

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MATHEUS AGUIAR ALVER DE ALBUQUERQUE  
MAURÍCIO BUARQUE DE GUSMÃO FILHO  
TAMILA KELLY DO NASCIMENTO

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO  
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

RECIFE/2022

MATHEUS AGUIAR ALVER DE ALBUQUERQUE  
MAURÍCIO BUARQUE DE GUSMÃO FILHO  
TAMILA KELLY DO NASCIMENTO

## **POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,  
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em  
Farmácia.

Professor Orientador: Prof.º Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

A165p Albuquerque, Matheus Aguiar Alver de  
Potencial terapêutica do canabidiol no tratamento de epilepsia. /  
Matheus Aguiar Alver de Albuquerque, Maurício Buarque de Gusmão Filho,  
Tamila Kelly do Nascimento. Recife: O Autor, 2022.

37 p.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Crises convulsivas 2. Canabinóides. 3. Cannabis sativa. I. Gusmão  
Filho, Maurício Buarque de. II. Nascimento, Tamila Kelly do. III. Centro  
Universitário Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 615

*À Roselice Barbosa*

*Otilia Barbosa*

*Ubiratan Nunes*

*Maurício Buarque De Gusmão*

*Sávia Da Conceição Melo Ferreira*

*Danyely Cristina Pereira Dos Santos*

## AGRADECIMENTOS

- **MATHEUS :**

Devo inteiramente a Deus o sucesso deste trabalho. Dedico esta pesquisa a Ele.

Agradeço ao meu filho Heitor e minha esposa Cibelly que foi uma fonte inesgotável de apoio durante todo o processo, Obrigado por tudo.

À minha querida avó Maria do Socorro, cuja presença foi essencial na minha vida. E ao meu avô Algacir, *in memoriam*, que me ensinou como se reerguer diante das adversidades da vida.

Agradeço aos meus pais Wellington Alves e Ana Carla pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica.

- **MAURÍCIO :**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças pra chegar ate aqui em meio a tantas dificuldades, e em sequência a minha família por ter me apoiado, meu pai, minha mãe e minhas irmãs.

Quero agradecer em especial a minha esposa que esteve do meu lado em todos os momentos e me apoiado em cada etapa para que eu chegasse ate aqui.

- **TAMILA :**

Deus esteve ao meu lado e me deu força, ânimo e crença para não desistir e continuar lutando por este meu sonho e objetivo de vida. A Ele eu devo minha gratidão.

Agradeço também a minha mãe Roselice Barbosa do nascimento e a minha avó Otilia Barbosa do nascimento por ter me ajudado a está onde estou hoje

*“O conhecimento enquanto bem social é apenas conhecimento potencial, é coleção de registros e convenções que, para tornar-se conhecimento efetivo, deve ser efetivado, atualizado na consciência do indivíduo vivente.”*

*(Olavo de Carvalho)*

## RESUMO

A epilepsia é um transtorno neurocognitivo que gera alterações nas descargas neurais do indivíduo, levando a crises convulsivas. A atividade neural excessiva gera alterações nas descargas neuronais, abrangendo um ou ambos os hemisférios cerebrais, resultando em crises focais ou difusas e crises generalizada. controle do quadro de crises é feito a partir de tratamento medicamento, uma vez que a epilepsia não tem cura. Contudo, o tratamento não é eficaz em aproximadamente 30% dos indivíduos. Além disso, alguns medicamentos apresentam efeitos adversos como lentidão, enjoos, tontura, fala arrastada, sonolência, cansado. Sendo assim, alternativas terapêuticas estão sendo avaliadas para que os pacientes tenham uma melhor qualidade de vida. O uso dos canabinóides e seus derivados vêm conquistando importantes espaços nos estudos científicos dos últimos anos. Por este motivo, o objetivo deste trabalho é evidenciar o potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia. Mais especificamente, analisar a eficácia do canabidiol como tratamento alternativo e/ou complementar para a epilepsia. Para isto, foi realizado uma revisão de literatura de cunho integrativo, nas bases de dados *Scielo*, *National Center of Biotechnology and Informatic* (NCBI), *Elsevier*, com artigos publicados entre os anos de 2016 a 2022 Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: Crises convulsivas. Canabinóides. Cannabis Sativa.foi observado que o canabidiol possui uma ação terapêutica eficaz para o tratamento de quadros epiléticos, e que sua associação a outras drogas pode ser ou não satisfatória. O medicamento de melhor resultado na terapia complementar é o Clobazam associado a 20 mg/kg/d de canabidiol. Porém, o tratamento individual também é possível, e pode trazer menos riscos de reações adversas, mas a dose precisa ser avaliada. o uso do canabidiol pode auxiliar na neuroproteção, diminuindo as chances de danos neurais, levando a uma melhora cognitiva e preservação da saúde das células glia e funcionalidade sináptica. Com isso, o tratamento complementar traz uma nova opção de tratamento mais segura e com resultados significativos.

