiros sofrem com esse distúrbio (NETO, 2005; TUNES, 2018).

As epilepsias podem ser classificadas em crises parciais afetando apenas uma área do córtex cerebral e crises generalizadas que acometem os dois hemisférios cerebrais desde o início da crise. As crises parciais são subdivididas em: crises parciais simples, onde as manifestações são determinadas pela região do córtex que é ativado pela crise, durando de 20 a 60 segundos havendo preservação da consciência; crises parciais complexas onde a consciência é comprometida de 30 segundos a 2 minutos, e por fim, crise parcial tônico-clônica secundariamente generalizada, uma evolução das crises parciais simples ou complexas onde há perda da consciência e contrações

persistentes do musculo em todo corpo seguida por contrações musculares alternando com relaxamento tendo duração de 1 a 2 minutos (BRASIL, 2016).

Por sua vez, as crises generalizadas são subdivididas em crises de ausência, iniciando um comprometimento de consciência, olhar fixo e paralização das atividades realizadas durante pelo menos 30 segundos; crises mioclônicas que começam com breves contrações musculares, como choque, acometendo uma parte do membro ou generalizada, com duração aproximadamente de 1 segundo e crises tônico-clônica, assim como a crise parcial tônico-clônica secundariamente generalizadas, porém não tem origem de uma crise parcial (HILAL-DANDAN, 2015)

Muitas vezes não se conhece a causa de origem da epilepsia, outras vezes não tem uma causa aparente, sendo essas crises desenvolvidas por herança genética e esses pacientes são clinicamente normais. Outras causas para crises epiléticas são doenças preexistentes no cérebro, como tumores, malformações, acidentes vasculares isquêmicos ou hemorrágicos, lesões por traumas na cabeça e infecções como meningite, neurocisticercose (ABN, 2018; LBE, 2018).

Os sintomas das crises epiléticas variam de acordo com a classificação da doença e nas crises de ausência, por exemplo, há um desligamento cerebral por alguns instantes podendo voltar às atividades normalmente após a crise, já em crises parciais simples o individuo pode ter certa distorção da percepção, movimentos automáticos involuntários em algumas partes do corpo, e além de tudo, quando chegam a perder a consciência são sinais de uma crise parcial complexa, após essa crise a pessoa tende a ficar desorientada e confusa podendo ter déficit de memória. Nos casos de crises tônico-clônica o paciente perde a consciência, caindo em seguida, ficando com o corpo rígido e suas extremidades trêmulas e contraídas. Crises com mais de 30 minutos de duração sem que o indivíduo retome a consciência são extremamente perigosas e podem afetar a função cerebral (LBE, 2018).

A princípio o diagnóstico para epilepsia é feito através de uma anamnese detalhada e um exame físico geral, sendo especialmente importante que o paciente esteja acompanhado de uma testemunha que tenha presenciado sua crise epilética. É importante informar a idade com que as crises começaram e a frequência com que acontecem, o tempo de intervalo de uma crise para outra e se esses períodos são curtos ou longos. Traumas cranianos, infecções, crises febris e históricos de epilepsia na família devem ser investigados (BRASIL, 2013).

Exames de imagem, como eletroencefalograma, ressonância magnética do encéfalo e tomografia computadorizada do cérebro também são muito importantes para fechar um diagnóstico preciso. A ressonância magnética do encéfalo e a tomografia computadorizada do cérebro são uteis para avaliar a causa da doença, enquanto o eletroencefalograma analisa a classificação do tipo de crise e através dele se dá a confirmação diagnóstica (BRASIL, 2013; ABN, 2018).

Quando o diagnóstico para a epilepsia é confirmado, o paciente tem que procurar o tratamento correto de acordo com seu tipo de crise para uma maior eficácia, já que a epilepsia é uma doença em que até o momento não há cura, o tratamento é feito a base de medicamentos anticonvulsivantes. O mecanismo de ação dos anticonvulsivantes consiste em basicamente três categorias:

“redução das deflagrações repetitivas e persistentes dos neurônios, um efeito mediado pela promoção do estado inativo dos canais de Na⁺ ativados por voltagem; aumento da inibição sináptica mediada pelo ácido γ -aminobutírico (GABA), um efeito mediado por ação pré-sináptica ou pós-sináptica; Inibição dos canais de Ca²⁺ ativados por voltagem, que são responsáveis pelas correntes de Ca²⁺ do tipo T.” (Hilal-Dandan, 2015, p. 344).

