



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 60366-60369, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25892.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

ACÇÃO DO CANABIDIOL EM NEUROPATOLOGIAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Sinara de Araujo Souza Silva*¹, Jeferson Noslen Casarin¹, Ana Beatriz Franco da Silva¹, Pedro Arthur Dias Soares¹, Lucas Fernandes Damasceno¹, Daizy Gomes da Silva¹, Helayne Francisca Miranda da Silva¹, Giselly Almeida Silva de Oliveira², Edriana Costa Andrade³ and Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo¹

¹Department of Biomedicine, CEUMA University; ²Universidad Maria Auxiliadora Paraguai Assunção;

³Faculdade de Imperatriz

ARTICLE INFO

Article History:

Received 17th August, 2022

Received in revised form

20th September, 2022

Accepted 29th October, 2022

Published online 30th November, 2022

KeyWords:

Canabidiol; Receptores; Mecanismos de ação; Neurológicas; Doenças crônicas.

*Corresponding author:

Sinara de Araujo Souza Silva

ABSTRACT

O canabidiol é uma de muitas substâncias existentes na planta *Cannabis sativa* que possui efeitos terapêuticos para diversos tipos de doenças sem causar efeitos psicóticos. Seu uso farmacológico atua em receptores canabinóides amenizando sintomas convulsivos, ansiolíticos e anti-inflamatórios em algumas doenças crônicas. Por esse motivo se torna interessante avaliar e identificar os mecanismos de ação, pontos positivos e negativos sobre o uso desta substância em doenças neurológicas resistentes aos medicamentos convencionais e sua relevância na melhoria do quadro clínico, caracterizando também qual a melhor forma de consumo e a dificuldade no acesso ao tratamento, já que a substância vem de uma planta proibida em diversos países. O óleo Canabidiol era uma das melhores formas de consumo, mas com o aumento de pesquisas e ensaios clínicos, muitas empresas começaram a produzir fórmulas sintéticas mais eficazes dependendo da enfermidade. O cérebro por possui regiões ricas em receptores de CB1 e CB2 que atuam diminuindo significativamente o número de convulsões e se mostram excelentes neuro protetores e neuro moduladores. Em muitos países já é permitido o uso medicinal da planta *Cannabis Sativa* com receita médica, porém o acesso a substancia é difícil e caro já que poucos lugares têm permissão de produzir a mesma. As ações farmacocinéticas variam de pessoa para pessoa e podem ter efeitos indesejados como: sonolência, diarreia, erupções cutâneas, ganho ou perda de peso, fazendo com que muitos desistam do tratamento. Desta forma, é necessário haver mais estudos sobre uso medicinal do Canabidiol para um melhoramento na administração das doses para tratamento, pois há grande potencial terapêutico para pacientes com doenças crônicas onde medicamentos comumente usados não possui mais tanta eficácia.

Copyright©2022, Sinara de Araujo Souza Silva et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Sinara de Araujo Souza Silva, Jeferson Noslen Casarin, Ana Beatriz Franco da Silva, Pedro Arthur Dias Soares, Lucas Fernandes Damasceno, Daizy Gomes da Silva, Helayne Francisca Miranda da Silva, Giselly Almeida Silva de Oliveira, Edriana Costa Andrade and Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo. "Ação do canabidiol em neuropatologias: uma revisão de literatura", *International Journal of Development Research*, 12, (11), 60366-60369.

INTRODUCTION

A planta *Cannabis sativa* conhecida popularmente como maconha, vem sendo estudada ao longo dos anos pelas suas propriedades terapêuticas e psicoativas. Ela possui mais de 100 substâncias sendo que as mais estudadas atualmente é o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBO). O tetrahydrocannabinol possui efeitos psicoativos viciante já o canabidiol é um composto fitofármaco que age no cérebro de forma psicoativa mais não é psicotrópico, ou seja, não simula os efeitos típicos da maconha (CRIPPA et al., 2018). Os distúrbios neurológicos em síndromes refratária, como a Lennox Gastaut e síndrome de Dravet, gera defeitos conectivos de redes neural. Além disso as crises epiléticas podem ser fatais ou causar retardo mental progressivo e motor. Estudos clínicos recentes foram realizados a fim de avaliar a eficácia nos tratamentos com canabidiol,

