

A eficácia do canabidiol no tratamento da Epilepsia

The effectiveness of cannabidiol in the treatment of epilepsy

La eficacia del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia

Recebido: 16/11/2022 | Revisado: 22/11/2022 | Aceitado: 22/11/2022 | Publicado: 30/11/2022

Beatriz Lucas Omena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-9393>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: beatrizomena1@gmail.com

Debora Silva Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4100-705X>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: deby.cavalcantee1@gmail.com

Erleson de Souza Gusmão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-1937>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: erleson.gusmao@gmail.com

Laryssa Jhennifer Costa Da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1415-0603>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: laryssajhennifer0@gmail.com

Anne Cristine Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6680>
CEUNI, Brasil
E-mail: anne.almeida@fametro.edu.br

Resumo

Introdução: Epilepsia é uma disfunção cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas, as quais são modificações temporárias do comportamento causadas pela atividade neuronal anormal, desordenada, sincrônica e rítmica. O Canabidiol atua de forma anticonvulsivante através de três mecanismos: neuro protetores, modulação do estresse, ou ainda do balanço excitação/inibição neuronal. **Objetivo:** Descrever aspectos relacionados ao tratamento da epilepsia com o Canabidiol derivados. **Metodologia:** Revisão sistemática seguindo as orientações descritas no método PRISMA. Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PUBMED, BVS E SciELO utilizando como descritores os termos: “canabidiol”, “CNB”, “epilepsia”, “epilepsy” e “cannabidiol, os quais foram combinados entre si com o conector “and”. Foram incluídos os estudos primários, na íntegra, publicados durante o período de 2012 a 2022, em português ou inglês, os quais abordaram a temática referente ao uso isolado do Canabidiol no tratamento da Epilepsia. **Resultados:** 12 artigos foram incluídos para compor esta revisão sistemática, os quais demonstraram uma redução clinicamente significativa nas crises convulsivas mediante o tratamento com o canabidiol. A maioria dos estudos abordou a Lennox-Gastaut ou a síndrome de Dravet, enquanto outros ensaios abordaram epilepsias resistentes ao tratamento de diferentes diagnósticos. A dose mais utilizada foi 20 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia. **Conclusão:** O canabidiol é eficaz na redução e controle das crises convulsivas de diferentes patologias. É seguro e eficaz para uso adulto e pediátrico. Produz efeito tanto em doses mais altas (20mg/kg/dia) quanto em doses baixas (10mg/kg/dia).

Palavras-chave: Epilepsia; Convulsão; Canabidiol; Cannabis sativa.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a brain dysfunction characterized by the periodic and unpredictable occurrence of seizures, which are temporary changes in behavior caused by abnormal, disordered, synchronous and rhythmic neuronal activity. Cannabidiol acts as an anticonvulsant through three mechanisms: neuroprotection, stress modulation, or even the neuronal excitation/inhibition balance. **Objective:** To describe aspects related to the treatment of epilepsy with Cannabidiol and derivatives. **Methodology:** Systematic review following the guidelines described in the PRISMA method. A search was carried out in the following databases: PUBMED, BVS and SciELO using the terms: “cannabidiol”, “CNB”, “epilepsy”, “epilepsy” and “cannabidiol” as descriptors, which were combined with the connector “and”. Primary studies were included, in full, published during the period from 2012 to 2022, in Portuguese or English, which addressed the theme related to the isolated use of Cannabidiol in the treatment of Epilepsy. **Results:** 12 articles were included to compose this systematic review, which demonstrated a clinically significant reduction in seizures after treatment with cannabidiol. Most studies addressed Lennox-Gastaut or Dravet syndrome, while other trials addressed treatment-resistant epilepsies of different diagnoses. The most used dose was

20 mg/kg/day and 10 mg/kg/day. *Conclusion:* Cannabidiol is effective in reducing and controlling seizures in different pathologies. It is safe and effective for adult and pediatric use. It produces an effect both at higher doses (20mg/kg/day) and at low doses (10mg/kg/day).

Keywords: Epilepsy; Convulsion; Cannabidiol; Cannabis sativa.