**Palavras-chave:** Crises convulsivas. Canabinóides. Cannabis Sativa.

## ABSTRACT

Epilepsy is a neurocognitive disorder that generates changes in the individual's neural discharges, leading to seizures. Excessive neural activity generates changes in neuronal discharges, covering one or both cerebral hemispheres, resulting in focal or diffuse seizures and generalized seizures. control of the seizures is done through drug treatment, since there is no cure for epilepsy. However, treatment is not effective in approximately 30% of individuals. In addition, some medications have adverse effects such as sluggishness, nausea, dizziness, slurred speech, drowsiness, tiredness. Therefore, therapeutic alternatives are being evaluated so that patients have a better quality of life. The use of cannabinoids and their derivatives have been gaining important spaces in scientific studies in recent years. For this reason, the objective of this work is to highlight the therapeutic potential of cannabidiol in the treatment of epilepsy. More specifically, to analyze the effectiveness of cannabidiol as an alternative and/or complementary treatment for epilepsy. For this, an integrative literature review was carried out, but Scielo databases, National Center of Biotechnology and Informatic (NCBI), Elsevier, with articles published between the years 2016 to 2022 The descriptors used in Health Sciences (DeCS ) were: "epilepsy", "cannabinoids", "cannabidiol". It was observed that cannabidiol has an effective therapeutic action for the treatment of epileptic conditions, and that its association with other drugs may or may not be satisfactory. in complementary therapy is Clobazam associated with 20 mg/kg/d of cannabidiol. However, individual treatment is also possible, and may bring less risk of adverse reactions, but the dose needs to be evaluated. , decreasing the chances of neural damage, leading to a cognitive improvement and preservation of the health of glial cells and synaptic functionality. With this, the complementary treatment brings a new treatment option the safest and with significant results.

**Keywords:** Convulsive crises. cannabinoids. Cannabis sativa.



## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                      | <b>9</b>  |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>                                       | <b>11</b> |
| 2.1 Objetivo Geral.....                                       | 11        |
| 2.2 Objetivos Específicos.....                                | 11        |
| <b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>                             | <b>12</b> |
| 3.1 Cannabis sativa.....                                      | 12        |
| 3.1.2 <i>Uso terapêutico dos derivados canabinóides</i> ..... | 12        |
| 3.1.3 <i>Metodos extrativos</i> .....                         | 13        |
| 3.2 Epilepsia.....  | 14        |
| 3.2.1 Epidemiologia.....                                      | 15        |
| 3.2.2 Métodos tradicionais de tratamento.....                 | 17        |
| 3.3 Canabidiol no tratamento da epilepsia.....                | 19        |
| <b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>                       | <b>22</b> |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>                         | <b>23</b> |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                            | <b>31</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                       | <b>32</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio ou perturbação neurológica caracterizada por crises convulsivas recorrentes com atividade neural excessiva, podendo ser breves ou prolongadas. As principais causas dessa condição são lesões cerebrais decorrente de infecções, neurocisticercose, forte pancada na cabeça, abuso de drogas e álcool ou condição congênita. Os primeiros relatos da sua existência datam de 4500 a.C, sob a denominação de "apasmara", que significa distúrbio do intelecto, e seu tratamento era feito com uma mistura de plantas medicinais deixadas ao ar livre por uma noite (MARTINO, 2021).

A atividade neural excessiva gera alterações nas descargas neuronais, abrangendo um ou ambos os hemisférios cerebrais, resultando em crises focais ou difusas e crises generalizada. A manifestação das crises vai depender do estágio evolutivo da condição e do hemisfério afetado, podendo ser classificadas em crises convulsivas, de ausência e alerta (COSTA, 2020).

As crises convulsivas são caracterizadas por contrações musculares involuntárias associadas a salivação intensa, diminuição do fluxo respiratório, mordedura da língua e perda do controle urinário, o que difere consideravelmente das crises de ausência, que se apresentam por um desligamento temporário dos sentidos em um período mínimo de tempo, chegando a ser imperceptível as pessoas próximas. A crise de alerta está associada a movimentos involuntários executados em momentos de picos de adrenalina. O indivíduo por sua vez, não possui controle nenhum sobre quando ou qual tipo de movimento irá acontecer (HOPKER, 2017).

O controle do quadro de crises é feito a partir de tratamento medicamentoso, uma vez que a epilepsia não tem cura. Contudo, o tratamento não é eficaz em aproximadamente 30% dos indivíduos. Além disso, alguns medicamentos apresentam efeitos adversos como lentidão, enjôos, tontura, fala arrastada, sonolência, cansado, etc. Diante disso, outras alternativas são sugeridas para o tratamento do indivíduo, visando uma melhor qualidade de vida (MEDEIROS et al, 2020).

As plantas medicinais são utilizadas desde a antiguidade para o tratamento de patologias. A *Cannabis sativa* (C. sativa) vem sendo explorada como uma alternativa viável para o tratamento de convulsões e doenças degenerativas, apresentando uma melhora significativa no quadro de saúde do paciente. Os

compostos utilizados nos tratamentos são as substâncias extraídas da *C. sativa*, denominados canabinóides (MATOS et al, 2017).

O uso dos canabinóides e seus derivados vêm conquistando importantes espaços nos estudos científicos dos últimos anos. Os canabinóides são compostos extraídos da planta *Cannabis Sativa*, dentre os principais psicoativos dos canabinóides estão os compostos, delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD). O  $\Delta$ 9-THC é o principal canabinóide psicoativo da *Cannabis sativa*, ele é extraído de forma inativa, não apresenta efeitos psicoativos, apesar de ter propriedades neuroprotetoras, o CBD é um composto não psicotrópico, está entre as mais 400 substâncias encontradas na *Cannabis* e representa mais de 40% do extrato da planta (RIBEIRO et al., 2021).

