

A eficácia do canabidiol como ferramenta de manejo clínico em crianças e adolescentes de 1 até 18 anos com síndromes epiléticas e o seu impacto na qualidade de vida: uma revisão sistemática

The effectiveness of cannabidiol as a clinical management tool in children and adolescents aged 1 to 18 years with epileptic syndromes and its impact on quality of life: a systematic review

Luan Nascimento Lázaro¹, Ricardo Toshio Enohi¹, Brenda Cardoso¹, Leonardo Alexandre Ponsoni¹

¹Universidade de Ribeirão Preto, Campus Guarujá, Neurologia pediátrica, Guarujá, SP, Brasil.

Palavras-chave:

Síndromes epiléticas. Encefalopatias epiléticas. Qualidade de vida.

Keywords:

Epileptic syndromes. Epileptic encephalopathies. Quality of life.

Resumo

Introdução: A epilepsia é uma condição neurológica comum que impacta a qualidade de vida de pacientes e suas famílias. O canabidiol (CBD) surge como uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da epilepsia, especialmente em crianças. **Objetivo:** Este estudo revisa as evidências recentes sobre a eficácia do CBD na redução de crises epiléticas em crianças de 1 a 18 anos e avalia seu impacto na saúde e qualidade de vida. **Fonte de Dados:** Foi realizada uma revisão sistemática em bases de dados como PubMed, Scielo e LILACS, resultando em 534 artigos, dos quais 6 foram selecionados após critérios rigorosos de inclusão, como o tipo de canabidiol utilizado, a idade dos participantes do estudo e a necessidade de avaliar desfechos de uma qualidade de vida durante e após o tratamento. **Síntese dos Dados:** Os resultados mostram que o CBD é eficaz na redução da frequência de crises epiléticas, com mais de 75,0% dos pacientes resistentes a tratamentos convencionais apresentando diminuição nas crises. Além disso, 11,9% dos pacientes alcançaram liberdade de crises após um acompanhamento médio de 20 meses, com melhorias na qualidade do sono observadas. **Conclusão:** As evidências sugerem que o CBD pode ser uma opção terapêutica valiosa para a epilepsia pediátrica. Contudo, mais pesquisas são necessárias para entender os mecanismos de ação, a segurança e as implicações clínicas do canabidiol no tratamento de crianças com epilepsia.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a common neurological condition that impacts the quality of life of patients and their families. Cannabidiol (CBD) appears as a promising therapeutic alternative for the treatment of epilepsy, especially in children. **Objective:** This study reviews recent evidence on the effectiveness of CBD in reducing epileptic seizures in children aged 1 to 18 years and evaluates its impact on health and quality of life. **Data Source:** A systematic review was carried out in databases such as PubMed, Scielo and LILACS, resulting in 534 articles, of which 6 were selected following strict inclusion criteria, such as the type of cannabidiol used, the age of study participants and the need to evaluate quality of life outcomes during and after treatment. **Data Synthesis:** The results show that CBD is effective in reducing the frequency of epileptic seizures, with more than 75.0% of patients resistant to conventional treatments showing a reduction in seizures. Additionally, 11.9% of patients achieved seizure freedom after an average follow-up of 20 months, with improvements in sleep quality observed. **Conclusion:** Evidence suggests that CBD may be a valuable therapeutic option for pediatric epilepsy. However, more research is needed to understand the mechanisms of action, safety and clinical implications of cannabidiol in the treatment of children with epilepsy.

INTRODUÇÃO

A Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) define as epilepsias como condições caracterizadas por um conjunto específico de características clínicas e eletroencefalográficas (EEG), a partir de três níveis de diagnósticos/classificação: tipo de crise, tipo de epilepsia e síndromes epiléticas, com enfoque na etiologia e nas comorbidades que devem ser consideradas em cada nível.¹

A epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por uma tendência persistente a convulsões e possui total influência da esfera biopsicossocial do paciente.² Um estudo multicêntrico realizado em várias cidades no Brasil encontrou uma prevalência da epilepsia em crianças de 6,8 por 1.000.³ O eletroencefalograma é essencial na determinação da síndrome epilética e na descoberta de sua etiologia.⁴