Resumen

Introducción: La epilepsia es una disfunción cerebral caracterizada por la aparición periódica e impredecible de convulsiones, que son cambios temporales en el comportamiento causados por una actividad neuronal anormal, desordenada, sincrónica y rítmica. El cannabidiol actúa como anticonvulsivo a través de tres mecanismos: la neuroprotección, la modulación del estrés o incluso el equilibrio de excitación/inhibición neuronal. *Objetivo:* Describir aspectos relacionados con el tratamiento de la epilepsia con Cannabidiol y derivados. *Metodología:* Revisión sistemática siguiendo las pautas descritas en el método PRISMA. Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: PUBMED, BVS y SciELO utilizando como descriptores los términos: “cannabidiol”, “CNB”, “epilepsy”, “epilepsy” y “cannabidiol”, los cuales se combinaron con el conector “y”. Se incluyeron estudios primarios, completos, publicados durante el período de 2012 a 2022, en portugués o inglés, que abordaron el tema relacionado con el uso aislado de Cannabidiol en el tratamiento de la Epilepsia. *Resultados:* se incluyeron 12 artículos para componer esta revisión sistemática, que demostraron una reducción clínicamente significativa de las convulsiones después del tratamiento con cannabidiol. La mayoría de los estudios abordaron el síndrome de Lennox-Gastaut o Dravet, mientras que otros ensayos abordaron las epilepsias resistentes al tratamiento de diferentes diagnósticos. La dosis más utilizada fue de 20 mg/kg/día y 10 mg/kg/día. *Conclusión:* El cannabidiol es eficaz para reducir y controlar las convulsiones en diferentes patologías. Es seguro y efectivo para uso en adultos y pediátrico. Produce efecto tanto a dosis altas (20 mg/kg/día) como a dosis bajas (10 mg/kg/día).

Palabras clave: Epilepsia; Convulsión; Cannabidiol; Cannabis sativa.

1. Introdução

A literatura da epilepsia é extensa, pouquíssimas doenças retiveram tanta atenção e geraram tanto debate quanto essa (Riggs & Riggs, 2005). Há relatos dessa afecção desde os primórdios da humanidade, o vocábulo foi mencionado pela primeira vez na Grécia, sendo atribuído ao significado de ser “tomado, atacado ou possuído” (Fernandes, 2013).

Em 1863, um dos pioneiros a estudar sobre essa afecção, John Hughlings Jackson, neurologista britânico, considerado o pai da neurologia inglesa, escreveu um artigo sobre esse assunto (Engelhardt, 2014), onde propôs uma base anatômica e fisiológica organizada para a hierarquia e localização das funções cerebrais, contribuindo significativamente para a busca no tratamento e a compreensão de que se tratava de uma doença e não de uma atribuição espiritual, a qual leva até hoje à discriminação e estigmatização (Fernandes, 2013).

O conceito da epilepsia, descrito por John Hughlings foi adaptado e é utilizado até o momento atual (Engelhardt, 2014). Assim, o termo epilepsia passou a ser definida como uma disfunção cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas (Matos, 2017), as quais são modificações temporárias do comportamento causadas pela atividade neuronal anormal, desordenada, sincrônica e rítmica (Zuberi & Symonds, 2015).

As crises epiléticas podem ter origem num ponto de um ou ambos os hemisférios cerebrais, sendo denominadas de crises parciais, ou originar-se em uma parte que abrange os dois hemisférios do cérebro, nomeadas de crises generalizadas. As crises parciais iniciam em um foco com as descargas neuronais excessivas e podem partir para ambos os hemisférios, evoluindo para crises generalizadas (Costa, et al., 2020).

O tratamento medicamentoso tem por finalidade interromper as crises epiléticas através da administração de fármacos anticonvulsivantes (Belgo et al, 2021). A escolha adequada dessas drogas antiepiléticas é baseada nas informações colhidas sobre o tipo de crise e ou síndrome epilética, idade, tolerabilidade, segurança e eficácia desses medicamentos (Costa, et al., 2020).

Nos últimos anos, o Cannabidiol tem sido o objeto de pesquisa de diversos ensaios clínicos. Demonstrou-se que possui ampla gama de propriedades farmacológicas, como efeito analgésico e imunossupressor. Possui efeitos sobre os sintomas

decorrentes da epilepsia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esquizofrenia. Além de atuar no tratamento dos distúrbios de ansiedade, do sono, do movimento, nas isquemias, diabetes, náuseas e câncer (Matos et al., 2017).