Desta forma, fica claro a importância de se estudar e conhecer mais sobre o assunto em questão.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Evidenciar o potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar a fisiopatologia da epilepsia, características clínicas e tratamento;
- Analisar a eficácia do canabidiol como tratamento alternativo e/ou complementar para a epilepsia;
- Avaliar os principais benefícios trazidos pela terapia complementar da epilepsia com o canabidiol.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Cannabis sativa

A cannabis, conhecida popularmente como maconha, pertence à família Cannabaceae da ordem Rosales. Utilizada desde a antiguidade, seu uso era destinado à fins terapêuticos, religiosos e comerciais, podendo ser subdividida em três variedades: A Cannabis Sativa, Cannabis Indica e Cannabis Ruderalis. Inicialmente, seu uso medicinal era voltado para alívio da dor, tosses e insônia. Porém, com o avanço de pesquisas sobre os demais potenciais terapêuticos, foi observado que a Cannabis também trazia efeitos como alívio de quadros de ansiedade, parkinson, alzheimer e epilepsia. (CAULKINS et al., 2016).

Na botânica, a Cannabis tem sua anatomia caracterizada por um arranjo de folhas e pares superiores com margens serrilhadas. As fêmeas são as responsáveis pela produção de resina rica em substâncias, denominadas cannabinoídes, podendo obter até 400 tipos diferentes. As plantas macho tem a produção de resina mínima, além de possuírem estames de pólen nas suas inflorescências, que são responsáveis pelo processo de fecundação. As fêmeas que são polinizadas apresentam um desvio de energia, modificando seu metabolismo para a produção de resina que posteriormente cessará para que haja a produção de sementes. As fêmeas que não são polinizadas continuam a produção de resina de forma contínua. (SMALL et al., 2017)

##### 3.1.2 *Uso terapêutico dos derivados cannabinóides*

O uso de substâncias provenientes da C.sativa já era comercializado na Alemanha, Estados Unidos e Inglaterra no início do século XX com a função de hipnóticos e sedativos para o tratar as chamadas “desordens mentais”. A utilização do canabidiol (CBD), substância presente nas folhas da C.sativa e responsável por mais de 40% dos efeitos terapêuticos da planta, tornou-se formalmente legalizado para uso medicinal no tratamento de crianças portadoras do autismo e epilepsia em diversos países e mais recentemente no Brasil (SUN, 2018).

A utilização do canabidiol tem sido alvo de diversos estudos laboratoriais nos últimos anos, devido aos benefícios na regulação psicológica e física do paciente.

Estas pesquisas têm constatado que o CBD atua como repositor dos endocanabinoides já encontrados no corpo humano, agindo como regulador das funções internas e externas, responsáveis pela síndrome (SOUZA,2020).

Os canabinoides são distribuídos pelo corpo humano e divididos em duas categorias, sendo estas, endógeno, que significa que é produzido pelo organismo, interagindo com os receptores e com a função de regular manifestações como humor, apetite, dor e sono. E os exógeno, que são adquiridos por meio do canabidiol e atua no corpo provocando modificações físicas e psicológicas (CRIPPA,2016).

O tratamento com o CBD traz resultados significativos comparados a fármacos padrões utilizados para abordagens padrões. O canabidiol é a forma farmacêutica mais aplicada e é feita de forma sublingual. Seus benefícios vão desde uma melhora na comunicação e convívio social à redução de quadros de hiperatividade, agressividade, convulsões, compulsões, além de diminuir comportamentos repetitivos e quadros de ansiedade. Desta maneira o CBD se mostra uma excelente alternativa no tratamento, vindo ser uma opção extremamente eficiente e com inúmeros benefícios (SOUZA, 2020).

### *3.1.3.Métodos extrativos*

O método de extração comumente utilizado para a C.sativa é a evaporação rotativa por via alcoólica. Contudo, este método pode apresentar contaminações com resíduos tóxicos. Por este motivo, a extração a seco é preferível, para evitar o acúmulo de resíduos e um melhor resultado final, sem contaminação. Para a execução dos métodos extrativos é preciso conhecimento dos compostos químicos e estruturais da planta, para que a melhor região seja escolhida para a extração. Na C.sativa, a região de melhor extração são as inflorescências do vegetal fêmea (DAGORT, 2019).

Os compostos apresentam um caráter lipossolúvel e possuem substâncias não voláteis (canabinóides) e terpenofenólicos voláteis. Por este motivo o conhecimento da estrutura e composição química da planta é de extrema importância, para que o melhor método extrativo seja escolhido, não havendo perdas (NETO, 2020).

Na extração a seco, os tricomas (região da inflorescência que possui maior concentração de princípio ativo) são fragilizados através de um método físico, com ausência de solventes. O gelo seco é utilizado como passo primário da extração, ele é o responsável por fragilizar os tricomas, que são separados posteriormente por agitação mecânica (RAMIREZ, 2016).

### **3.2 Epilepsia**

De origem grega, a palavra "epilepsia" significa "tomar posse, atacar". Na antiguidade, era considerada um distúrbio de intelecto denominado "apasmara" que segundo crenças da época, era uma maldição destinada a indivíduos que desapontavam os Deuses. O tratamento era feito com plantas medicinais deixadas ao ar livre por uma noite, para que pudessem absorver a energia os astros e limpar a alma dos que a portavam (MARTINO, 2021).

Com o passar dos séculos, a condição recebeu muitas denominações, sendo associada a possessões demoníacas e bruxarias na idade média, mesmo Hipócrates já tendo descrito em seus estudos que a condição se tratava de doenças relacionadas ao cérebro, e não ao corpo ou a alma (SILVA, 2013).