Cerca de 70% dos pacientes tem suas crises controladas através dos medicamentos prescritos, é preferível que o tratamento seja feito apenas com um fármaco devido a gravidade dos seus efeitos adversos, que podem ser desde disfunção mínima no Sistema Nervoso Central, pensamentos e tentativas de suicídio até a morte por anemia aplásica ou insuficiência hepática. Quando as crises não são controladas pelo fármaco utilizado recomenda-se a troca do medicamento por outro, porém o tratamento com mais de um fármaco pode ser necessário, e essa combinação deve ser feita por dois medicamentos que atuem por mecanismos diferentes, como inativação dos canais de Na⁺ e aumento da inibição sináptica mediada pelo GABA (HILAL-DANDAN, 2015).

Apesar de uma ampla opção de medicamentos para tratar e /ou controlar as crises epiléticas, 30% dos pacientes não respondem ao tratamento adequado, sendo necessário buscar outras vias para que as crises sejam controladas, como cirurgias, por exemplo, atualmente um novo medicamento a base de canabidiol (substância extraída da *Cannabis sativa*) vem se mostrando uma boa opção para controle das crises epiléticas (HILAL-DANDAN, 2015).

A *Cannabis sativa*, mais conhecida como maconha, vem sendo utilizada há milhares de anos, desde confecções de cordas, tecidos e fabricação de papel utilizando a fibra da *Cannabis sativa*, retirada do cânhamo da planta, até para fins medicinais como no tratamento de doenças como malária, tuberculose, epilepsia, desordem mental, ansiedade entre outras enfermidades, além de já ter sido utilizada como hipnótico (MATTOS et al., 2017; SANTOS et al. 2015; CRIPPA, 2010).

No Brasil, a entrada da cannabis se deu por conta dos escravos em meados de 1500, quando os mesmos foram trazidos pelos portugueses logo no descobrimento do Brasil e passaram a ser cultivadas pelos índios que aqui viviam (CARLINI, 2006). A primeira lei restringindo a planta no Brasil ocorreu em 1830 no Rio de Janeiro, tornando ilegal o uso e venda da droga na cidade e as

pessoas que fizessem uso da cannabis eram presas por três dias, além de pagarem de multa, a pena era mais rigorosa para usuários do que para traficantes (SANTOS et al., 2015).

Atualmente, no Brasil, o uso de *Cannabis sativa* para fins recreativos continua proibido, os derivados da planta foram listados como substâncias proibidas para cultivo e consumo. Em 2015, a ANVISA retirou o canabidiol, substância extraída da planta, da lista de substâncias proibidas e o incluiu na lista de substâncias controladas para fins medicinais e a sua prescrição deve ser orientada por laudo médico além de haver a necessidade do preenchimento de questionários para ter acesso a importação (BRASIL, 2016).

Os principais componentes e as estruturas químicas da *Cannabis sativa* foram identificados por um grupo de um professor natural de Israel, chamado Raphael Mechoulam, em meados de 1960. Foram observados mais de 100 compostos presente na resina da planta, entre eles aproximadamente 60 substâncias correspondendo ao grupo canabinoide, sendo os dois principais o Delta 9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o Canabidiol (CBD) (MATOS et al., 2017)

O Δ^9 -THC é o canabinoide mais abundante encontrado na planta sendo o princípio ativo responsável pelos efeitos psicoativos em indivíduos vulneráveis, pois o seu uso aumenta o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial. O seu uso medicinal é feito principalmente em pacientes que possuem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) aumentando o apetite a fim de controlar o peso, também usado em pessoas com câncer, diminuindo vômitos e náuseas causados pelo tratamento com quimioterapia.

