

O uso do Canabidiol como Terapia Não Convencional no controle de crises epiléticas

The use of Cannabidiol as a Non-Conventional Therapy in the control of epileptic seizures

El uso del Cannabidiol como Terapia No Convencional para controlar las crisis epiléticas

Recebido: 20/11/2024 | Revisado: 29/11/2024 | Aceitado: 30/11/2024 | Publicado: 02/12/2024

Aline Açuzena Román Palacios

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9689-2653>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: aline.a.p.r@outlook.com

Maytê Vieira Nascimento dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9680-435X>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: maytevieira22@gmail.com

Paula Sanches Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6579-8551>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: paula.sfigueiredo@hotmail.com

Raquel Silveira Bertoluci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-7515>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: raquel.bertoluci@anhembi.br

Gustavo José Vasco Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: gustavovasco.usp@gmail.com

Resumo

O canabidiol (CBD) ou cannabis medicinal é utilizado como terapia não convencional na epilepsia, uma vez que o tratamento com fármacos anticonvulsivantes e suas associações não têm a eficácia necessária, pois estes sozinhos não controlam as crises convulsivas. A epilepsia é dada por uma modificação temporária e reversível do cérebro, e é classificada em: generalizada, focal, focal combinada e epilepsia desconhecida. O tratamento com diversas medicações não resulta no controle das convulsões, conhecida como TRE (Epilepsia Resistente ao Tratamento), portanto, outras possibilidades foram surgindo, como é o caso do CBD. O objetivo desta revisão é conduzir conhecimento sobre a utilização da cannabis medicinal como terapia integrativa na epilepsia, com base em estudos e ensaios já pré-estabelecidos em pacientes epiléticos tratados com o CBD, seus efeitos adversos, eficácia e segurança. Proveniente da planta *Cannabis sativa* L., é possível extrair o canabidiol e o tetra-hidrocanabinol (THC), o primeiro não possui ação psicoativa, enquanto o segundo possui ação alucinógena, portanto, é permitido em formulações farmacêuticas apenas concentrações inferiores de 0,2% de THC, por se tratar de uma substância estimulante, tendo como seus principais efeitos: sensação de relaxamento, euforia, desconfiguração da percepção do tempo; além das alterações físicas, entre elas: olhos vermelhos, aumento do apetite.

Palavras-chave: Canabidiol; Epilepsia; Anticonvulsivantes; Maconha medicinal; Uso terapêutico.

Abstract

Cannabidiol (CBD) or medicinal cannabis is used as a non-conventional therapy in epilepsy since treatment with anticonvulsant drugs and their combinations do not have the necessary effectiveness, as these alone do not control seizures. Epilepsy is caused by a temporary and reversible modification of the brain and is classified as generalized, focal, combined focal, and unknown epilepsy. Treatment with various medications does not result in seizure control, known as TRE (Treatment-Resistant Epilepsy), therefore, other possibilities have emerged, such as CBD. The objective of this review is to provide knowledge on the use of medicinal cannabis as an integrative therapy in epilepsy, based on pre-established studies and trials in epileptic patients treated with CBD, its adverse effects, efficacy, and safety. Coming from the *Cannabis sativa* L. plant, it is possible to extract cannabidiol and tetrahydrocannabinol (THC), the first does not have psychoactive action, while the second has hallucinogenic action, therefore, only concentrations lower than 0.2% are allowed in pharmaceutical formulations. % of THC, as it is a stimulating substance, its main effects being the sensation of relaxation, euphoria, and disfigurement of the perception of time; in addition to physical changes, including red eyes, and increased appetite.

Keywords: Cannabidiol; Epilepsy; Anticonvulsants; Medicinal marijuana; Therapeutic uses.