onde sugere-se que o CBO pode modificar padrões de rede neural produzindo alteração na dinâmica cerebral diminuindo a quantidade de convulsões (ANDERSON et al., 2020). Num estudo observacional com portadores de síndromes refratárias a frequência dos episódios de convulsões diminuiu 40% a 60% dos pacientes tiveram controle sobre 50% de suas convulsões e em 27% as convulsões desapareceram completamente com o uso do canabidiol, sendo acompanhado por seus cuidadores com relatos na melhora motora, cognitiva, alimentação e sono, garantindo assim portando que há um efeito positivo (PESANTEZ-RIOS et al., 2017). Pesquisadores vem tentando desmistificar o uso do canabidiol e desvincular suas propriedades fitoterápicas das psicotrópicas. Isso traz mais liberdade de comercialização e produção, incentivando avanço nas pesquisas, novas abordagens medicinais em tratamentos para doenças crônicas, visto que hoje existem maneiras de conseguir o medicamento de forma mais rápida e com mais controle, diminuindo assim o uso

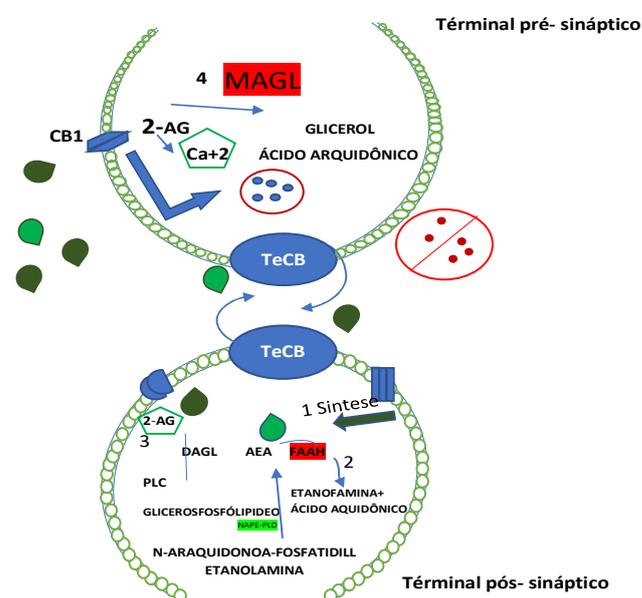
clandestino e indiscriminado desse medicamento, possibilitando melhoria na qualidade de vida destes pacientes (JOHNSON *et al.*, 2010). No Brasil já é permitido o uso medicinal da planta cannabis com receita médica e ainda assim se torna difícil conseguir a substância, pois é um produto alto custo e poucos lugares têm permissão de produzir. Há também relatos de pacientes terem reações adversas como sonolência, diarreia, erupções cutâneas ganho ou perda de peso, dentre outras interações (CARDOSO, *et al.*, p. 23, 2019). Segundo a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), na **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019**, diz que o canabidiol (2-[(1R,6R) -3-metil-6-(1-metiletetil) -2-ciclohexen-1-il] -5-pentil-1,3-Benzenodiol), possui afinidade com os receptores CB1 ou CB2, assim como os sais, isômeros, estereoisômeros destas substâncias. Com isso é viável conceder a autorização Sanitária para a fabricação e a importação de produtos de Cannabis para uso terapêutico. Pelo fato de muitas doenças neurológicas serem crônicas e sem um tratamento eficaz específico, como as síndromes de Dravet e Linnox Gastaut, o canabidiol aparece como uma segunda alternativa aos fármacos já existentes. O Conselho Federal de Medicina, por meio da Resolução 2.113/2014 aprova o uso do CBO em síndromes epiléticas refratárias, onde evidências científicas obtidas através de ensaios clínicos, duplo cego, randomizados, testes *in vitro* e *in vivo*, tem demonstrado a eficácia farmacêutica do uso do canabidiol em doenças neurológicas, que sem um tratamento adequado não ajuda na melhora do quadro clínico do paciente. Sabendo-se que não há melhora no quadro de epilepsia refratária, pois a terapia usual não mostra evolução no quadro clínico do paciente, entende-se que há necessidade de estudos sobre substâncias com potencial terapêutico e que o CBO atua em receptores no cérebro amenizando sintomas de convulsões epiléticas, dores crônicas da neuropatia diabética, depressão mal de Parkinson, ansiedade, dentre outros. Podendo ser usado em adultos e crianças (BRUCKI *et al.*, 2015).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Canabidiol e seu uso em neuropatologias: O CBO possui vários mecanismos onde trabalhos pré-clínicos e *in vitro* sugerem que os efeitos do CBO podem ser mediados por várias vias, incluindo modulação alostérica negativa do receptor CB1, inibição da hidrólise da anandamida, ações nos receptores 5-HT1A, receptores vanilídeos tipo1, receptores GPR55 modulação do sistema glutamato (DAVIES *et al.*, 2020). O CANABIDIOL é um fitocanabinóide derivado da planta *Canabis sativa* que demonstra atividade anticonvulsivante *in vitro* e em modelos de animais (THIELE *et al.*, 20119). O CBO tem uma estrutura única e um mecanismo de ação multimodal potencialmente novo e não ativa ou se liga diretamente aos receptores canabinóides CB1 ou CB2 em concentrações fisiologicamente alcançáveis (THIELE *et al.*, 2019). O CBO é extensamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 2C19 e, em menor grau, pelo CYP3A4. O CBO também pode ser glucuronidado por várias isoformas de UDP glucuronosiltransferase (UGT), incluindo UGT1A9, UGT2B7 e UGT2B17, o que pode sugerir alguns cuidados na sua administração (TAYLOR *et al.*, 2018). A eliminação do CBO é multifásica; a meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente 60h após 750 e 1500 mg de CBO duas vezes ao dia; e as estimativas de meia-vida efetiva variaram de 10 a 17h. A Cmax é de 541,2 ng/mL e a AUC_{0-∞} é de 3236 ng/h/ml após 1500 mg de CBO duas vezes ao dia. Uma refeição rica em gordura pode aumentar a exposição plasmática ao CBO (Cmax e AUCt) em 4,85 e 4,2 vezes, respectivamente; não houve efeito da alimentação no tmax ou na meia-vida terminal (TAYLOR *et al.*, 2018). Estudos comprovaram que níveis elevados das enzimas hepática aminotransferase estavam em 3 vezes o limite superior em pacientes que faziam uso do valproato sugerindo uma interação medicamentosa, mas que com o tempo os níveis das enzimas voltaram a valores normais (TANG; FANG; 2017). Os alimentos gordurosos podem alterar a farmacocinética do CBO e de seus análogos pois pode aumentar a disponibilidade sistêmica, mas evidências sugerem que uma dose única de 30 mg de CBO não parece evocar alterações fisiologicamente relevantes nos marcadores da função hepática e