No entanto, estudos indicam que o Δ^9 -THC pode destruir tecidos e células imunes que são importantes para a proteção de doenças, o que aumenta a probabilidade de adquiri-las. Uma limitação importante do uso desse canabinóide são as manifestações causadas no sistema nervoso central (SNC), um baixo teor de THC afeta o equilíbrio e a memória, já um alto teor do mesmo pode causar alucinações, euforia, alterações perceptivas, como visão e audição, transtorno de personalidade e sonolência (MATOS et al., 2017; PERNONCINI, 2014; PAULO, 2015). Em pacientes com epilepsia o uso do Δ^9 -THC não é recomendado, pois ele age como agonista parcial de dois receptores endocanabinoides denominados CB1 e CB2, podendo ter efeitos pró-convulsivantes ou anticonvulsivantes dependendo da dose administrada. Assim, estudos mostram que o Δ^9 -THC promove efeitos ambíguos, inibindo ou induzindo convulsões dependendo da dose e modelo utilizado (CARVALHO et al., 2017).

Considerada uma das principais substâncias encontrada na *Cannabis sativa*, o canabidiol (CBD) constitui 40% dos extratos da planta, não possui efeitos psicoativos e é uma substância antagonista competitiva do THC, enquanto o CBD atua como inibidor e bloqueador do senso de humor, o THC atua gerando estado de euforia (MATOS et al., 2017; FIORAVANTI, 2006). Isolado

em 1940, os estudos sobre o CBD foram aprofundados na década de 60 pelo professor Raphael Mechoulam, ao observar a capacidade de ações farmacológicas dessa substância.

O canabidiol possui ação analgésica, imunossupressora, é utilizado em tratamento de distúrbio do sono e ansiedade, pode ser relacionado a propriedades anti-inflamatórias, no tratamento de diabetes, náuseas, isquemias e por ter propriedades anticonvulsivantes, extratos com alto teor de CBD se mostram eficazes no tratamento alternativo de pessoas com epilepsia refrataria, onde medicamentos convencionais não surtem efeito (CARVALHO et al., 2017; MATOS et al., 2017; PAULO, 2015).

Os canabinoides são divididos em duas classes, a endógena, que são os canabinoides produzidos pelo próprio corpo, que interagem com receptores canabinoides e são responsáveis por controlarem funções como humor, apetite e dor e a classe exógena de canabinoides externos, como o THC e o CBD presentes na *Cannabis sativa* que afetam física e psicologicamente o corpo humano. O mecanismo de ação dos canabinoides se deu por conta da descoberta de 2 ligantes endógenos: Anandamida (ananda= prazer) e 2-AG (2-aeachidonoyl glycerol) tendo sua concentração maior no cérebro (FONSECA et al., 2013; MATOS et al, 2017).

Acoplados à Proteína G, os receptores CB1 e CB2 foram nominados em 1993 e pertencem a uma diversificada família de proteínas acopladas a membrana celular. Para que ocorram efeitos farmacológicos, os canabinoides devem interagir com os receptores endocanabinoides. O receptor CB1 está presente em maior quantidade no Sistema Nervoso Central, mediando assim, os efeitos psicotrópicos do THC, enquanto o receptor CB2 está presente no Sistema Imunológico. O CBD, por não ter efeitos psicoativos, não ativa o CB1 e apresenta propriedades terapêuticas e apresentando um agonismo inverso ao receptor CB2 (FRANCISCHETTI, 2006; PERNONCINI, 2014).

Quando o receptor CB1 é ativado há um bloqueio na liberação de outros neurotransmissores inibitórios ou excitatórios, como no caso do ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato, já a ativação do Receptor CB2 media efeitos imunossupressores e reduz a inflamação (FONSECA, 2013). O mecanismo de ação do canabidiol é complexo e não está muito esclarecido, mas sabe-se que o mesmo tem baixa afinidade com os receptores canabinoides, agindo como antagonista ou agonista inverso desses receptores, aumentando as ações dos endocanabinoides pela sua capacidade de inibir a hidrólise da anandamida. O Canabidiol também pode agir como antagonista de receptores de adenosina, agonista de receptores 5-HT1A (receptores serotoninérgicos), ele atua também no receptor CB1, onde inibe transmissões sinápticas bloqueando canais de potássio e cálcio, assim inibindo as crises convulsivas (KRUSE et al., 2015).

No Brasil, o uso da *Cannabis sativa* para uso recreativo é proibido e antigamente só era permitido para fins medicinais em casos extremos. Em 30 de outubro de 2014 entrou em vigor a

Resolução nº 2.113, que regulamenta o uso de canabidiol restritamente para tratamento de epilepsia refratária para crianças e adolescentes. Em 2015 a ANVISA retirou a planta da lista de substâncias proibidas e a colocou para lista de substâncias controladas para fins medicinais por não haver queixas de dependência química devido ao uso do medicamento, porém ainda não é liberado como um medicamento e sim um uso de caráter compassivo devido ao esgotamento de alternativas medicamentosas (KRUSE et al. 2015; MATOS, 2017).