Resumen

El cannabidiol (CBD) o cannabis medicinal se utiliza como terapia no convencional en la epilepsia, ya que el tratamiento con fármacos anticonvulsivos y sus combinaciones no tienen la eficacia necesaria, ya que estos por sí solos no controlan las convulsiones. La epilepsia es causada por una modificación temporal y reversible del cerebro, y se clasifica en: epilepsia generalizada, focal, focal combinada y desconocida. El tratamiento con diversos medicamentos no da como resultado el control de las convulsiones, conocidas como TRE (Epilepsia Resistente al Tratamiento), por lo que han surgido otras posibilidades, como el CBD. El objetivo de esta revisión es aportar conocimiento sobre el uso del cannabis medicinal como terapia integrativa en la epilepsia, basado en estudios y ensayos preestablecidos en pacientes epilépticos tratados con CBD, sus efectos adversos, eficacia y seguridad. Procedente de la planta *Cannabis sativa* L., es posible extraer cannabidiol y tetrahidrocannabinol (THC), el primero no tiene acción psicoactiva, mientras que el segundo tiene acción alucinógena, por lo que en formulaciones farmacéuticas solo se permiten concentraciones inferiores al 0,2% del THC, por ser una sustancia estimulante, siendo sus principales efectos: sensación de relajación, euforia, desfiguración de la percepción del tiempo; además de cambios físicos, entre ellos: ojos rojos, aumento del apetito.

Palabras clave: Cannabidiol; Epilepsia; Anticonvulsivos; Marihuana medicinal; Usos terapéuticos.

1. Introdução

Segundo a Liga Brasileira de Epilepsia (LBE), a epilepsia é uma alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro, que não tenha sido causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos. Durante alguns segundos ou minutos, uma parte do cérebro emite sinais incorretos, que podem ficar restritos a esse local ou espalhar-se. As epilepsias são classificadas como epilepsia generalizada, epilepsia focal, epilepsia generalizada ou focal combinada e epilepsia desconhecida (“Liga Brasileira de Epilepsia- LBE”, [sd]).

O International League Against Epilepsy - ILAE (Liga Internacional Contra a Epilepsia), é uma organização sem fins lucrativos. Esta instituição tem como propósito obter e levar aos pacientes recursos educacionais e de pesquisa para seu diagnóstico e tratamento. A ILAE pontua que uma convulsão não significa necessariamente que uma pessoa tem epilepsia, a menos que os critérios para o diagnóstico de epilepsia sejam atendidos. Pois há uma série de condições que podem ser associadas a eventos paroxísticos que podem imitar convulsões/epilepsia (“EpilepsyDiagnosis.org”, [sd]).

O tratamento das epilepsias é feito com medicamentos que evitam as descargas elétricas cerebrais anormais, que são a origem das crises epiléticas. (Ministério da Saúde). Os medicamentos usados para controlar crises epiléticas são chamados de Fármacos Anticonvulsivantes (FAC). Nenhum anticonvulsivante controla sozinho todos os tipos de crise epilética; pacientes diferentes requerem fármacos distintos, e algumas vezes, os pacientes necessitam de vários fármacos (Bola Adamolekun, 2024).

Mais de 30% dos pacientes, possuem Epilepsia Resistente ao Tratamento (TRE), no qual as terapias medicamentosas não cessam ou diminuem as convulsões do indivíduo, o que impacta diretamente na vida do paciente (Silvestro et al., 2019). Devido a essa resistência, a procura por terapias não convencionais ganhou força, com o intuito de melhorar o bem-estar do paciente, a fim de que as crises possam ser controladas. O cannabidiol então surge como substância terapêutica alternativa coadjuvante para os casos refratários, quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro (ANVISA, 2019)

O cannabidiol (CBD) é uma substância química da planta *Cannabis sativa* L. Os dois principais componentes na cannabis são o tetraidrocanabinol (THC) e o CBD. O THC é responsável pelos efeitos intoxicantes da cannabis. (Shane-McWhorter, Laura, 2024). O CBD não possui ação psicoativa, como é o caso do THC (Fazlollahi et al., 2023). Os produtos de cannabis, compostos exclusivamente por produtos derivados de *C. sativa* L., devem conter predominantemente CBD, com no máximo 0,2% de tetraidrocanabinol (THC). Concentrações de CBD acima de 0,2% devem ser destinadas a pacientes em cuidados paliativos, em condições clinicamente irreversíveis ou terminais (Oshiro & Castro, 2022)