Somente no Brasil, entre 2012 e 2022, foram registradas 231.450 internações relacionadas à epilepsia no Brasil, com a maioria ocorrendo na Região Sudeste, seguida por Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte.⁵

A epilepsia refratária, também chamada de epilepsia farmacorresistente, é definida como a falha de dois esquemas adequados de tratamento com medicamentos antiepiléticos (adequadamente escolhidos, utilizados em doses terapêuticas e bem tolerados) para alcançar o controle das crises. Isso significa que o paciente continua a apresentar crises epiléticas apesar de ter tentado dois fármacos apropriados, seja em monoterapia ou em combinação.⁶

O uso terapêutico do canabidiol foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos em 2013, inicialmente para o tratamento de epilepsias refratárias em crianças que não respondiam aos tratamentos convencionais.⁷ Desde essa aprovação, seu potencial terapêutico tem sido explorado para o tratamento de várias síndromes neurológicas.⁶ O interesse crescente na utilização do canabidiol (CBD) se deve à sua capacidade de modular a atividade neuronal sem os efeitos psicoativos associados ao tetra-hidrocanabinol (THC), embora dados sobre sua eficácia ainda sejam escassos.⁸

Uma em cada quatro crianças poderá desenvolver convulsões resistentes aos medicamentos.⁵ Contudo, evidenciou-se que o CBD pode reduzir a frequência e a resistência às crises em condições, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut, ambas formas severas de epilepsia que frequentemente ocorrem na infância.⁹⁻¹⁰

O CBD pode aumentar a sinalização do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório crucial no cérebro. Essa modulação pode resultar em aumento da inibição sináptica, ajudando a prevenir a hiperexcitabilidade neuronal.⁹ A farmacologia do canabidiol é complexa e pode envolver interações diretas e/ou indiretas com receptores de diferentes sistemas de controle celular, o que pode contribuir para a inibição do mecanismo de recaptação e degradação da anandamida – diminuindo a excitabilidade cerebral presente na epilepsia.¹¹

Após a ingestão oral, o CBD passa pelo metabolismo hepático, significativo na primeira passagem, e é rapidamente distribuído para o cérebro e tecido adiposo. Dependendo de sua concentração, o CBD pode inibir certas enzimas hepáticas, cujo nível aumenta na presença de alguns medicamentos anticonvulsivantes.¹²

Em 2021, em estudo realizado com 43 crianças diagnosticadas com epilepsia ou encefalopatia epilética, observou-se que, por meio do uso de canabidiol, 77% dessas crianças obtiveram melhora significativa na interação social, interpessoal e na irritabilidade.¹³

Além disso, um estudo publicado em 2021 investigou os efeitos do canabidiol (CBD) na qualidade do sono de 35 crianças com epilepsia resistente a tratamentos. Observou-se melhora tanto no manejo clínico da epilepsia quanto na qualidade e arquitetura do sono, com o aumento de ondas lentas e redução de atividades epileptiformes durante o sono.¹⁴ Percebe-se, assim, a importância de estudos acerca do canabidiol no manejo clínico de epilepsias no público infanto-juvenil de 1 até 18 anos.

Este artigo tem como objetivo revisar as evidências mais recentes sobre o uso do canabidiol no tratamento de epilepsias em crianças, discutindo suas indicações, mecanismos de ação, perfil de segurança e implicações clínicas.

METODOLOGIA

A revisão sistemática foi feita a partir dos bancos bibliográficos PubMed, Scielo e LILACS, usando os descritores *Cannabidiol* (ou CBD) AND *epilepsy* AND *children*. Foram encontrados 534 artigos científicos.

Após a aplicação dos filtros: “artigos publicados em um período anterior a 5 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol” e, em seguida, com a execução dos critérios de inclusão – estudos que abordam a

exposição ou intervenção acerca de um tratamento específico (canabidiol), trabalhos publicados com uma faixa etária delimitada (1 a 18 anos) e artigos que analisam o desfecho clínico dos pacientes durante e após o tratamento com o canabidiol – foram selecionados 11 artigos.

A partir da leitura dos títulos e resumos disponibilizados pelos respectivos estudos, dois foram excluídos, pois possuíam uma divergência no que tange aos critérios adotados por este trabalho, o que resultou em nove artigos pré-selecionados.