O Canabidiol atua de forma anticonvulsivante através de três mecanismos: neuroprotetores, modulação do estresse, ou ainda do balanço excitação/inibição neuronal (Kwan, et al., 2011; Szaflarski & Bebin, 2014). Quando comparado com o d9 – tetrahydrocannabinol, o canabidiol mostrou-se mais seguro e é um excelente candidato ao tratamento de epilepsias fármaco-resistentes, pois não possui propriedades psicoativas. O d9 – tetrahydrocannabinol por ser um princípio psicoativo, aumenta os riscos para psicose e deficiência das funções executivas a longo prazo em crianças menores de 15 anos (Cilio, et al., 2014).

Nesse contexto, pode-se observar que o tratamento da epilepsia é altamente desafiador, pois 30% dos pacientes se mostram resistentes ao tratamento medicamentoso convencional, diante disso, a justificativa para esta revisão sistemática está centrada na necessidade de analisar a utilização do Canabidiol no tratamento da epilepsia, verificar sua eficácia e segurança, além de contribuir com evidências científicas para os profissionais da saúde que lidam com essa afecção. Dessa forma, todas essas lacunas sobre consistência, qualidade e segurança devem ser preenchidas antes do Canabidiol ganhar legitimidade como opção terapêutica.

O objetivo desse estudo foi descrever os aspectos relacionados ao tratamento da epilepsia com o Canabidiol e derivados, e evidenciar a eficácia do Canabidiol em pacientes com epilepsia de diferentes patologias.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática seguindo as orientações descritas no método PRISMA. Para Fonseca (2002), *methodos* significa organização, e *logos*, estudo sistemático, pesquisa, investigação; ou seja, metodologia é o estudo da organização, dos caminhos a serem percorridos, para se realizar uma pesquisa ou um estudo, ou para se fazer ciência.

Foi definida como questão norteadora desse estudo a seguinte indagação “o Canabidiol é eficaz e seguro no tratamento da epilepsia?”. Para elucidar esse questionamento foi realizada uma pesquisa sistemática nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO, durante o período de agosto e setembro de 2022, utilizando como descritores os termos: “*canabidiol*”, “*CBD*”, “*epilepsia*”, “*epilepsy*” e “*cannabidiol*”. Esses descritores foram combinados entre si com o conector “and”.

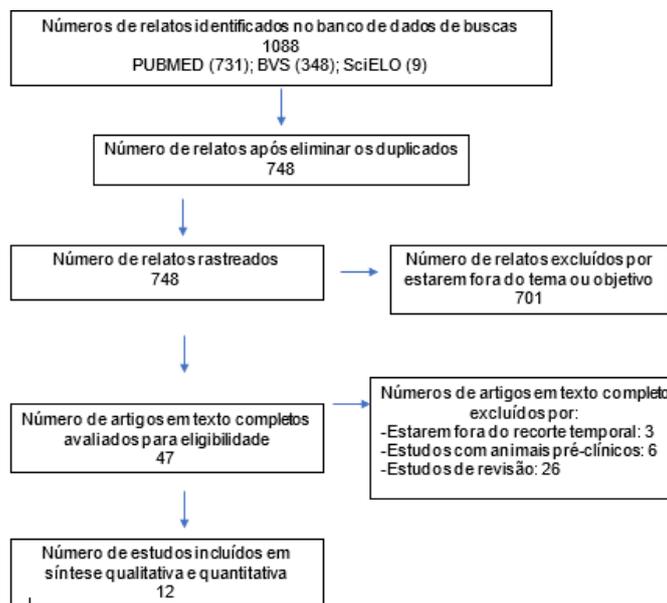
Os critérios para seleção dos artigos foram: estudos primários, na íntegra, publicados durante o período de 2012 a 2022, em português ou inglês, os quais abordem a temática referente ao uso isolado do Canabidiol no tratamento da Epilepsia. Foram excluídos os estudos com limitações metodológicas, insuficientemente documentadas, artigos com descrição inadequada da característica da amostra e dos fatores conclusivos, artigos repetidos, incompletos, que não estiverem no período citado nos critérios de inclusão, além de estudos secundários como: revisão integrativa, revisão sistemática, revisão de literatura, trabalhos do tipo meta análise e resenha, além de estudos pré-clínicos.