O CBD é testado no tratamento de alguns tipos de epilepsia, são elas: Síndrome de Dravet (SD), dada por uma encefalopatia rara grave no início da infância, afetando o desenvolvimento e modificando a psicomotricidade da criança; Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), caracterizada por encefalopatia no início da infância, tendo um enorme comprometimento cognitivo; O complexo de esclerose tuberosa (TSC), sendo uma doença autossômica dominante, que causa tumores benignos em

diversos órgãos (*Ibidem*, 2022). O canabidiol é estudado em outras síndromes epiléticas, entre elas: a síndrome de Doose, síndrome de Sturge-Weber, espasmo infantil, o distúrbio de deficiência de CDKL5, a síndrome de Aicardi e a Síndrome de epilepsia relacionada à infecção febril, todavia resultados clínicos acerca de sua eficácia ainda não foram decretados (Wrede et al., 2021).

O objetivo desta revisão é conduzir conhecimento sobre a utilização da cannabis medicinal como terapia integrativa na epilepsia, com base em estudos e ensaios já pré-estabelecidos em pacientes epiléticos tratados com o CBD, seus efeitos adversos, eficácia e segurança.

2. Metodologia

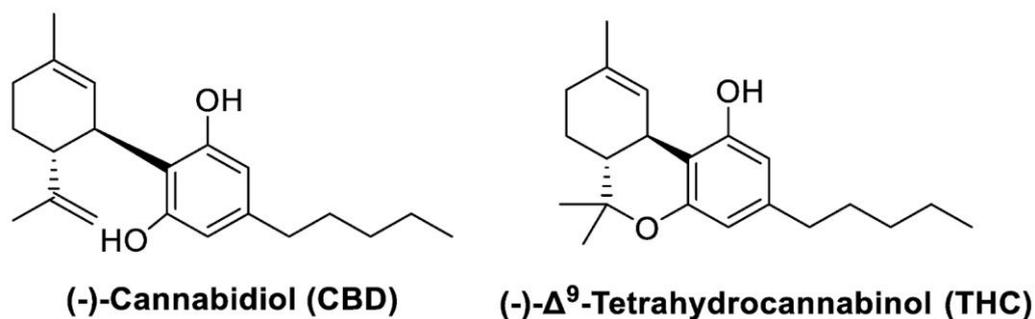
A metodologia científica tem como base revisão bibliográfica narrativa (Rother, 2007; Cavalcante & Oliveira, 2020; Casarin et al., 2020), que é um tipo mais simples de revisão e com menos requisitos e, com análise de dados e busca ativa no PubMed, Scielo, ANVISA, International League Against Epilepsy como principais fontes para coleta de dados. Para a pesquisa, foram utilizadas palavras chaves como: Canabidiol, Cannabis, epilepsia, realizando o levantamento de dados e pesquisa de artigos científicos nos idiomas inglês e espanhol, publicados entre o período de 2018 a 2024.

Foram analisados 42 artigos acerca do assunto cannabis medicinal na epilepsia, mas após a leitura de título e resumo dos artigos, foram excluídos 32 artigos, pois o nosso foco consistia no tratamento da epilepsia com o canabidiol, sendo embasados em estudos clínicos ou pré-clínicos, portanto, aqueles que não se enquadraram foram eliminados, sendo escolhidos apenas 10 artigos para revisão bibliográfica.

3. Resultados e Discussão

A planta *Cannabis sativa L.*, tem em sua constituição: terpenos, ácidos graxos, amins, carboidratos, amidas, compostos fenólicos, fitoesteróis e os canabinoides, que são substâncias químicas isoladas da planta. Importante salientar que existe classificação do tipo de planta de Cannabis, sendo a do tipo droga, aquelas ricas na substância THC e a do tipo fibra, aquelas ricas em CBD (Pellati *et al.*, 2024).

O canabidiol é extraído da planta da cannabis desde meados de 1940, contendo vinte e um átomos de carbono, sendo sua fórmula química idêntica ao do THC. Mas, estruturalmente o CBD constitui um grupo hidroxila, o que impede o canabidiol de transmutar para tetrahydrocannabinol, além de influenciar em suas características farmacológicas (Naya *et al.*, 2024), pois, enquanto o CBD é estudado para ser utilizado clinicamente o THC é um psicoativo utilizado de maneira recreativa. A Figura 1, a seguir, apresenta a estrutura química da molécula do CBD e também do THC:



Fonte: Naya *et al.* (2024).