renal (ABBOTTS *et al.*, 2022). As reações adversas são mais relatadas durante os 14 dias de aumento da dose. Os eventos adversos comuns ao Canabidiol foram, vômitos, fadiga, piroxia, infecção do trato respiratório superior, diminuição do apetite, convulsão, letargia, sonolência e diarreia. Dependendo do quadro clínico de cada paciente as reações podem ser mais ou menos leves ou nenhuma (TANG; FANG; 2017).

Síndromes Linnox e Dravet: As síndromes de Linnox e Dravet são doenças epiléticas que causam convulsões graves gerando lesões nos cérebros dos pacientes. São resistentes aos tratamentos convencionais e compromete a parte cognitiva e motora podendo levar até mesmo a morte. (DEVINSK et al 2018). Essas neuropatologias podem começar na infância são ditas como intratáveis e com o uso do Canabidiol não impede o uso de outras medicações já existente mais sim uma nova alternativa (BEN-MENACHEM *et al.*, 2020). O CBO age de forma antagonista aos receptores CB1 e agonista do receptor CB2, auxiliando na hiperexcitabilidade neural reduzindo liberação de neurotransmissores ativando receptores de neurotransmissores e inibição da recaptação de neurotransmissores (ANDERSON *et al.*, 2020).



Fonte: Próprio autor, 2022.

Figura 1. Representação esquemática da ação dos endocanabinóides e receptor CB1

No esquema da Figura 1, o receptor CB1 no neurônio pré-sináptico são acionados pelos endocanabinóides existentes nos neurônios pós-sináptico que modula a ativação restringindo ou não a atividade dos neurotransmissores após fluxo de cálcio. Os interneurônios gabatérgicos do ácido gama-aminobutírico (GABA) e o receptor CB1, mediam atividade neural oscilatória. Pelo fato dos sistemas canabinóides participar regulando a liberação de ácido gama-aminobutírico e glutamato, a ligação do receptor CB1 e a ativação do sistema canabinóide podem, portanto, levar a perturbações na atividade neural oscilatória e alterações subsequentes na sincronização neural global (ANDERSON *et al.*, 2020).