Na atualidade, a epilepsia é definida como uma manifestação clínica que apresenta um fluxo sináptico desordenado e rítmico de forma recorrente, indo de contrações musculares involuntárias à perda da consciência ou convulsões. Muitas são as causas para o desenvolvimento desse quadro clínico, as principais envolvem pancadas fortes na cabeça, asfixia ou trauma durante o parto, tumores, defeitos congênitos e alguns tipos de infecções como encefalite, meningite e neurocisticercose (MATOS, 2017)

O quadro clínico da epilepsia pode ser classificado em dois eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, estão incluídas as epilepsias generalizadas e focais. No eixo etiológico, as epilepsias idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas. A epilepsia sintomática é considerada adquirida e esta diretamente relacionada a desordens congênitas e alterações cerebrais patológicas, o que difere diretamente da forma idiopática, que é considerada predominantemente genética e não há nenhum tipo de alteração anatômica. Contudo, dentro da classificação idiopática, também podemos encontrar as epilepsias multigênicas, que podem ser desenvolvidas com causa de uma associação mal sucedida de alguns genes

durante a gestação, mas suas bases genéticas ainda não estão bem definidas (OLIVEIRA, 2020)

Na epilepsia focal ou parcial, apenas uma parte do cérebro é afetada e pode ser imperceptível; A focal simples não possui um comprometimento da consciência e o indivíduo percebe algumas alterações corporais no momento da crise; E na parcial complexa, há perda de consciência e há uma crise convulsiva associada a um entorpecimento e confusão. A crise generalizada ocorre com a manifestação de várias crises ao mesmo tempo, relacionando crises tônico-clônicas, mioclônica, crise de ausência e tônica. As crises secundárias do pico das crises generalizadas (HOPKER, 2017).

A criptogênica são caracterizadas pela presença de sintomas convulsivos que apresentam uma ausência de confirmações de lesões na verificação radiográfica, e a sua causa ainda segue em estudo. e a epilepsia provocada, é causada por lesões neuroanatômicas ou neuropatológicas a partir de acidentes ou contaminações com parasitas que se desenvolvem em ambientes cerebrais (LOUREIRO, 2016).

### *3.2.1 Epidemiologia*

A epilepsia é uma doença que aflige pessoas de diversos países, idades, etnias e classes sociais, mas estudos mostram que em países de baixa e média renda apresentam mais casos. De acordo com a OMS, de 4 entre 10 pessoas, em cada mil, apresentam quadros de epilepsia, isto significa que 50 milhões de pessoas no mundo podem apresentar crises epiléticas, sendo elas durante a infância, em crianças menores de 1 ano e após os 50 anos de idade, sendo mais frequente em pessoas acima dos 70 anos. Tal doença possui uma incidência maior em países em desenvolvimento se levado em comparação aos países de primeiro mundo (TAVARES et al., 2022).

Lima (2020), comparou a incidência de casos na Espanha e demais países ocidentais com os países da América Latina e verificou nos países latino-americanos a quantidade de casos é maior, isso pode ocorrer, segundo o autor, pois são regiões endêmicas de neurocisticercose. A cada 50 milhões de pessoas que possuem a epilepsia, 40 milhões estão em países em desenvolvimento (LIMA et al, 2020).



Em números, na maioria dos estudos, os casos de epilepsia oscilaram entre 40 e 70/100.000 na população mundial, se elevando para 122 a 190/100.000 nos países menos desenvolvidos. Durante a primeira infância, a taxa de incidência foi de 144/100.000 no primeiro ano de vida e 58/100.000 entre 1 e 10 anos, com uma incidência de 0,66% aos 10 anos e 0,62% dos pacientes analisados com epilepsia ativa (AABERG et al., 2017).

Nos Estados Unidos, 1 a cada 150 crianças apresentam casos de epilepsia. No Brasil, os mais afetados pela epilepsia são as pessoas vulneráveis economicamente e nas faixas etárias da infância e acima dos 50 anos (LIMA,2020).

O estudo apresentado por Leitão (2020), analisou a incidência dos casos de internação por convulsões entre os anos de 2010 a 2020, sendo a epilepsia como principal motivo, tais casos foram notificados no DATASUS nas regiões brasileiras. Foram constatadas que dos 224,411 casos de epilepsia no Brasil, 15.400 (6,8%) na região Norte, 57.242 (25,5%) no Nordeste, 83.894 (37,3%) no Sudeste, 47.951 (21,3%) na região Sul e 19.924 (8,8%) na região Centro-Oeste (LEITÃO et al, 2020).

Para Leitão é necessário que seja investigado com mais precisão o motivo das regiões Nordeste e Sudeste apresentarem a maior porcentagem de casos, acredita que um dos motivos seja que as regiões sejam mais populosas, mas enfatiza que há necessidade de uma análise sobre as condições socioambientais e dos fatores de risco para epilepsia nessas regiões. Embora a região Sul tenha taxas menores de casos, mas avaliando a densidade demográfica apresenta o maior índice de internação (LEITÃO, 2020).

A autora cita que programas sociais de saúde voltados para tratamento epiléticos são necessários, desde a identificação dos casos aos tratamentos com as medicações. Pois para que a diminuição da doença seja eficaz é necessário que desde a gestação tenha um acompanhamento para que seja eliminado as causas da epilepsia na formação gestacional, condições de vida e saneamento básico para que o indivíduo se desenvolva também é necessário, pois é notório que em lugares mais pobres e com precariedade a incidência de casos é mais elevada.