O CBD é uma substância hidrofóbica, sendo absorvido pelo tecido adiposo e outros órgãos; o canabidiol, por ser hidrofílico, consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica, alcançando o Sistema Nervoso Central, mas sua biodisponibilidade é baixa por via oral (6%-19%) (Castillo-Arellano *et al.*, 2023).

A Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 que regulamenta substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, classificava o CBD na Lista F - Lista das Substâncias de Uso Proscrito no Brasil. O uso da cannabis para fins medicinais teve sua legalidade a partir do estabelecimento da RDC nº 3, de 26 de janeiro de 2015, em que a ANVISA enfim incluiu o canabidiol na Lista C1 - Lista das outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial, o reconhecendo assim como alternativa medicinal e autorizando sua prescrição médica. Ainda no mesmo ano também foi sancionado através da RDC nº 17, de 06 de maio de 2015 os critérios e os procedimentos para sua importação, visto que até o momento esse ativo não é fabricado no Brasil (ANVISA)

A cannabis tem como marco regulatório a RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019 que dispõe os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, os requisitos para a comercialização, assim como para prescrição e dispensação. Ela trouxe as especificações de que os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa L.*, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). Para estes, a prescrição do produto deve ser acompanhada da Notificação de Receita “B”, nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais. Neste caso, a prescrição do produto deve ser acompanhada da Notificação de Receita “A”, também nos termos da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 (ANVISA).

A resolução deixa claro que o uso medicinal da cannabis só deve ser realizado quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro e em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, respaldando a prescrição em dados e estudos que certifiquem sua segurança e eficácia. A prescrição dos produtos de Cannabis é restrita aos profissionais médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina, e sua dispensação deve ser feita exclusivamente por um farmacêutico. Os pacientes devem ser informados sobre os riscos à saúde envolvidos; condição regulatória do produto quanto à comprovação de segurança e eficácia; que o produto de Cannabis não é medicamento; possíveis efeitos adversos e os cuidados na utilização. O paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal, deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual deve estar complementado com os dados específicos do produto de Cannabis (ANVISA).

Outro grande marco foi a instituição de uma política estadual de fornecimento gratuito pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinoídes, através da Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023. Também ficou determinado a criação de uma comissão de trabalho para implantação de diretrizes da política no Estado, com a participação de técnicos e representantes de associações sem fins lucrativos de apoio e pesquisa à cannabis e de associações representativas de pacientes. Segundo o Decreto nº 68.233, de 22 de dezembro de 2023 o fornecimento de medicamentos e produtos à base de canabidiol para fins medicinais se dará por meio de solicitação do paciente ou de seu representante legal, sujeita à avaliação da Secretaria da Saúde, conforme Protocolos Clínicos e Normas Técnicas estaduais. Os medicamentos e produtos à base de canabidiol para fins medicinais serão dispensados nas Farmácias de Medicamento Especializado, mediante a apresentação dos seguintes documentos: prescrição por médico legalmente habilitado, nome do paciente e do medicamento; nome do produto; posologia; quantitativo necessário; tempo de tratamento; data de emissão; nome do emitente; assinatura do emitente; número do registro do emitente no respectivo conselho de classe e Termo de Esclarecimento e Responsabilidade para utilização de medicamento e produto à base de canabidiol para fins medicinais, preenchido pelo médico que assiste o paciente e pelo paciente, ou por seu representante legal (ANVISA).

Infelizmente, como citado anteriormente, não há fabricação do produto em solo brasileiro, sendo este importado e grande parte de seu fornecimento sustentado através de subsídios públicos. No entanto, em novembro de 2024 o Supremo Tribunal da