A seleção dos estudos foi realizada através de dois pesquisadores de forma independente. Eles selecionaram e extraíram os dados dos estudos que atingiram os critérios de inclusão supracitados. Essa seleção ocorreu em duas etapas, primeiramente os artigos foram selecionados com base no título e no resumo, na sequência os artigos escolhidos nessa fase foram lidos de forma integral e analisados a fim de incluir ou excluí-los. Os resultados da seleção dos dois pesquisadores foram comparados e as divergências foram solucionadas em consenso. Todos os estudos incluídos na revisão foram analisados e avaliados criticamente. Foi construída uma tabela com um resumo crítico, sintetizando as informações disponibilizadas pelos artigos que forem incluídos na revisão.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente foram identificados 1088 artigos científicos, sendo 731 artigos localizados na base de dados da PUBMED, 348 na BVS e 9 na Scielo. O número final após exclusão dos artigos duplicados foi 748. Desses, 47 eram estudos potencialmente relevantes, assim, seus respectivos textos completos foram analisados e triados quanto aos critérios de inclusão, e 12 estudos foram considerados elegíveis e incluídos nessa revisão sistemática conforme descreve o fluxograma 1. Os resumos das informações dos principais artigos estão descritos na tabela 1. Todos os estudos selecionados para essa revisão são ensaios clínicos, os quais desmonstraram uma atenuação clinicamente significativa das crises convulsivas mediante o tratamento com o canabidiol (CBD) (Quadro 1 e Tabela 1)

Tabela 1 - Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Quadro 1 - Resumo das informações dos principais artigos selecionados pela busca dos estudos pesquisados.

AUTOR/ANO	TÍTULO/ARTIGO	TIPO DE ESTUDO
Devinsky, O. et al, 2018.	Efeito do canabidiol nas convulsões na síndrome de Lennox-Gastaut.	Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
Devinsky, O. et al, 2017.	Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
Thiele, Elizabeth A, et al, 2018	Canabidiol em pacientes com convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Devinsky, O. Et al, 2016.	Canabidiol em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento: um estudo intervencionista aberto.	Estudo clínico prospectivo, aberto e de acesso expandido
Klotz, Kerstin A, et al, 2021.	Efeito do canabidiol na atividade epileptiforme interictal e arquitetura do sono em crianças com epilepsia intratável: um estudo prospectivo de rótulo aberto.	Estudo clínico prospectivo, aberto
Zilmer, Mônica; Olofsson, Kern, 2021.	Tratamento com canabidiol da epilepsia refratária grave em crianças e adultos jovens.	Estudo de coorte retrospectivo
Gaston TE et al. 2021	Segurança e eficácia a longo prazo do canabidiol altamente purificado para epilepsia refratária ao tratamento.	Estudo prospectivo aberto
Uliel-Sibony S, Hausman-Kedem M, Fattal-Valevski A, Kramer U. 2020	Óleo enriquecido com canabidiol em crianças e adultos com epilepsia resistente ao tratamento - existe tolerância?	Estudo prospectivo longitudinal e aberto
Mitelpunkt A, et al. 2019.	A segurança, tolerabilidade e eficácia do PTL-101, uma formulação oral de canabidiol, na epilepsia pediátrica intratável: Um estudo de fase II, aberto, de centro único.	Estudo prospectivo de fase II, aberto
Szaflarski JP, et al. 2018.	O canabidiol melhora a frequência e a gravidade das convulsões e reduz os eventos adversos em um estudo prospectivo complementar aberto.	Estudo prospectivo complementar aberto

Fonte: Elaborado pelos autores.

As metodologias dos trabalhos avaliados são bem variadas, a maioria realizou o estudo avaliando o efeito do canabidiol em epilepsias decorrentes de uma doença específica, como a síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou a síndrome de Dravet (SD), outros estudos avaliaram a eficácia do canabidiol em epilepsias resistentes ao tratamento (TRE) com diferentes diagnósticos.