Um dos motivos pelos quais é importante o diagnóstico precoce da epilepsia é devido a crianças que têm o desenvolvimento da epilepsia logo na infância tendem a ter uma maior dificuldade de aprendizagem e sociabilidade. Além disso, é possível constatar uma relação direta entre a epilepsia e o desenvolvimento de problemas psiquiátricos.O desenvolvimento de patologias psiquiátricas interfere diretamente na

qualidade de vida do sujeito. As crises febris e as convulsões também são sintomas mais comuns (LIMA, 2021).

Segundo dados de 2010 a 2019, apresentados no trabalho de Tavares, (2022) no Brasil, foram registrados 25.393 óbitos, sendo mortes por epilepsia (MPE) 22.805 (89,8%), e por estado de mal epiléptico (EME) 2.588 (10,2%), e desse total 16.320 (64,3%) foram do sexo masculino e 9.073 (35,7%) do sexo feminino e a faixa etária a maior concentração de óbito concentra-se na faixa etária de 40 a 49 anos.

### *3.2.2 Métodos tradicionais de tratamento*

No século passado, o tratamento e controle de quadros epiléticos era feito a partir de uma terapia sedativa, onde primeiramente foram utilizados brometos ( Charles Locock em 1857) e barbitúricos (Hauptmann em 1912), que eram introduzidos como terapia medicamentosa sem avaliações clínicas de eficácia. Os brometos eram os mais utilizados para controlar crises de histeria e agitação, levando o indivíduo a sedação (DUARTE, 2015).

Em 1937, Merrit e Putnam introduziram a fenitoína no tratamento, demonstrando que drogas não sedativas também poderiam ser efetivas no controle das crises. Aos contrários dos brometos e barbitúricos, a fenitoína passou por ensaios pré-clínicos de eficácia, onde as crises convulsivas eram geradas a partir de eletrochoque máximo. Com base nesses estudos, outras drogas também foram testadas, como o valproato (MARTINEZ, 2021).

O primeiro modelo de teste foi desenvolvido com o intuito de aumentar o GABA no cérebro, mas na década de 1980, a partir da compreensão dos mecanismos de epileptogênese, uma base racional de tratamento foi desenvolvida para controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes para que houvessem o mínimo de reações adversas possíveis e o bem estar do indivíduo fosse priorizado (DEVILAT, 2014).

Atualmente, alguns desses medicamentos ainda são utilizados para o tratamento, e os principais são anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Valproato, Lamotrigina, Etossuximida, Lorazepam, Rivotril e Clobazam. Dentre esses, os quatro mais utilizados são o fenobarbital, a fenitoína, a

carbamazepina, valproato e clobazam. O fenobarbital foi um dos primeiros barbitúricos a ser utilizado, seu mecanismo de ação está relacionado a inibição neural a partir do aumento da neurotransmissão gabaérgica. É considerado uma opção eficaz e de baixo custo (AZEVEDO, 2021).

A fenitoína é um fármaco não sedativo que possui ação nos canais de cálcio, interferindo na excitabilidade da membrana. Sendo assim, há um bloqueio da excitação celular, que durante uma crise convulsiva dispara sinais impulsórios frequentemente. Neste caso, quanto maior o número de disparos, maior a ação de bloqueio. Ressaltando que esta ação não interfere de nos disparos de baixa frequência do neurônio em seu estado normal (ALVARADO, 2020). A carbamazepina, assim como a fenitoína interfere nos canais de cálcio. Contudo, sua ação é eletrolítica, interferindo na voltagem da membrana que permite a entrada e saída de cálcio e conseqüentemente, no seu potencial de ação. A Carbamazepina é um dos antconvulsivantes mais utilizados e é derivado dos antidepressivos tricíclicos (PADRE, 2020).

O valproato, que é utilizado desde os primeiros ensaios clínicos desenvolvidos, é caracterizado como um ácido monocarboxílico simples que possui um amplo espectro. Seu mecanismo se dá a partir da desativação do GABA transaminase e a desidrogenase semialdeído succínico, que dois sistemas enzimáticos responsáveis pela inativação do GABA. Seu mecanismo também pode estar relacionado a inibição dos canais de sódio, tendo também ação sobre a permeabilidade da membrana. O clobazam também possui ação de disponibilidade gabaérgica, e tem feito parte de muitos estudos para tratamento de crises epiléticas associados ao canabidiol (CAMPOS, 2022).

Para casos de epilepsia focal sintomática, o tratamento com carbamazepina e oxcarbazepina é considerado mais efetivo. Já para casos de epilepsia idiopática ou generalizada sintomática, o valproato ou divalproato são consideradas a primeira escolha para o tratamento e a lamotrigina a segunda opção. É importante ressaltar que o tratamento geralmente é realizado a partir de associação de alguns medicamentos para que a efetividade seja satisfatória (MAGALHÃES, 2021).

Contudo, o uso desses medicamentos podem trazer alguns efeitos colaterais e reações adversas que afetam diretamente a qualidade de vida e o desenvolvimento do indivíduo, como sonolência, indisposição, enjoos, dores no estômago e fraqueza. Por este motivo, outras alternativas terapêuticas tem sido

estudadas para que o tratamento além de apresentar resultados satisfatórios traga um bem estar ao paciente (SOUZA, 2020).