Com base na análise de dois pareceristas, foram excluídos apenas três trabalhos dentre os nove selecionados, pois um estudo não mediu desfecho de qualidade de vida durante e após o tratamento e outros dois eram duplicados. Dessa forma, apenas seis artigos foram incluídos no trabalho.

Neste estudo, foi utilizado o método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que consiste em uma diretriz amplamente reconhecida e utilizada para a elaboração de revisões sistemáticas e meta-análises. O objetivo do PRISMA é melhorar a transparência e a qualidade dos relatórios dessas pesquisas, garantindo que os leitores possam compreender como os estudos foram conduzidos e quais critérios foram utilizados na seleção dos dados. Nesse aspecto, foram adotados os seguintes critérios para a realização deste estudo:

- Critério 1: Artigos que trazem uma exposição/intervenção de um tipo de tratamento específico (*cannabidiol*).
- Critério 2: Artigos publicados com população de estudo restrita a idade (1 a 18 anos).
- Critério 3: Artigos que medem desfechos de uma qualidade de vida durante e após tratamento.

Após a releitura dos nove artigos selecionados (com a leitura dos resumos e aplicação dos critérios e filtros), seis foram incluídos no estudo mediante a leitura e aprovação de dois pareceristas, sendo somente três artigos excluídos, por não se enquadrarem nos critérios selecionados para este estudo ou por serem duplicados.

RESULTADOS

A partir dos resultados evidenciados pelo Quadro 1, notou-se importante potência do CBD no manejo clínico de crises epilépticas.¹⁵ Ademais, percebeu-se significativa melhora na qualidade do sono e no nível

de interação social das crianças sob o uso de fármacos de CBD, tanto pela análise do eletroencefalograma dos pacientes ao longo da realização de suas atividades diárias e durante o sono, como a partir da aplicação do questionário *Child checklist behavior* (CBCL), o que evidenciou melhor qualidade de vida.¹⁴⁻¹⁶

DISCUSSÃO

O efeito positivo do uso do CBD na terapêutica clínica de alguns diagnósticos epilépticos pediátricos é visível em alguns estudos^{16,17} nos quais foram avaliados os quadros convulsivos de crianças de 1 até 18 anos (em relação ao tipo, frequência e o tempo sem manifestações convulsivas). Nessa perspectiva, houve redução de 61-70% em todos os tipos de convulsões, desde crises de ausência até convulsões típicas tônico-clônicas.

Paralelamente, outros resultados promissores também foram analisados em ensaios clínicos randomizados de um mesmo estudo¹⁸ que receberam doses um pouco menores (Epidiolex, 10 a 50 mg/kg/dia) por até 16 semanas, a partir de seis estudos com 972 indivíduos. Esse quadro benéfico também foi visto em outro estudo,¹⁹ o qual demonstrou redução de 48,7% na frequência de convulsões e de 45,7% na frequência total de crises em associação com o uso de outros medicamentos. Nesse viés, os resultados evidenciaram que o CBD é altamente eficiente não apenas como terapia autônoma, mas também como uma terapia adjuvante com clobazam para controlar as crises convulsivas.

Outro estudo,²⁰ apesar de notar redução no efeito de convulsões, observou como principais efeitos colaterais sonolência, náuseas, vômito, diarreia e alterações de apetite. Pode aumentar transitoriamente as enzimas hepáticas, especialmente quando o uso é concomitantemente ao ácido valproico, bem como plaquetopenia.

Esses efeitos adversos também foram notados em outro estudo,²¹ com crianças aderidas à terapêutica de 50mg/kg/dia de CBD. A tolerância relatada normalmente e os efeitos adversos vistos foram sonolência, diarreia e diminuição do apetite, sem relato de náuseas ou vômitos. Portanto, os resultados sugerem que o CBD pode reduzir significativamente a frequência das crises epilépticas em um subgrupo de crianças, com efeitos adversos geralmente leves a moderados.²²

O CBD pode ter importante papel na melhora do humor e das relações interpessoais em crianças

Quadro 1. Síntese dos artigos selecionados.