Justiça - STJ autorizou o cultivo de cânhamo (variação da Cannabis sativa com teor de tetrahydrocannabinol (THC) inferior a 0,3%) voltados à produção de medicamentos e outros subprodutos com fins exclusivamente medicinais, farmacêuticos ou industriais em solo brasileiro, e estipulou que a Anvisa e a União, no âmbito de suas competências, devem elaborar a regulamentação dentro do prazo de 6 meses. Entre outros fundamentos, a Primeira Seção considerou que o baixo teor de THC presente no cânhamo industrial retira a possibilidade de efeitos psicoativos e, portanto, distingue a planta da maconha e de outras variações da cannabis usadas para a produção de drogas. Como consequência, o colegiado entendeu que o cânhamo não está submetido às proibições previstas na Lei de Drogas (Lei 11.343/2006) e em outros regulamentos, sendo possível seu cultivo em território nacional. A decisão seguirá as outras instâncias da Justiça.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) para terapia de epilepsias fármaco resistentes aos tratamentos habituais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa utilizando CBD, descrito na Resolução SS nº 107, de 7 de maio de 2024, a dose inicial de canabidiol é de 5 mg/kg/dia (2,5 mg/kg de peso duas vezes ao dia, com aumento semanal progressivo, até obtenção do melhor efeito terapêutico). A dose máxima de CBD recomendada para pacientes com Dravet e Lennox-Gastaut é de 20 mg/kg/dia, e 25 mg/kg/dia para pacientes com Complexo da Esclerose Tuberosa (Resolução SS nº 107, de 7 de maio de 2024)

A Cannabis é contraindicada caso o paciente tenha dependência química a drogas de abuso; idade inferior a 2 (dois) anos; gravidez e/ou lactação ou hipersensibilidade à algum componente da fórmula (Resolução SS nº 107, de 7 de maio de 2024)

Para indicação de uso, o paciente deve cumprir com as seguintes premissas para iniciar o tratamento: diagnóstico de Epilepsia Resistente ao Tratamento na Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut ou Complexo da Esclerose Tuberosa, contempladas pelos CID-10: G40.4, e Q85.1 e; refratariedade ao tratamento proposto no PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018, ou a que vier substituir); constância de 4 crises epilépticas ao mês, mesmo com a utilização do canabidiol, em posologia prescrita pelo médico, de duas ou mais medicações (de maneira concomitante ou não), para alcançar o controle das crises, durante pelo menos três meses; falha terapêutica ao tratamento não medicamentoso proposto pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas e ausência de resposta ao tratamento adequada. A frequência de crises epilépticas deve ser avaliada semestralmente, e o tratamento com canabidiol deverá ser interrompido se não houver uma redução de pelo menos 30% na frequência das crises, em comparação com os seis meses anteriores ao início do tratamento com canabidiol, conforme indicado em relatório médico (Resolução SS nº 107, de 7 de maio de 2024)

Os principais efeitos adversos associados ao uso derivados de Cannabis são: sono e/ou sedação, perda ou diminuição do apetite, elevação de transaminases, alterações comportamentais, erupções cutâneas, cansaço, distúrbios do sono, tontura, diarreia e inquietude. Outros efeitos adversos não esperados podem ser descobertos durante o uso de derivados de Cannabis (Resolução SS nº 107, de 7 de maio de 2024).

O uso do canabidiol como terapia medicamentosa é aprovado pela *Food and Drug Administration* dos EUA (Agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos), pela *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos) e também pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Ao longo dos últimos anos, o conhecimento sobre o CBD para tratamento de diversas doenças, se expandiu, dessa forma, diversos relatos começaram a surgir e famílias passaram a optar pelo uso do CBD para tratar a epilepsia e controle das convulsões, dessa forma a procura pela cannabis aumentou drasticamente (Wrede *et al.*, 2021).

Mediante o aumento da procura pelo tratamento com CBD para epilepsia, estudos começaram a ser desenvolvidos. Entre 2017 e 2021 foram publicados cinco ensaios clínicos randomizados, que mostraram efeitos seguros do CBD na epilepsia relacionada à síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e no complexo de esclerose tuberosa (Wrede *et al.*, 2021). Estudos randomizados em crianças com epilepsia no início da infância, foram realizados na síndrome de Lennox-Gastaut e com dois pacientes com a síndrome de Dravet, todos os pacientes utilizaram o CBD de grau farmacêutico, derivado de plantas e

da mesma empresa para garantir segurança ao estudo. O primeiro tratamento com CBD derivado da planta Epidiolex foi aprovado para LSG e DS pela Food and Drug Administration em 2018 e para as mesmas entidades de epilepsia em combinação com CLB pela European Medicines Agency, o Epidiolex em 2019 (Wrede et al., 2021).