Devinsky et al. (2018), em um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, avaliaram a eficácia e segurança do canabidiol adicionado a um regime de medicação antiepiléptica convencional em 255 pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut, com idade de 2 a 55 anos. Os participantes foram alocados em 3 grupos: 76 pacientes para o grupo de 20 mg de canabidiol, 73 para o grupo de 10 mg de canabidiol e 76 para o grupo placebo. O canabidiol foi administrado em duas doses igualmente divididas diariamente durante 14 semanas. Os autores referiram maiores reduções na frequência de convulsões no grupo de canabidiol do que o placebo. Além disso, eles relataram que as reações adversas mais comuns nos grupos de canabidiol foram sonolência, diminuição do apetite, diarreia e concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas. As quais foram mais frequentes no grupo de dose mais alta.

Similarmente, o estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de Thiele et al. (2018) também investigou os efeitos do canabidiol na síndrome Lennox-Gastaut. Participaram do ensaio 171 pacientes (faixa etária de 2 a 55 anos) com síndrome de Lennox-Gastaut que não responderam ao tratamento com pelo menos duas drogas antiepilépticas. Os pacientes foram randomizados para receber CBD (20mg/kg/dia) ou placebo além da terapia convencional durante 14 semanas. A diferença de redução percentual mediana na frequência mensal de crises de queda da linha de base entre os grupos foi de -17,21%. Os eventos adversos mais frequentes foram diarreia, sonolência, piroxia, diminuição do apetite e vômitos. Os autores concluíram que o canabidiol adjuvante é eficaz para o tratamento de pacientes com convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut e geralmente é bem tolerado.

Devinsky et al. (2017), por sua vez, realizaram um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar 120 crianças e adultos jovens com a síndrome de Dravet e convulsões resistentes. Os quais receberam 20 mg/kg/dia de CBD ou placebo, simultaneamente ao tratamento antiepilético padrão no período de 14 semanas. A intervenção resultou na diminuição das crises convulsivas em 43% dos pacientes que receberam CBD. A frequência mediana de convulsões por mês diminuiu de 12,4 para 5,9. Os eventos adversos mais notificados foram diarreia, vômito, fadiga, pirexia, sonolência e resultados anormais nos testes de função hepática.

Nessa mesma linha de pesquisa, Miller et al. (2020) investigaram através de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a segurança e eficácia do canabidiol em pacientes com a síndrome de Dravet. Foram randomizados 199 pacientes, com 2 a 18 anos, com pelo menos 4 crises convulsivas. Os quais receberam uma formulação farmacêutica de canabidiol, 10 e 20 mg/kg/dia, versus placebo para tratamento adjuvante das convulsões. Os autores concluíram que o canabidiol adjuvante em doses de 10 e 20 mg/kg/d levou a reduções clinicamente relevantes semelhantes na frequência de crises convulsivas com um melhor perfil de segurança e tolerabilidade para a dose de 10 mg/kg/d em crianças. O aumento da dose de canabidiol para mais de 10 mg/kg/d deve ser adaptado à eficácia e segurança individual. Os efeitos adversos mais comuns foram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, pirexia, fadiga e alguns pacientes apresentaram níveis elevados de transaminase hepática.

Sob outra perspectiva, Laux et al. (2019), em um estudo clínico aberto, avaliaram a eficácia e tolerabilidade a longo prazo do uso do CNB tanto em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) quanto com síndrome de Dravet (SD). Os pacientes receberam uma formulação farmacêutica de CBD altamente purificado (Epidiolex®; 100 mg/mL) em solução oral a 2-10 mg/kg/dia, titulada até o limite de tolerabilidade ou uma dose máxima de 25-50 mg/kg/dia. A duração média do tratamento foi de 78,3 (intervalo, 4,1-146,4) semanas. Entre as semanas 12 e 96, a dose mediana de CBD variou de 21 a 25 mg/kg/dia. Após as 12 semanas, os resultados evidenciaram que o CBD adicional reduziu a mediana mensal das principais convulsões motoras em 50% e as convulsões totais em 44%, com reduções consistentes em ambos os tipos de convulsões ao longo de 96 semanas. Quanto aos eventos adversos, as causas mais comumente observadas foram sonolência, convulsão e diarreia. Os EAs graves mais relatados foram convulsão, estado de mal epilético, pneumonia e pirexia. O estudo concluiu que o uso do CBD complementar é uma opção eficaz de tratamento em longo prazo na síndrome de Lennox-Gastaut ou na síndrome de Dravet, além de ter um perfil de segurança aceitável.