Autor	Tipo de estudo	Local / Período de estudo	População de estudo	Objetivo principal	Resultado principal
Klotz <i>et al.</i>	Ensaio clínico - <i>prospective one-label study</i>	Alemanha/ novembro de 2019 - janeiro de 2021	Crianças de 1 ano até 18 anos	Avaliar a influência da terapia de canabidiol na frequência de descargas epileptiformes interictais (IEDs) e o sono de pacientes resistentes à medicação	Encontrou-se uma correlação moderada entre Redução do IED e porcentagem de redução de crises em comparação com o valor basal (r de Pearson = 0,39; p = 0,02), e uma tendência a um resultado negativo moderado correlação entre redução de IED e duração da doença (r = -0,32; p = 0,06). A qualidade do sono melhorou em 84,6% desses casos.
Scheffer <i>et al.</i>	Ensaio clínico não randomizado	Dois centros de saúde localizados em Melbourne, Austrália e Wellington, Nova Zelândia/ abril 2018 - julho 2019	Crianças e adolescentes com idades entre 3 a 18 anos.	Avaliar a segurança e a tolerabilidade do gel transdérmico de cannabidiol (CBD) em crianças com encefalopatias epiléticas e de desenvolvimento (DEEs).	O gel transdérmico de CBD foi bem tolerado ao longo de 6,5 meses de tratamento, com uma redução de 43,5% na frequência de convulsões focais de consciência alterada e convulsões tônico-clônicas.
Mitelpunkt <i>et al.</i>	Ensaio clínico: <i>a phase II, open-label, single-Center study</i>	Tel Aviv - Israel/ setembro de 2018 - março de 2019	16 Crianças de 2 até 15 anos	Avaliar a segurança, tolerância e efetivo do PTL-101, uma fórmula oral de canabidiol, no manejo de epilepsias interativas	A adesão dos pacientes aos regimes de tratamento foi de $96,3 \pm 9,9\%$. Pelo final do período de tratamento, reduções de 81,9% e $73,4 \pm 24,6\%$ ($p < 0,05$) em relação à contagem mediana de crises na linha de base e frequência mensal de crises, respectivamente, foram registradas. Ao final do estudo, 8 (73%) cuidadores relataram uma condição melhorada/muito melhorada, e 9 (82%) relataram gravidade reduzida/muito reduzida das convulsões
Villanueva <i>et al.</i>	Ensaio clínico	Espanha/ novembro 2020 - dezembro 2021	Crianças e adolescentes de 1 até 18 anos	Avaliar a efetividade e tolerância do canabidiol em pacientes com encefalopatias epiléticas e de desenvolvimento, incluindo síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut, em um programa de acesso expandido	A proporção de pacientes com redução de 50% no número total de convulsões em relação ao valor basal foi de 44,9% aos 6 meses e 38,9% aos 12 meses. O número médio de apreensões totais por mês reduziu 47,6% desde o início até a última visita. Aos 12 meses, a gravidade das crises foi menor em 33/54 pacientes (61,1%) e inalterado em 17/54 pacientes (31,5%).
Caraballo <i>et al.</i>	Coorte prospectiva	Argentina/ outubro 2018 - março 2020	59 crianças entre 2 - 17 anos	Avaliar a eficácia, segurança e tolerância do canabidiol (CBD) como terapia adjuvante em crianças com encefalopatias epiléticas (EE) resistentes a tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, após um acompanhamento médio de 20 meses	Ao final do acompanhamento, 78% das crianças apresentaram uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises epiléticas, e 47,5% tiveram uma redução superior a 75%. Além disso, 11,9% dos pacientes ficaram livres de crises.