As taxas referentes aos efeitos colaterais atingem cerca de 90% dos pacientes que fazem uso do CBD a longo prazo, os mais comuns relatados são perda de massa muscular, diarreia e sono em excesso. Estudos em relação ao humor e cognição ainda são escassos, porém pais e cuidadores relataram melhoras significativas de modo geral (Thiele, *et al.*, 2021).

Pesquisas em camundongos com diferentes modelos de epilepsia mostraram que o canabidiol agiu no comportamento social, hiperatividade e convulsões de maneira positiva, nos camundongos testados, foi observado aumento do comportamento exploratório e função motora mantida. De acordo com esses estudos, o CBD tem um impacto positivo no estado mental, principalmente nos comportamentos que são regulados pelo lobo frontal, dessa forma, seu potencial de abuso, quando comparado com outras drogas, como alprazolam e dronabinol, é mínimo. Recentemente foram realizados ensaios clínicos randomizados, que confirmaram a segurança do CBD ao combater os sintomas que o THC pode causar que se assemelha ao da esquizofrenia, porém os estudos não confirmaram em relação aos efeitos positivos e nos sintomas negativos da esquizofrenia. Estudos controlados em relação aos endocanabinoides (Anandamida e 2-araquidonoilglicerol) alteraram o controle das emoções, de acordo com avaliação através de questionários e escalas, independente dos pacientes apresentarem transtornos de humor, de personalidade ou ansiedade. O CBD possui efeitos ansiolíticos e possivelmente antipsicóticos e em relação ao aprendizado de recompensa o sistema endocanabinoide tem função essencial (Wrede *et al.*, 2021).

As drogas mais utilizadas no tratamento da epilepsia são medicamentos antiepilépticos, que tem como alvo conter as crises convulsivas. As convulsões ocorrem em virtude de uma hiperexcitabilidade neuronal devido aos canais iônicos dependentes de voltagem sódio e cálcio, em que são responsáveis pelo potencial de ação e controle da excitabilidade intrínseca do sistema neuronal; e variação na concentração de neurotransmissores, sendo o principal deles o GABA. Essas medicações atuam reduzindo a hiperexcitabilidade, por diferentes mecanismos de ação, mas com o intuito de minimizar as crises epiléticas. O mecanismo de ação da maioria dos fármacos antiepilépticos utilizados em TRE é a modulação dos canais iônicos dependentes de voltagem, em que o fármaco inativa um ou mais canais iônicos, a fim de diminuir a hiperexcitabilidade neuronal. Como exemplo de fármacos que atuam apenas bloqueando exclusivamente um canal iônico dependente de voltagem, podemos citar a fenitoína, que bloqueia somente o canal de sódio, e a etossuximida, que apenas impede o canal de cálcio. Em caso de medicações que inibem os dois canais, vale destacar a carbamazepina, lamotrigina, a oxcarbazepina e a zonisamida. O outro mecanismo de ação, é ligado com o GABA que é o neurotransmissor inibitório mais atuante no sistema nervoso, que ao se ligar aos seus receptores, principalmente o GABA_A, permite a entrada dos íons cloro para dentro da célula, causando a hiperpolarização e consequentemente reduzindo a excitabilidade. Os exemplos de fármacos que foram desenvolvidos com base nesse mecanismo de ação são os benzodiazepínicos, o fenobarbital, o estiripentol, a tiagabina e a vigabatrina. Ainda há medicamentos que possuem os dois mecanismos de ação, como é o caso do ácido valproico e do levetiracetam (Silvestro *et al.*, 2019).

A literatura apresenta que o canabidiol tem se expandido como alternativa terapêutica não convencional no tratamento de Epilepsia Resistente ao Tratamento (TRE), em que os anticonvulsivantes por si, não exercem o efeito desejado, ou seja, o controle das crises convulsivas. Os estudos demonstram que a substância reduz a frequência das convulsões, principalmente em pacientes com TRE e crianças (Fazlollahi et al., 2023).

Estudos clínicos apontam que o canabidiol reduz as crises epiléticas em duas síndromes: a de Dravet e Lennox-Gastaut, colocando o CBD como escolha em uma terapia complementar. Ainda, o mecanismo de ação do alvo de estudo é divergente dos anticonvulsivantes utilizados nos tratamentos, demonstrando efeitos adversos leves, e que não levam a dependência e quando comparados com os anti barbitúricos, são seguros. (Wrede et al., 2021).