### **3.3 Canabidiol no tratamento da epilepsia**

Nos tempos atuais, há uma gama de medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico para o tratamento de quadros epiléticos. Contudo, nenhum deles é capaz de curar a doença, e são utilizados como métodos de controle para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida. Porém, 40% dos indivíduos portadores de epilepsia possuem algum tipo de resistência ao tratamento medicamento, o que foi denominado como epilepsia refratária ou fármaco resistente. Além disso, o organismo se adapta a alguns medicamentos a longo prazo, tendo que fazer substituições (MEDEIROS, 2020).

Desta maneira, tornou-se necessário a busca por alternativas terapêuticas que trouxessem uma maior estabilidade ao paciente sem riscos de dependência, intoxicação ou maiores efeitos colaterais. O canabidiol veio como um composto terapêutico relevante devido a sua ação epiletogênica subjacent associada a ação antiinflamatória e neuroprotetora.

O uso de substâncias provenientes da *Cannabis sativa* já era comercializado na Alemanha, Estados Unidos e Inglaterra no início do século XX com a função de hipnóticos e sedativos para o tratar as chamadas “desordens mentais”. A utilização do canabidiol (CBD), tornou-se formalmente legalizado para uso medicinal no tratamento de crianças portadoras de epilepsia, autismo e TDAH em diversos países e mais recentemente no Brasil ( SUN, 2018).

Na atualidade, a utilização do CBD tem sido alvo de diversos estudos laboratoriais devido aos benefícios na regulação psicofisiológica do indivíduo. Estas pesquisas têm constatado que o CBD atua como repositores de endocanabinoides, que são neurotransmissores retrógrados endógenos já encontrados no corpo humano, agindo como regulador das funções internas e externas, responsáveis pela síndrome (SOUZA, 2020).

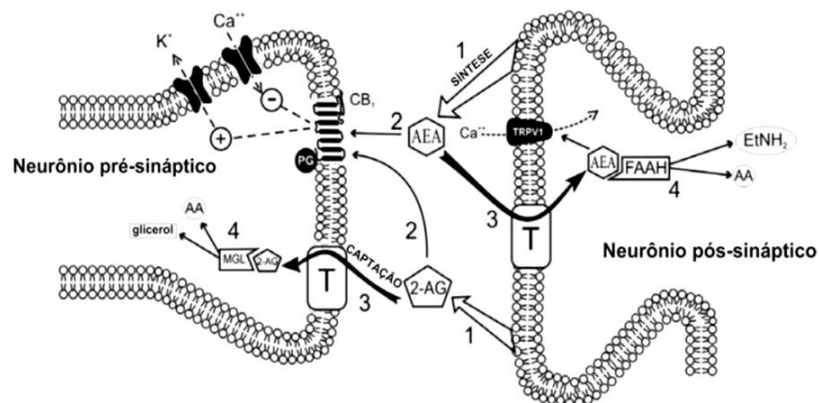
A caracterização fisiopatológica dos portadores de epilepsia pode ser explicado a partir do desequilíbrio entre os mecanismos de excitação e inibição do

Sistema Nervoso Central, levando a uma instabilidade sináptica e excesso de atividade neuronal e hiperestimulação. O CBD vai agir diminuindo a atividade excitatória das células glia, que compõe os neurônios, a partir da ligação com os receptores CB1 e CB2, que agem como antagonistas produzindo uma regulação na excitabilidade. Além disso, a substância regula picos de agressividade, ansiedade, casos de insônia, perda do apetite e do sono (MATOS et al, 2017).

Mecanismos de ação ocorre a partir de uma ativação dos receptores CB1 pela anandamida, que é um neurotransmissor derivado do metabolismo não oxidativo do ácido araquidônico. e pela 2-araquidonoilglicerol (2 AG) no terminal pré sináptico. O receptor CB1 é acoplado a proteína G, que vai modular a permeabilidade da membrana neural permitindo a ação de íons cálcio e potássio e a atividade da adenil ciclase, o que gerar uma diminuição da liberação ou ação dos neurotransmissores, além de estimular a secreção do ácido araquidônico e inibir sua captura (CARVALHO, 2021)

Uma vez que há a liberação dos compostos pela despolarização dos neurônios, por terem uma característica lipofílica, eles tendem a se comportar como outros derivados do ácido araquidônico, como sinais autócrinos e parácrinos agindo no próprio neurônio de origem. Já no hipocampo, a inibição da adenilato ciclase seguida da inibição da proteína quinase depende diretamente de AMPc (3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico), que também pode levar a modulação sináptica. Um exemplo pode ser através de um aumento da fosforilação da tirosina, seguido da ativação das quinases de adesão (PEREIRA et al, 2018).

Figura 2. Mecanismo canabidiol



Fonte: CARDOSO, 2019.

A forma farmacêutica mais aplicada para este tipo de tratamento é o óleo com administração sublingual, permitindo uma ação sistêmica imediata, que leva a redução de uma crise em menos de 30 segundos. Além disso, há uma redução em quadros de hiperatividade e agressividade, além de diminuir comportamentos repetitivos e quadros de ansiedade. Desta maneira o CBD se mostra uma excelente alternativa no tratamento, vindo ser uma opção extremamente eficiente e com inúmeros benefícios (RIBEIRO et al, 2021)

#### 4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizada uma revisão da literatura integrativa, por meio de um estudo retrospectivo. Como primeira etapa, foi feito um levantamento bibliográfico, a fim de se obter todas as referências encontradas sobre a temática desejada. As referências utilizadas foram artigos científicos descritos na base de dados *Scielo*, *National Center of Biotechnology and Informatic* (NCBI), *Elsevier*, com artigos publicados entre os anos de 2016 a 2022. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “epilepsia”, “canabinóides”, “canabidiol”.