Park <i>et al.</i>	Coorte prospectiva	Três centros de referência em epilepsia pediátrica na Geórgia, EUA./ 36 meses	Crianças residentes na Geórgia entre 1 - 18 anos	Avaliar a eficácia e segurança do canabidiol (CBD) como tratamento adjunto para crianças com epilepsia resistente ao tratamento (TRE). Especificamente, o estudo buscou medir a mudança percentual na frequência de crises (tanto maior quanto todas as crises) em comparação com a linha de base ao longo de vários pontos de tempo durante o tratamento	Indicou-se que houve reduções estatisticamente significativas na frequência de crises maior durante os primeiros 3 meses de tratamento com CBD, e essas reduções se mantiveram significativas ao longo dos meses subsequentes (6, 12, 18, 24 e 36)
--------------------	--------------------	---	--	---	--

Fonte: elaboração própria.

diagnosticadas com síndromes epiléticas. Em um estudo¹³ não randomizado conduzido em dois centros – na Austrália e na Nova Zelândia –, com 48 crianças diagnosticadas com encefalopatia epilética de desenvolvimento, observou-se melhora no quadro de convulsões tônico-clônicas e crises epiléticas focais em 58,0%. Outrossim, os responsáveis pelas crianças perceberam melhora significativa no humor, no bem-estar e na interação interpessoal das crianças a partir do uso do gel transdérmico de CBD. Nesse aspecto, é evidente que o CBD pode promover melhor interação biopsicossocial, sobretudo no que concerne à energia e à diminuição da fadiga.²³

Ademais, outros estudos evidenciam o papel do CBD como caminho terapêutico para etiologias mais específicas, como na encefalopatia epilética de desenvolvimento, síndrome de Dravet ou na síndrome de Lennox-Gastaut.¹³⁻¹⁷ Nessa perspectiva, o CBD se mostrou efetivo no manejo clínico de algumas síndromes epiléticas pediátricas, com destaque para a síndrome de Dravet, em que um estudo mostrou melhora do quadro convulsivo quando associado a doses de 20mg/kg/dia em pacientes de 1 a 18 anos.²⁴

Apesar dos resultados eficazes mostrados pela literatura, faz-se necessário realizar novos estudos e incentivos à realização de novas pesquisas ao redor do uso de CBD na síndrome de Lennox-Gastaut.²⁵

Outro estudo²⁶ investigou a eficácia e segurança de uma formulação farmacêutica de canabidiol (CBD) em pacientes com síndrome de Dravet. Durante 14 semanas, os participantes receberam uma solução oral de CBD nas doses de 10 mg/kg ou 20 mg/kg. O tratamento resultou em uma redução de pelo menos

50,0% na frequência de crises convulsivas em relação à linha de base. No grupo que recebeu 10 mg/kg, houve diminuição de 48,7% nas crises convulsivas, enquanto no grupo que recebeu 20 mg/kg, a redução foi de 45,7%. Os eventos adversos mais comuns incluíram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, piroxia e fadiga. Além disso, alguns pacientes apresentaram elevação dos níveis de transaminases hepáticas.

Em um estudo¹⁸ prospectivo envolvendo 59 crianças, com uma média de idade de 10,5 anos, observou-se que 78% das crianças tiveram redução igual ou acima de 50,0% na frequência de epilepsia, sendo que 11,9% obtiveram a cessação total dos quadros epiléticos. Nessa perspectiva, observa-se como plano terapêutico efetivo o uso do CBD para melhor controle de síndromes epiléticas resistentes aos anticonvulsivantes.

Aproximadamente 30,0% dos pacientes com epilepsia que enfrentam convulsões refratárias, incluindo formas graves e de difícil controle, têm uma resposta inadequada aos medicamentos atuais.²⁷ O cannabidiol surgiu como uma alternativa promissora no tratamento da epilepsia, destacando-se como um anticonvulsivante eficaz para convulsões refratárias em crianças, especialmente nas que apresentam condições como síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. Já em outro estudo,²⁸ crianças com epilepsia resistente a medicamentos receberam canabidiol como medicamento antiepilético. O enfoque foi nos efeitos adversos, e o mais frequente relacionado ao tratamento foi a sonolência, porém os cuidadores de 12 pacientes relataram melhora significativa na saúde geral de seus filhos. Desse modo, nota-se que o CBD

pode ser uma ferramenta terapêutica bastante útil no que concerne ao tratamento clínico de epilepsias resistentes e refratárias aos medicamentos tradicionais.²