De acordo com os estudos, os benefícios do canabidiol são superiores aos malefícios. De acordo com a RDC 327/2019

demonstram que as formulações à base de canabidiol foram regulamentadas no Brasil, em que os médicos devidamente habilitados podem prescrever, de acordo com a lei e observando a tolerabilidade e segurança da formulação ao paciente. Em suma, demonstram que o CBD possui um grande potencial terapêutico como terapia complementar a TRE.

O canabidiol vem sendo utilizado como tratamento coadjuvante na Epilepsia Resistente ao Tratamento. A partir do momento da introdução da substância ao tratamento do paciente, é possível notar a melhora nas crises, principalmente nas síndromes mais graves, como é o caso da de Dravet e Lennox-Gastaut. Em um estudo realizado foi possível atingir a ausência das crises em 7% na síndrome Lennox-Gastaut e de 5% na síndrome de Dravet. Vale ressaltar, que o acompanhamento médico é muito importante, principalmente para o médico ajustar as doses, e verificar os efeitos adversos que o paciente relatar para ajustar seu tratamento, garantindo assim a segurança e eficácia. (Kühne et al., 2023).

4. Conclusão

Nesta revisão bibliográfica narrativa, o CBD foi abordado como tratamento não convencional em conjunto a outros fármacos no tratamento de epilepsia. Hoje, ainda não há estudos suficientes que viabilizem o uso do canabidiol como terapia de primeira escolha, além do alto custo do tratamento e sua regulamentação no Brasil que ainda não é bem elucidada. Mas, o CBD associado ao fármaco vem trazendo resultados muito positivos para o paciente com epilepsia resistente ao tratamento, em que somente os medicamentos convencionais não controlam as crises.

O canabidiol vem sendo utilizado como coadjuvante na Epilepsia Resistente a Tratamento, nas síndromes mais graves, em que segundo os estudos revisados, tem tido melhora ou em alguns casos, a ausência das crises epiléticas. É importante ressaltar ao paciente que faça o acompanhamento médico, para segurança e eficácia de seu tratamento. O avanço dos promissores estudos fomentam o uso do CBD como terapia não convencional O uso do canabidiol poderia ser utilizado no Brasil para tratar mais síndromes epiléticas, pois na regulamentação brasileira é utilizado para tratar apenas duas síndromes epiléticas, deixando um elevado grupo desamparado e ainda ter um custo elevado, poucos possuem acesso. Essa substância, conforme as literaturas revisadas, revelam a carência acerca de doses aos pacientes e o monitoramento do tratamento a longo prazo aos mesmos, com o intuito de maximizar a bibliografia acerca da eficácia e segurança do canabidiol.

A utilização do canabidiol na terapia resistente ao tratamento, deve ser melhor elucidado dentro da literatura, sendo assim, para futuros estudos acerca do CBD, entender os efeitos adversos do canabidiol a longo prazo, a interação da mesma com outros fármacos anti epiléticos utilizados juntos no tratamento, e estabelecer doses para cada tipo de tratamento de epilepsia.

Referências

- Asra Fazlollahi, Mahdi Zahmatyar, Mahta ZareDini, Behnam Golabi, Seyed Aria Nejadghaderi, Sullman, M. J. M., Koroush Gharagozli, Ali-Asghar Kolahi, & Saeid Safiri. (2023). Adverse Events of Cannabidiol Use in Patients With Epilepsy. *JAMA Network Open*, 6(4), e239126–e239126. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.9126>.
- Bola Adamolekun. (2024, 4 de janeiro). *Anticonvulsivantes*. Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/transtornos-convulsivos/anticonvulsivantes>.
- Brasil. (2022). Epilepsia: conheça a doença e os tratamentos disponíveis no SUS. *Ministério da Saúde*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/epilepsia-conheca-a-doenca-e-os-tratamentos-disponiveis-no-sus>.
- Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J., & León, F. (2023). The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*, 28(7), 3271. <https://doi.org/10.3390/molecules28073271>.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Caavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26(1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>.