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos que abordassem os objetivos específicos do trabalho durante a linha temporal selecionada. Como critérios de exclusão foram desconsiderados artigos, teses e dissertações que não estavam na linha temporal estabelecida. A partir deste levantamento foi realizada a contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa e para a criação dos resultados e discussões. A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto a novembro de 2022.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos sobre sistema endocanabinoide (SEC) estão cada vez mais avançados, trazendo maiores perspectiva sobre o tratamento da epilepsia e outras doenças de comprometimento neurológico. A ativação desse sistema é associada a uma neuroproteção, que reduzirá danos neurais, estresse oxidativo e inflamação, o que conseqüentemente facilita mecanismos de reparo intrínseco. Ou seja, traz benefícios não só neurológicos, como fisiológicos. Os receptor CB1 são os mais abundante, tanto em neurônios quanto em células glia, e eles são acoplados a proteína G. Esse receptor tem funções fundamentais que estão associados a cognição, memória, equilíbrio emocional e melhoria no controle motor (NOCETTI, 2020).

O acoplamento a proteína G, leva ao isolamento e caracterização de ligantes endógenos para esta proteína, e os endocanabinóides são produzidos por respostas ao estresse celular com o objetivo de restabelecer a homeostase em células pós – sinápticas, ligando receptores canabinóides, pré- sinápticos por um mecanismo retrógrado servindo de neurotransmissor sináptico (CARLINI et al., 2015; BOGGS et al., 2017).

Sendo assim, foi realizado um levantamento bibliográfico a partir do cruzamento dos descritos: " 'epilepsia', 'canabinóides' e 'canabidiol' " para avaliar o potencial terapêutico do canabidiol em indivíduos portadores de epilepsia. Sendo assim, foram selecionados 10 artigos, onde foram avaliadas concentrações e doses, efeitos colaterais, interação medicamentosa e eficiência do canabidiol em indivíduos diagnósticos com epilepsia (tabela 1).

**Tabela 1.** Artigos selecionados para o embasamento dos resultados e discussões.

| AUTOR / ANO   | DOSE DE CBD  | TIPO DE ESTUDO                | OBJETIVO  | RESULTADO   |
|---------------|--------------|-------------------------------|---|---|
| MENACHEM 2020 | 20 mg/kg/dia | Ensaio randomizado de fase II | Este estudo avaliou o efeito do canabidiol na farmacocinética em estado de equilíbrio do estiripentol ou valproato em pacientes com epilepsia e a segurança e tolerabilidade do canabidiol. | O canabidiol concomitante levou a um pequeno aumento na exposição ao estiripentol (aumento de 17% na concentração plasmática máxima observada [C max ]; aumento de 30% na área sob a curva concentração-tempo ao longo do intervalo de dosagem [AUC tau]). O canabidiol concomitante também teve pouco efeito na exposição ao |



|                           |   |  |  |   |
|---------------------------|---|--|--|---|
|                           |   |  |  | valproato (diminuição de 13% na C <sub>max</sub> ; diminuição de 17% na AUC tau ) ou seu metabólito, ácido 2-propil-4-pentenóico (4-eno-VPA) (diminuição de 23% na C <sub>max</sub> ; diminuição de 30% na AUC tau). Todas as alterações na exposição são expressas como a média geométrica de dose normalizada (CV%) do dia 26 para o dia 1. O EA mais comum foi diarreia; a maioria dos EAs foram leves.  |
| VANLANDIN<br>GHAM<br>2020 | 20<br>mg/kg/dia                             | Estudo de fase 2, duplo-cego, controlado por placebo | Investigar os efeitos do canabidiol (CBD; dose de manutenção de 21 dias) na farmacocinética (PK) do clobazam (CLB) e monitoramos a segurança do CBD (ou placebo) mais CLB em 20 pacientes com epilepsia não controlada em doses estáveis de CLB. | Não houve evidência de interação medicamentosa (DDI) entre CBD e CLB: razão geométrica média (GMR) do dia 33:dia 1 CLB foi 1,0 (IC 90%, 0,8-1,2) para C <sub>max</sub> e 1,1 (IC 90%,0,9-1,2) para AUC tau. Houve um DDI significativo entre CBD e N-CLB: o GMR do dia 33:dia 1 N-CLB foi de 2,2 (90% CI, 1,4-3,5) para C <sub>max</sub> e 2,6 (90% CI, 2,0-3,6) para AUC tau. O placebo não teve efeito sobre CLB ou N-CLB; O CBD não teve efeito sobre o levetiracetam. Os dados foram insuficientes sobre DDIs com outras drogas antiepilépticas. O perfil de segurança do CBD (20 mg/kg/dia) com CLB foi aceitável; todos, exceto 1, eventos adversos (EAs) foram leves ou moderados. Um EA grave (conjunto de convulsões) levou à descontinuação do CBD. |
| LATTANZI<br>2020          | 2-25<br>mg/kg/dia<br><br>13-25<br>mg/kg/dia | Revisão sistemática e meta-análise                   | Avaliar o impacto potencial do uso concomitante de clobazam (CLB) na eficácia do tratamento com canabidiol (CBD) em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut usando técnicas meta-analíticas.                               | Quatro ensaios foram incluídos e inscreveram 714 participantes, 429 para o grupo de adição de CBD e 285 para o grupo de adição de placebo. Entre os pacientes tratados com CBD, 240 (55,9%) estavam tomando CLB concomitante (CLB-On) e 189 (44,1%) não estavam tomando CLB concomitante (CLB-Off); em pacientes tratados com placebo, 158 (55,4%) foram CLB-On e 127 (44,6%) CLB-Off. As porcentagens de pacientes que tiveram pelo menos 50% de redução na frequência de convulsões durante o período de tratamento   |