Psicose: A Psicose está relacionada com a disfunção GABA, resultando em um aumento, mesmo que em repouso da dopamina, fluxo sanguíneo e do metabolismo (O'NEILL *et al.*, 2021). Modelos pré-clínicos sugerem que a hiperatividade na região LTM (Lobo Temporal Medial) eleva a disfunção da dopamina subcortical através de projeções para o corpo estriado e mesencéfalo. Além disso estudos de neuroimagem indicam que o início subsequente da psicose está ligado a alterações no LTM. O CBO pode normalizar as disfunções nessas regiões que foram relatados em pacientes com psicose e transtornos de ansiedade (BHATTACHARYYA *et al.*, 2018). O Canabidiol tem efeitos em várias vias de sinalização, incluindo nos

receptores CB1, e pode modular a neurotransmissão glutamatérgica, particularmente no hipocampo, através de múltiplas vias e a expressão glutamatérgica estriatal e do receptor CB1. Em pacientes com psicose, os efeitos do CBD nos sintomas psicóticos têm sido associados à sua influência nos níveis do canabinóide endógeno anandamida, (BHATTACHARYYA *et al.*, 2018). A dose única de CBO modula a ativação do córtex temporal medial e estriado durante o processamento do medo em pacientes com risco clínico a psicose, e ao mostrar que o CBO modula a função do circuito neural diretamente implicado no início da psicose, esses resultados adicionam evidências anteriores de que o CBO pode ser uma nova terapia promissora para pacientes em alto risco de psicose e a esquizofrenia (DAVIES *et al.*, 2020).

Transtorno do Espectro Autista: O transtorno do espectro autista é um distúrbio neurológico que interfere no desenvolvimento dos indivíduos portadores dessa variação biológica, acarretando dificuldade cognitiva e motora em seu desenvolvimento com comportamentos repetitivos e restritos com dificuldade de interação social que dependendo do grau pode afetar criança, de maneiras diferentes (AISHWORIYA *et al.*, 2022). Um estudo com portadores do espectro autista e não autistas onde no córtex pré-frontal dorso medial, observou-se que o CBO diminuiu as atividades dos neurônios pré-frontais glutamatérgicos (sistemas excitatórios do sistema nervoso central), através dos seus receptores 5HT1A de forma agonista bloqueando a neurotransmissão gaba e glutamato reduzindo glutamato e glutamina. Já nos gânglios de base, o CBO de forma agonista aumentou os níveis de glutamato e glutamina através dos receptores TRPV1 (potencial vanilóide tipo 1) de forma agonista facilitando essa neurotransmissão (PRETZSCH *et al.*, 2019). O gaba⁺ (gaba + macromoléculas) nos gânglios de base do córtex pré-frontal dorso medial, o CBO aumentou os níveis gaba⁺ em não autistas e diminuiu em autistas. Isso se deve a diminuição da expressão da proteína GPR55, por conta da redução da atividade das enzimas descarboxilase de ácido glutâmico (GAD), diminuindo assim síntese de gaba e por fim anomalias genéticas em indivíduos autistas onde sugere-se que o gaba seja um novo alvo tratável com uso de CBO restaurando a neurotransmissão gaba nesses pacientes (PRETZSCH *et al.*, 2019).

Doença de Parkinson e Alzheimer: A doença de Parkinson é caracterizada pelos sintomas típicos da doença - os tremores involuntários - afetando indivíduos após 60 anos, com a perda da massa negra do cérebro por um processo neurodegenerativo celular e disfunção dopaminérgica nigroestriatal. (DE FARIA *et al.*, 2020). O Alzheimer tem uma deterioração de neurônios afetando memória cognição e comportamento neuropsiquiátricos (CAMARGO FILHO *et al.*, 2019). O papel neuroprotetoranti-inflamatório antioxidante do CBO mostrou-se promissor em pacientes com doença de Parkinson, pois ele através do TRPV1, acionam os astrócitos e assim o fator neurotrófico ciliar (FNC) retardando assim a progressão da doença pois ela é neurodegenerativa e melhora com o aumento da síntese de FNC endógeno, aumentando a viabilidade de neurônios dopaminérgicos através da ativação da subunidade alfa do receptor de FNC (GIULIANO *et al.*, 2021). No Alzheimer certas proteínas se comportam de forma inadequada causando toxicidade dentro dos neurônios ocasionando sua perda progressiva e o Canabidiol é capaz de reduzir a β -glicose reativa induzida reduzindo processos inflamatórios deletérios protegendo o paciente dos avanços da doença (BARBOSA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Baseado nos resultados encontrados foi possível concluir que o Canabidiol tem a capacidade de acionar ou bloquear várias vias de sinalização através de seus receptores o que corrobora pra suas propriedades terapêuticas em doenças neurológicas, tem uma absorção eficaz de forma oral sendo bem tolerado e metabolizado pelo fígado, com poucos relatos de reações adversas usado de maneira correta em doses recomendadas, evitando a ingestão junto de alguns alimentos e medicamentos pois pode potencializar o seu efeito, como

os alimentos gordurosos, há uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes o que é de fundamental importância para os portadores de doenças neurológicas e mais estudos serão necessários para um possível capacidade de amplo espectro do Canabidiol não só como uma possível alternativa mais um medicamento eficaz e acessível para toda população