Center. (2024). La FDA pone sobre aviso a empresa que comercializa productos hechos a base de cannabidiol sin sancionar haciendo afirmaciones infundadas de que tratan el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la abstinencia de opiáceos, el dolor y la ansiedad en las mascotas. *U.S. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-pone-sobre-aviso-empresa-que-comercializa-productos-hechos-base-de-cannabidiol-sin-sancionar>.

Estado inicia regulamentação de medicamentos à base de canabidiol e tetrahydrocannabinol. (2023). *Agência Estadual de Notícias*. <https://www.aen.pr.gov.br/Noticia/Estado-inicia-regulamentacao-de-medicamentos-base-de-canabidiol-e-tetrahydrocannabinol>.

Ferreira, I. de L. M., & Silva, T. P. T. e. (2009). Mortalidade por epilepsia no Brasil, 1980-2003. *Ciência & Saúde Coletiva*, 14(1), 89–94. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232009000100014>.

Kühne, F., Becker, L., Bast, T., Bertsche, A., Borggräfe, I., Boßelmann, C. M., Fahrbach, J., Hertzberg, C., Herz, N. A., Hirsch, M., Holtkamp, M., Janello, C., Kluger, G. J., Kurlemann, G., Lerche, H., Makridis, K. L., von Podewils, F., Pringsheim, M., Schubert-Bast, S., & Schulz, J. (2023). Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open*. <https://doi.org/10.1002/epi4.12699>.

LBE. (2024). *O que é epilepsia*. Liga Brasileira de Epilepsia - LBE. <https://www.epilepsia.org.br/o-que-e>.

Martinez Naya, N., Kelly, J., Corna, G., Golino, M., Polizio, A. H., Abbate, A., Toldo, S., & Mezzaroma, E. (2024). An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: Pharmacokinetics and Cellular Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29 (2), 473. <https://doi.org/10.3390/molecules29020473>.

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

Torres, N. C. (2023). *O uso do canabidiol como terapia alternativa no tratamento da epilepsia com ênfase na infância: Uma revisão integrativa*. Repositório da Universidade Federal do Alagoas (UFAL). *Maceió, Alagoas*. <https://www.repositorio.ufal.br/bitstream/123456789/12428/1/O%20uso%20do%20canabidiol%20como%20terapia%20alternativa%20no%20tratamento%20da%20epilepsia%20com%20%C3%A2nfase%20na%20inf%C3%A2ncia%3A%20uma%20revis%C3%A3o%20integrativa.pdf>.

Oliveira de Freitas, Y. (2022). Uso do canabidiol para o tratamento de depressão, epilepsia e Alzheimer. *Universidade Unigranrio/AFYA*. https://unigranrio.com.br/_docs/biblioteca-virtual/pdfs/cursos/farmacia/TCC_2022_2_Uso-do-Canabidiol-para-o-tratamento-de-Depress%C3%A3o-Epilepsia-e-Alzheimer.pdf.

Oshiro, C. A., & Castro, L. H. M. (2022). Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(5 suppl 1), 182–92. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2022-s137>.

Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S. & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*, 2018, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>.

Portela, R., Mota, D. M., Ferreira, P. J. G., Lula, M. D., Reis, B. B., Oliveira, H. N. de, & Ruas, C. M. (2023). Judicialização de produtos à base de canabidiol no Brasil: uma análise de 2019 a 2022. *Cadernos de Saúde Pública*, 39, e00024723. <https://doi.org/10.1590/0102-3111XPT024723>.

Rosenberg, E. C., Patra, P. H., & Whalley, B. J. (2017). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy & Behavior*, 70, 319–27. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.006>.

Seizure Classification. (n.d.). *Epilepsy Diagnosis*. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html>.

Shane-Mcwhorter, L. (2024). Manual MSD Versão Saúde para a Família. *Manual MSD Versão Saúde Para a Família*. <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/assuntos-especiais/suplementos-alimentares-e-vitaminas/canabidiol-cbd>.

Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P. & Mazzon, E. (2019). Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*, 24 (8), 1459. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>.

von Wrede, R., Helmstaedter, C. & Surges, R. (2021). Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clinical Drug Investigation*, 41 (3), 211–220. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01003-y>.