Em um estudo prospectivo, aberto e multicêntrico realizado por Devinsky et al. (2016), os investigadores analisaram a eficácia do CBD em 137 pacientes, com epilepsia resistente ao tratamento de início na infância (sendo que 45% foi LGS ou SD), com idade de 1 a 30 anos. Os participantes receberam CBD oral adicional à terapia atual, com uma dose inicial de 2–5mg/kg/dia até intolerância ou 25–50mg/kg/dia durante um período de tratamento de 12 semanas. O estudo demonstrou que 51 (37%) pacientes tiveram redução de 50% ou mais das crises convulsivas, 30 (22%) pacientes tiveram uma resposta de 70% ou mais e 11 (8%) pacientes tiveram uma resposta de 90% ou mais. Os pacientes com SD (32) tiveram uma redução mediana de 42,7% no total mensal de crises, e 4 (13%) ficaram livres de todos os tipos de crises. Já os pacientes com LGS (32) tiveram uma redução mediana de 35.5% no total de crises mensais, e ninguém ficou totalmente livre das crises. Ademais, no experimento foram observados os seguintes efeitos colaterais: diminuição ou aumento do apetite, diarreia, fadiga, convulsão, estado de mal epilético, letargia, aumento ou redução de peso e aumento da concentração plasmática de drogas.

O estudo de Szaflarski et al. (2018) descreveu as alterações nos eventos adversos, gravidade das convulsões e frequência em resposta a uma formulação farmacêutica de canabidiol altamente purificado (CBD; Epidiolex®). Os pacientes (72 crianças e 60 adultos) com epilepsia resistente ao tratamento (TRE) foram medicados com doses de 5 mg/kg/dia, tituladas até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia, sendo que a maior parte dos pacientes receberam dosagens de CBD de 20 e 30 mg/kg/dia. O estudo abordou uma variabilidade de diagnóstico de epilepsia, a maiorias dos participantes pediátricos tinham

diagnóstico de epilepsia genética ou síndrome genética e/ou malformação do desenvolvimento cortical. Os autores concluíram que o canabidiol provocou melhorias significativas no perfil de eventos adversos, na gravidade e frequência das crises em 12 semanas que foram sustentadas durante 48 semanas de tratamento. Quanto aos efeitos adversos, o estudo não foi concentrado em relatar efeitos colaterais específicos, mas em analisar o resumo dos dados de perfil de eventos adversos para mostrar que a adição de CBD aos anticonvulsivantes atuais resultou em uma diminuição estatisticamente e clinicamente significativa nos efeitos colaterais gerais relatados pelos pacientes.

Mitelpunkt et al. (2018), por sua vez, realizaram um estudo prospectivo e aberto, para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia do PTL-101, uma formulação oral de canabidiol, em pacientes pediátricos diagnosticados com epilepsia resistente ao tratamento (TRE). O estudo abrangeu um período de 16 semanas, foram incluídos dezesseis pacientes pediátricos (idade: 2 a 15 anos), mas apenas 11 completaram o programa de tratamento completo, a dose média de manutenção foi $13,6 \pm 4,2$ mg/kg, e ao final do estudo, 73% dos cuidadores relataram uma condição melhorada/muito melhorada, e 82% relataram gravidade reduzida/muito reduzida das convulsões. As reações adversas mais relatadas foram: distúrbios do sono/insônia, sonolência, aumento da frequência de convulsões e agitação sem gravidade. O estudo demonstrou que o PTL-101 possui um potente efeito redutor de convulsões em pacientes pediátricos com TRE, além de ser seguro e tolerável para uso.

O estudo clínico prospectivo de Uliel-Sibony et al. (2020), investigou tanto a eficácia a longo prazo do óleo enriquecido com canabidiol (CBD) para o tratamento da epilepsia refratária quanto o desenvolvimento de tolerância ao seu efeito anticonvulsivante. Foram incluídos 92 pacientes, com idade de 1 a 37 anos, os quais receberam uma formulação com extrato de óleo de cannabis (proporção CBD/tetrahydrocannabinol [THC] de 20:1). A dose média de CBD foi de 11,3 mg/kg/dia, com intervalo de dose de 4 a 38 mg/kg; a dose média de THC calculada foi de 0,56 mg/kg/dia com um intervalo de 0,2-1,9 mg/kg. As etiologias principais das convulsões eram: encefalopatia hipóxico-isquêmica, complicações de prematuridade, tumor cerebral, pós-infecçiosa, malformações corticais e síndromes genéticas.