Ademais, outro estudo²³ publicou um relatório sobre a eficácia do uso do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsias refratárias a medicamentos antiepilépticos baseados em três ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados por placebo. Foram incluídos 1.487 pacientes de 1 até 18 anos e com acompanhamento entre 12 e 144 semanas. Notou-se melhora na qualidade de vida em média após três meses de tratamento com canabidiol, com redução de cerca de 50% na frequência de crises epiléticas totais por até dois anos. Isso evidencia o papel do canabidiol tanto no manejo clínico da epilepsia quanto na melhora da qualidade de vida dos pacientes a partir do tratamento de síndromes epiléticas com CBD.^{30,31}

CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, busca-se contribuir para a compreensão do papel do canabidiol na prática clínica e oferecer subsídios para a tomada de decisões informadas no manejo das epilepsias pediátricas.

A presente revisão sistemática evidencia o potencial do canabidiol (CBD) como alternativa terapêutica no manejo das epilepsias pediátricas, especialmente em casos de epilepsias refratárias ao tratamento convencional. Os estudos analisados demonstraram que o uso do CBD pode resultar em redução significativa na frequência das crises epiléticas, além de melhorias na qualidade de vida e no bem-estar geral das crianças afetadas. Apesar de efeitos adversos, como sonolência, terem sido relatados, a maioria dos cuidadores observou benefícios notáveis na saúde de seus filhos.

A análise dos dados sugere que o canabidiol não apenas atua na diminuição das crises, mas pode contribuir para a melhoria da qualidade do sono e da interação social das crianças. No entanto, é fundamental que mais pesquisas sejam realizadas para aprofundar a compreensão dos mecanismos de ação do CBD, sua eficácia no longo prazo e a segurança em diferentes faixas etárias.

A Sociedade Brasileira reitera, contudo, a necessidade de mais estudos eficazes e robustos sobre a utilização do CBD e a importância de se utilizar outros métodos farmacológicos antes do canabidiol, uma vez que a utilização do CBD está associada a alguns efeitos colaterais, já discutidos.³² A continuidade dos

estudos e a coleta de dados adicionais são essenciais para fundamentar diretrizes clínicas e garantir que as decisões terapêuticas sejam baseadas em evidências robustas.

REFERÊNCIAS

1. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2016 Mar;15(3):270-8. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724101/>
2. Wang S, Zhang X, Wang Y, Zhou J. Medication compliance of children with epilepsy: a cross-sectional survey. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023 Nov 16;49(1). Acesso em: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-023-01525-5>
3. Lima M, Silva A, Oliveira R, et al. Prevalência de epilepsia em crianças e adolescentes: um estudo multicêntrico no Brasil. *Arq Neuropsiquiat*. 2021 Mar 79;234(3).
4. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatrics in Review* [Internet]. 2020 Jul 1;41(7):321-47. Disponível em: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/41/7/321>
5. Vicente AG, Dieguez AC, Amarante BT, Hortolam IM, Brito, MG. Perfil epidemiológico das internações pediátricas por epilepsia no Brasil no período entre 2012 e 2022. *Research, Society and Development*. 2024 Mar 12;13(3):e3413345203-3.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
7. Barbara Ribeiro Santana, Henrique G, Cruz M, Silas Guimarães Monteiro, Itamar Magalhães Gonçalves. A eficácia do canabidiol no tratamento de pacientes pediátricos com a síndrome de Lennox-Gastaut: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023 May 18;6(3):9948-58.
8. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018 Jul 12;59(8):1540-8.
9. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 17;378(20):1888-97.
10. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017;376(21):2011-20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538134>
11. Medeiros FC, Soares PB, Jesus RA de, Teixeira DG, Alexandre MM, Zardeto-Sabec G. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(6):41510-23.
12. Gouveia LDG, Sousa MNA de, Nogueira RB de S de S, Nogueira TB de S de S. Uso e eficácia de canabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática / Cannabidiol use and effectiveness in patients with epilepsy: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2):5209-20.
13. Scheffer IE, Hulihan J, Messenheimer J, Ali S, Keenan N, Griesser J, et al. Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021 Sep 3;4(9):e2123930-0. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2783716?resultClick=>