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 da importação (BRASIL, 2018).

Após análise e aprovação do pedido, será emitida uma autorização via e-mail para importação do produto a base de canabidiol, que deverá ser apresentada junto ao produto sempre que transportá-lo. A importação do produto pode ser feita por pessoa física ou intermediada a entidades ligadas a área da saúde, não podendo importar para revender no Brasil. A chegada do medicamento passa por fiscalização no aeroporto e a retirada somente será permitida com a apresentação da receita médica e a autorização emitida pela ANVISA (BRASIL, 2018). Estima-se que cerca de 680 brasileiros importam medicamentos a base de canabidiol utilizando a autorização da ANVISA (DUMONT, 2015).

Atualmente, no Brasil, o primeiro caso de paciente a tratar a epilepsia com medicamento a base de canabidiol aconteceu em 2013, onde um casal do Estado de Pernambuco passou a importar o canabidiol de forma ilegal como uma última esperança no tratamento de sua filha de 5 anos. Ela sofria de um tipo grave de epilepsia, chegando a ter 80 crises por semana e nenhum medicamento convencional cessavam suas crises convulsivas. Os pais começaram a buscar ajuda na internet, encontrando o canabidiol como alternativa.

Em 2014, o casal entrou na justiça em busca de uma autorização para importação da substância, uma vez que a própria é proibida no Brasil, obtendo sucesso. Os pais relataram que após o uso do canabidiol a criança passou de 80 crises semanais para nenhuma crise e a substância se mostrou eficaz na diminuição ou bloqueio das convulsões, promovendo melhor qualidade de vida a criança, pois muitas delas voltam a se alimentar normalmente sem a necessidade de sonda para sua alimentação e ganhou forças para realizar fisioterapia.

Ainda há um longo caminho pela frente para saber a eficácia do canabidiol nos seres humanos, há poucos estudos onde mostram sua relação com o tratamento de epilepsia refratária e

principalmente sobre os seus efeitos a longo prazo. Atualmente nos Estados Unidos há um ensaio clínico sendo feito com crianças portadoras de epilepsia refrataria, porém os resultados não foram divulgados (ABE, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo o estudo realizado, o canabidiol mostrou ser uma substancia muito importante no tratamento de doenças graves, como epilepsia refratária, doença de Parkinson, AIDS, esclerose múltiplas, entre outras. No caso da epilepsia, estudos comprovados são necessários para transformar essa substância em um medicamento de fácil acesso para aqueles em que fármacos convencionais não surtem efeito, afim de esses pacientes tenham uma melhor qualidade de vida. Enquanto isso não acontece, vários pacientes que são resistentes aos medicamentos normais continuaram com suas crises epiléticas.

Ainda há um longo e desafiador caminho pela frente que passa por reduzir o preconceito das pessoas sobre o assunto, pois a maioria não distingue as formas diferentes usadas entre o uso recreativo (fumo) e a administração do medicamento e acham que por se tratar de um fármaco a base de maconha, podem viciar o paciente, o que não é real, já que o canabidiol em doses controladas não causa efeitos psicóticos nos indivíduos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABE – Associação Brasileira de Epilepsia. **Uso do Canabidiol para tratamento de epilepsia**. São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://www.epilepsia.org.br/noticias/uso-do-cannabidiol-para-tratamento-de-epilepsia>>. Acesso em 15 out. 2018.

ABN - Academia Brasileira de Neurologia. **Eu falo de epilepsia sem preconceito: municípios do Estado de São Paulo e capital**. São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.politecsaude.com.br/files/Arquivos/epilepsia.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2018.

ANVISA- Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Orientação sobre importação do Canabidiol**. Brasília (DF). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol>>. Acesso em: 10 out. 2018.

CARLINI, E. A. **A história da maconha no Brasil**. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852006000400008>. Acesso em: 03 ago. 2018.

CARVALHO, C. R. et al. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol**. Vittalle – Revista de Ciências da Saúde. Rio Grande, vol. 29. n.1, p.p.54 a 63, jan. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/viewFile/6292/474>>. Acesso em: 16 out. 2018.