REFERÊNCIAS

- ABBOTTS, KIERAN SHAY STRUEBIN *et al.* "Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function." *Nutrients* vol. 14, 10 2152. 21 May. 2022, doi:10.3390/nu14102152
- AISHWORIYA, RAMKUMAR, *et al.* "An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder." *Neurotherapeutics* (2022): 1-15.
- ANDERSON, DAVID E *et al.* "Global brain network dynamics predict therapeutic responsiveness to cannabidiol treatment for refractory epilepsy." *Brain communications* vol. 2, 2 fcaa140. 31 Aug. 2020, doi:10.1093/braincomms/fcaa140
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019: Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e aimportação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Página 194 do Diário Oficial da União – Seção 1, número 239, 11 de dezembro de 2019. Acesso em 28 de maio de 2022.
- BARBOSA, Michael Gabriel Agostinho *et al.* O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, p. e442986073-e442986073, 2020.
- BEN-MENACHEM, ELINOR, *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* vol. 34, 6 (2020): 661-672. doi:10.1007/s40263-020-00726-4
- BHATTACHARYYA, SAGNIK *et al.* "Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial." *JAMA psychiatry* vol. 75, 11 (2018): 1107-1117. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2309
- BRUCKI, SONIA M. D. *et al.* Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]. 2015, v. 73, n. 4 [Accessed 23 November 2022], pp. 371-374. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>>. Epub Apr 2015. ISSN 0004-282X. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>.
- CAMARGO FILHO, M. *et al.* (2019). Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, 55(2). doi:<https://doi.org/10.46979/rbn.v55i2.26911>
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM-BRASIL). CRMs - Resolução CFM 2113/14: Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. *Resolução* Nº - 2.113, de 30 de outubro de 2014. Página 183 do Diário Oficial da União - Seção 1, número 243, de 16/12/2014 - Imprensa Nacional.
- CRIPPA, JOSÉ ALEXANDRE S. *et al.* Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 32, supl. 1, pág. 556-566, maio de 2010. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500009&lng=en&nrm=iso>. acesso em 03 de maio de 2022. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500009>.
- DAVIES, C., Wilson, R., Appiah-Kusi, E. *et al.* Uma única dose de canabidiol modula a função medial temporal e estriatal durante o processamento do medo em pessoas com alto risco clínico de

- psicose. *Transl Psychiatry* 10,311 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0862-2>
- DE FARIA, STEPHANIE MARTINS et al. "Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease." *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* vol. 34,2 (2020): 189-196. doi:10.1177/0269881119895536.
- DEVINSKY, ORRIN et al. "Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome." *The New England journal of medicine* vol. 378, 20 (2018): 1888-1897. doi:10.1056/NEJMoa1714631.
- Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects." *CNS drugs* vol. 32,11 (2018): 1053-1067. doi:10.1007/s40263-018-0578-5
- GIULIANO, CLAUDIO et al. "Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease." *International journal of molecular sciences* vol. 22,16 8920. 18 Aug. 2021, doi:10.3390/ijms22168920.
- JOHNSON, JEREMY R et al. "Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain." *Journal of pain and symptom management* vol. 39,2 (2010): 167-79. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
- O'NEILL, AISLING et al. "Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis." *Psychological medicine* vol. 51,4 (2021): 596-606. doi:10.1017/S0033291719003519
- PESANTEZ-RIOS, G et al. "Cannabidiol: uso en epilepsias refractarias" [Cannabidiol: its use in refractory epilepsies]. *Revista de neurologia* vol. 65,4 (2017): 157-160.
- PRETZSCH, CHARLOTTE MARIE et al. "Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomized placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder." *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* vol. 44,8 (2019): 1398-1405. doi:10.1038/s41386-019-0333-8
- TANG R, FANG F. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):699. doi: 10.1056/NEJMc1708349. PMID: 28816426.
- TAYLOR, LESLEY et al. "A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and THIELE, ELIZABETH et al. "Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study." *Epilepsia* vol. 60,3 (2019): 419-428. doi:10.1111/epi.14670