14. Klotz KA, Grob D, Schönberger J, Nakamura L, Metternich B, Schulze-Bonhage A, et al. Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs* [Internet]. 2021;35(11):1207-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8551105/>
15. Caraballo R, Valenzuela R, Dermijian G. Uso del cannabis medicinal en niños con encefalopatías epilépticas farmacorresistentes. *Experiencia en Hospital Garrahan. Med infant* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 31];205-11. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1399593?src=similardocs>
16. Park YD, Linder DF, Pope J, Flamini JR, Moretz K, Diamond MP, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Nov;112:107474.
17. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, 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 & Behavior*. 2019 Sep;98:233-7.
18. Michel Marcos Dalmedico, Eduarda Sansigolo Bocchi, Ramos K, Miranda S. Evidências sobre a eficácia e segurança do canabidiol no tratamento da epilepsia infantil fármaco-resistente. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2023 Jan 1;23(3).
19. Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, Yusuf Ismaila Ajayi, Olumide Akinmoju, Abiola Samuel Ayedun, et al. The efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in pediatric patients with Dravet Syndrome: a narrative review of clinical trials. *European Journal of Medical Research*. 2024 Mar 18;29(1).
20. Pereira PG, Pugliese FS, Silva MS, Andrade LG, Rinaldi Neto S. O uso do canabidiol em paciente com epilepsia. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2021;7(9):424-433. <https://doi.org/10.51891/reaase.v7i9.2225>
21. Mimura PMP, Ferreira LS, Pereira CL. Canabinoides no tratamento do autismo e epilepsia infantil. *BrJP* [Internet]. 2023 Jun 2; Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Xm4S6D9xV5LqYggqBR5Ndtb/?lang=pt>
22. Carvalho LAN, Cruz MDM, Oliveira PHF, Carvalho NO, Peres FM, Mendonça IS, et al. Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Jun 25;7(6):63347-61.
23. Vasconcelos TCL. Atividade terapêutica do canabidiol no tratamento da síndrome de Dravet. *Research Development*. 2023 Oct 27. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/41792/33958/444621>
24. Júnior WSP, Farias MR. A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da epilepsia: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Jul 13;7(7):70956-63.
25. Batista D, Batista FL. Uso do canabidiol no tratamento de crianças com epilepsia. *Saúde & Ciência em Ação* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 31];8(1):56-66. Disponível em: <https://www.unifan.edu.br/revistas/index.php/RevistaCS/article/view/974>
26. Júnior AMR, Paixão CS, Figueira LBS, Amâncio LJ, Almeida ACG. Uso do canabidiol como terapia alternativa para tratamento de epilepsia: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*. 2022 May 25;8(5):40580-97.
27. Luiza M, Costa L, Garcia VF. Canabidiol para o tratamento de epilepsia em crianças: uma revisão crítica da literatura. *Journal Archives of Health*. 2024 Aug 5;5(3):e2205-5.
28. Teixeira CCC, Inácio GB, Lima JL, Freitas AJO, Costa MIV, Dias LHR, et al. O efeito do uso do Canabidiol em crianças com Epilepsia Refratária. *Brazilian Journal of Development*. 2022 Jul 28;8(7):54307-27.
29. Sousa TMN, Rodrigues BCSP, Colaço PMC, Remígio AN, Fernandes CMJ, Silva SRM, et al. O impacto do canabidiol na qualidade de vida de crianças com epilepsia. *Resid Pediatr*. 2023;13(1). DOI: 10.25060/residpediatr-2023.v13n1-601
30. Mendonça IS, Magalhães JD, Sousa GOS, Aragão AJV, França LG. O potencial terapêutico do Canabidiol no tratamento de epilepsias na infância. *Rev. Est. Multidisc. UNDB* [Internet]. 28 dez 2023 [citado 31 ago 2024];3(3). Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/183>
31. Bonfanti JW, Camargo EB, Flávia E. O uso do canabidiol em crianças com epilepsia resistente a medicamento e a diminuição na frequência das crises: revisão rápida. *Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública de Goiás Cândido Santiago* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 31];9f1-EE3. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1524805>
32. Nunes ML, et al. Indicações para uso da Cannabis em pacientes pediátricos: uma revisão baseada em evidências. *Documento científico da Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2019 Dec. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22241c-DocCient_-_IndicUso_Cannabis_pacientes_pediat.pdf.