- CRIPPA, J. A. S. et al. **Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria**. Revista Brasileira de Psiquiatria. Ribeirão Preto, vol. 32, supl. I, mai. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a09v32s1.pdf>>. Acesso em: 08 set. 2018.
- CUNHA, F. de B. **Epilepsia: Revisão literária**. 64 f. Dissertação – Universidade Estadual de Feira de Santana, 2007. Disponível em: <http://www2.uefs.br/ppgbiotec/portugues/arquivos/corpo%20discente/mestrado/2007/fernanda_de_borba_cunha-dissertacao.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.
- FIORAVANTI, C. **Extraído Da Maconha, Canabidiol Age Contra Ansiedade E Outros Distúrbios Mentais**. Pesquisa FAPESP. São Paulo, jul. 2006. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2006/07/036-041-farmacologia.pdf>>. Acesso em: 21 set 2018.
- FONSECA, B.M. et al. **O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica**. Acta Farmacêutica Portuguesa. Porto, vol.2, n.2, p.p. 97-104, out/nov. 2013. Disponível em: <<http://www.actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5/105>>. Acesso em: 17 out. 2018.
- FRANCISCHETTI, E. A.; ABREU, V. G. **O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico**. Arquivos Brasileiro de Cardiologia. Rio de Janeiro, vol. 87, n.4, out. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001700023>. Acesso em: 17 out. 2018.
- HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. L. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2015. 344 a 350p.
- KRUSE, M. et al. **A importância do princípio ativo canabidiol (cbd) presente na Cannabis sativa l. no tratamento da epilepsia**. IV Simpósio De Ciências Farmacêuticas – São Camilo: 29 e 30 de outubro de 2015. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/simposio/15/SCF014_15.pdf>. Acesso em: 19 set. 2018.
- LBE- Liga Brasileira de Epilepsia. Site de ONG. Disponível em: <<http://epilepsia.org.br/o-que-e-epilepsia/>>. Acesso em: 29 out. 2018.
- MATOS, R. L. A. et al. **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia**. Revista Virtual de Química. Rio de Janeiro, vol. 9, n.2, mar/abr, 2017. Disponível em: <<http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/v9n2a24.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2018.
- MATTOS, M. et al. **Canabidiol: o potencial terapêutico de um componente da maconha**. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/farmacologica/2018/06/24/canabidiol-o-potencial-terapeutico-de-um-componente-da-maconha/>>. Acesso em: 19 set. 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Epilepsia**. Brasília: 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/Epilepsia---PCDT-Formatado---.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2018.
- NETO, J. G.; MARCHETTI, R. L. **Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia**. Revista Brasileira de Psiquiatria. São Paulo, vol. 27, n.04, dez. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em 26 out 2018.
- PAULO, R. M.; ABREU, B. S. **Cannabis No Gerenciamento De Patologias- Revisão De Literatura**. Revista de Divulgação Científica Sena Aires. Vol. 4, n.2, p.p. 136-142, jul/dez, 2015. Disponível em: <<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/247/104>>. Acesso em: 16 out. 2018.
- PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. **Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa**. Revista Uningá Review. Paraná, vol. 20, n.3, pp. 101-106, out/dez, 2014. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141208_074707.pdf>. Acesso em: 20 set. 2018.

SANTOS, A. L. et al. **Regulamentação da maconha no Brasil: elementos para o debate no serviço social.** XXIII Semana Acadêmica de Serviço Social – Paraná: 23 a 27 de novembro de 2015. Disponível em: <http://cac-php.unioeste.br/eventos/servicosocialunioeste/docs/edicao_atual/Santos_Fuentes_Veiss.pdf>. Acesso em: 01 out. 2018.

SOUZA, Y. P. **Sínteses e Aplicações Recentes do Δ^9 -Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal.** 32 f. Monografia. Química, Universidade Federal de São João del-Rei, 2017. Disponível em: <<https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Yago.pdf>>. Acesso em: 05 out. 2018.

TUNES, S. **Marcas da Epilepsia.** Pesquisa FAPESP. Ed. 265, São Paulo, mar. 2018. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/03/06/marcas-da-epilepsia/>> Acesso em: 06 set. 2018.