A intervenção durou em média 19,8 meses e resultou na redução de 50% de convulsões em 54% dos participantes, 31% dos participantes desistiram do tratamento. No que se refere às reações adversas (RA), foram manifestadas por 51% dos pacientes, sendo a sonolência a mais relatada, seguida de agressividade, vômito, diminuição do apetite, ganho de peso e irritabilidade. Além de exacerbação da convulsão, depressão, ansiedade, perda de memória/dificuldades de nomeação, insônia, redução da ingestão de água, diarreia, estado de mal epilético, distonia e psicose. Com relação à tolerância, foi desenvolvida por 25% dos pacientes que foram acompanhados por três meses ou mais com uma dose média de CBD de 12,6mg/kg/d. A dose mínima para desenvolvimento de tolerância foi de 4,4mg/kg/dia. A duração média até o aparecimento da tolerância foi de $7,3 \pm 5,4$ meses (intervalo de 3 a 24 meses). Os pacientes que desenvolveram tolerância tiveram menor duração da epilepsia e receberam doses mais altas de óleo enriquecido com CBD (Uliel-Sibony et al., 2020).

No programa aberto de acesso expandido realizado por Gaston et al. (2021), foi avaliado a segurança, eficácia e tolerabilidade do canabidiol altamente purificado (CBD) para o tratamento de convulsões em crianças e adultos com epilepsia resistente ao tratamento (TRE). Participaram do estudo 169 pacientes (89 crianças e 80 adultos) com TRE, os quais foram medicados com uma dose inicial de 5 mg/kg/dia dividida duas vezes por dia e titulado para uma dose máxima de 50 mg/kg/dia de CBD altamente purificado derivado de plantas (Epidiolex® nos EUA; 100 mg/mL de solução oral). Os participantes foram acompanhados por até 2 anos. As reações adversas mais comumente relatadas no período do estudo foram diarreia, sedação e diminuição do apetite. Os autores concluíram que o CBD ocasionou a atenuação sustentada da frequência e gravidade das convulsões ao longo de 2 anos, foi bem tolerado com uma minoria de pacientes relatando eventos adversos.

Mais recentemente, Zilmer e Olofsson (2021), realizaram um estudo de coorte retrospectivo com 78 pacientes (crianças e adultos jovens) com epilepsia refratária grave durante o período de 2016 a 2019. O estudo descreve os resultados do

tratamento, avalia o efeito da co-medicação com clobazam e compara os achados em pacientes de Dravet e Lennox-Gastaut com resultados em pacientes com outras epilepsias, como, síndrome de Rett, esclerose tuberosa, causa estrutural adquirida (isquemia, infarto, hemorragias, meningoencefalites) e causas genéticas. A titulação do óleo CBD (300 mg/ml; Glostrup Pharmacy) começou em 5 mg/kg/dia, dividida duas vezes ao dia e aumentada em 5 mg/kg/dia a cada 3-5 dias, dependendo do protocolo e dos efeitos adversos (EAs). A dosagem máxima de CBD foi de 20 mg/kg/dia. Os autores relatam que 31% dos pacientes tiveram redução de crises $\geq 50\%$ em três meses, 31% em seis meses, 28% em 12 meses e 20% em 24 meses, a redução foi mais pronunciada se o canabidiol foi combinado com o clobazam. Além disso, eles relataram os seguintes efeitos adversos: fadiga, aumento da atividade convulsiva, diarreia, agravamento comportamental, náuseas/vômitos, instabilidade, novos tipos de convulsão, constipação, erupção cutânea e dor de cabeça.

Por fim, em 2021, Klotz et al. avaliaram prospectivamente 35 pacientes, com idade de 3 meses a 18 anos, com epilepsia resistente a medicamentos. Os participantes receberam dose de 20 mg/kg/dia (até um máximo de 50 mg/kg/dia) de CBD adicional à medicação convencional. As convulsões eram decorrentes principalmente da síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-gastaut, displasia cortical focal, desordem genética do gene CDKL5, trissomia, síndrome de Angelman, síndrome de Rett e alteração metabólica. O estudo demonstrou que a redução percentual média \pm desvio padrão (DP) das convulsões motoras foi de $54,7 \pm 26,1\%$ e um paciente ficou livre de todas as convulsões motoras durante o período estudado. Um total de 24 pacientes teve uma redução de suas convulsões motoras de $\geq 50\%$. O estudo não forneceu dados com relação aos efeitos adversos e nenhum paciente relatou um aumento na frequência de convulsões. Além disso, o estudo afirma que o CBD é eficaz na redução de descargas epileptiformes interditaes e na melhora da microestrutura do sono em crianças com epilepsia.

4. Conclusão

Diante dos estudos revistos, foi possível verificar que o canabidiol é eficaz na redução e controle das crises convulsivas das epilepsias independente da patologia de base e independentemente da dosagem e faixa etária. O CBD reduziu as crises tanto em epilepsias decorrentes das síndromes Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet, quanto em outras epilepsias resistentes ao tratamento (TREs) como esclerose tuberosa, síndrome de Rett, encefalopatia hipóxico-isquêmica e meningoencefalites.

Com relação aos efeitos adversos, foram similares nos estudos avaliados, os mais comuns foram sonolência, diarreia, vômito, fadiga e diminuição do apetite. Os quais são proporcionais a dosagem, quanto maior a dose, maior a frequência dos efeitos colaterais. Apesar disso, o CBD demonstrou-se seguro e tolerável para uso.

Referências

- Belgo, B. L. S., et al. (2021). Canabidiol e epilepsia - o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. *Brazilian Journal of Development*, 7(3).
- Cilio, M. R., et al. (2014). The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*, 55(6), 787-90.
- Costa, L. L. O., et al. (2020). Atualização em epilepsia. *Rev Med*, São Paulo, 99(2), 170-81.
- Devinsky, O., et al. (2020). Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*, 376(21).
- Devinsky, O., et al. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, 15 (3): 270-8.
- Devinsky, O., et al. (2018). GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*, 378(20): 1888-1897.
- Engelhardt, E. Z. (2014). John Hughlings Jackson: um neurologista inglês / John Hughlings Jackson: a British neurologist. *Rev. Bras. Neurol*, 50(4), 91- 94.
- Fernandes, M. J. S. (2013). Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. *Estudos Avançados*, 27(77), 85-96.
- Fonseca, J. J. S. (2002). *Metodologia da pesquisa científica*. Fortaleza: UEC, Apostila.

- Gaston, T. E. et al. (2021). UAB CBD Program. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 117, 107862.
- Klotz, K. A. (2021). Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs*, 35 (11):1207-1215.
- Kwan, P., et al. (2011). Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 8(10), 919-26.
- Laux, L. C., et al. (2019). 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 Research*, 154, 13-20.
- Matos, R. L. A., et al. (2017). O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual Quim*, 9(2), 786-814.
- Miller, I., et al. (2020). Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 77 (5), 613-621.
- Mitelpunkt, A., et al. (2019). 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*, 98 (Pt A):233-237.
- Riggs, A. J., & Riggs, J. E. (2005). Epilepsy's role in the historical differentiation of religion, magic, and science. *Epilepsia*, 46(3), 452-3.
- Szaflarski, J. P., et al. (2018). UAB CBD Program. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav*, 87, 131-136.
- Szaflarski, J. P., & Bebin, E. M. (2014). Cannabis, cannabidiol, and epilepsy--from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav*, 41, 277-82.
- Thiele, E. A., et al. (2018). GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 391(10125), 1085-1096.
- Uliel-Sibony, S., et al. (2021). Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy--does tolerance exist? *Brain Dev.*, 43(1):89-96.
- Zilmer, M., & Olofsson, K. (2021). Cannabidiol treatment of severe refractory epilepsy in children and young adults. *Dan Med J*, 68(5): A07200527.
- Zuberi, S. M., et al. (2015). Atualização sobre o diagnóstico e tratamento de epilepsias da infância. *Review articles J. Pediatr*, Rio J, 91(6).