|                |                   |  |   |  |
|----------------|-------------------|--|---|--|
|                |                   |  |   | foram 29,1% no braço CBD e 15,7% no grupo placebo entre os pacientes CLB-Off (RR = 1,80, IC 95% = 1,12-2,90, $P = 0,015$ ). Entre os pacientes CBL-On, a redução $\geq 50\%$ na frequência de convulsões foi encontrada em 52,9% e 27,8% nos grupos CBD e placebo, respectivamente (RR = 1,85, IC 95% = 1,40-2,44, $P < 0,001$ ).  |
| BIALER<br>2020 | 2-50<br>mg/kg/dia | Meta-análise<br>de ensaios<br>clínicos<br>randomizados | Avaliar a terapia adjuvante com canabidiol (CBD) no controle de convulsões em pacientes com síndrome de Dravet (SD) e síndrome de Lennox-Gastaut (LGS). | A avaliação dos resultados de ensaios individuais mostrou claramente que a melhora no controle de convulsões em relação ao placebo foi maior quando o CBD foi adicionado ao CLB do que quando foi adicionado a outros medicamentos. No entanto, o controle de convulsões também foi melhorado em pacientes sem CLB e, apesar do pequeno tamanho da amostra, a diferença em relação ao placebo foi estatisticamente significativa para a dose de 10 mg/kg/d em um dos dois ensaios de LGS. Evidências mais fortes de um efeito anticonvulsivante do CBD independente de uma interação com CLB emergem de meta-análises de resultados de convulsões na população agrupada de pacientes com LGS e DS que não recebem medicação CLB. Embora esses resultados precisem ser interpretados levando em conta as limitações metodológicas, eles fornecem a melhor evidência clínica até o momento de que o CBD exerce efeitos terapêuticos em pacientes com epilepsia que são independentes de sua interação com CLB. Maiores efeitos anticonvulsivantes e maior carga de efeitos adversos são observados quando o CBD é combinado com CLB. |

|                                 |                       |  |   |  |
|---------------------------------|-----------------------|--|---|--|
| DEVINSKY<br>2020                | 10 ou 20<br>mg/kg/dia | meta-análise<br>de quatro<br>ensaios<br>clínicos<br>randomizados | Avaliar a eficácia do canabidiol (CBD) com e sem clobazam concomitante (CLB) para casos de epilepsia em análises estratificadas de quatro grandes ensaios clínicos randomizados, dois na síndrome de Lennox-Gastaut e dois na síndrome de Dravet. | A meta-análise favoreceu CBD versus placebo, independentemente do uso de CLB. A razão de tratamento (IC 95%) de CBD sobre placebo para a redução média na frequência de convulsões foi de 0,59 (0,52, 0,68; $P < 0,0001$ ) com CLB e 0,85 (0,73, 0,98; $P = 0,0226$ ) sem CLB, e o A razão de chances da taxa de resposta de 50% (IC 95%) foi de 2,51 (1,69, 3,71; $P < 0,0001$ ) com CLB e 2,40 (1,38, 4,16; $P = 0,0020$ ) sem CLB. Eventos adversos (EAs) relacionados a sonolência, erupção cutânea, pneumonia ou agressão foram mais comuns em pacientes com CLB concomitante. Houve uma relação significativa de exposição/resposta para o CBD e seu metabólito ativo. |
| Areias et al<br>2019            | 25<br>mg / kg / dia   | Estudo<br>prospectivo<br>aberto                                  | Avaliar a eficácia do canbidiol em crianças com epilepsia refratária.   | Durante um período de 4 anos, o canabidiol foi eficaz em 26,9% das crianças com epilepsia refratária. Foi bem tolerado em cerca de 20% dos pacientes, mas 80,8% tiveram eventos adversos, incluindo 23,1% com eventos adversos graves  |
| Chen KA et<br>al 2018           | 25<br>mg / kg / dia   | Estudo de<br>coorte<br>prospectivo e<br>aberto                   | Avaliar a tolerabilidade e segurança do canabidiol no tratamento da epilepsia resistente a medicamentos em crianças e descrever os eventos adversos associados a esse tratamento.   | Trinta e nove pacientes relataram pelo menos um evento adverso; muitos foram considerados não relacionados ao tratamento com canabidiol. O evento adverso mais frequente relacionado ao tratamento foi sonolência (15 participantes), que se resolveu espontaneamente em dez pacientes. Os cuidadores de 12 crianças sentiram que a saúde geral de seus filhos havia melhorado muito ou muito; os médicos avaliaram sete crianças como sendo muito ou muito melhoradas   |
| Hausman-<br>Kedem et al<br>2018 | 11,4<br>mg / kg / d   | Estudo<br>observacional<br>e longitudinal                        | Avaliar a eficácia da cannabis medicinal para o tratamento da epilepsia refratária.   | Vinte e seis pacientes (56%) tiveram redução de $\leq 50\%$ na frequência média mensal das crises. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta entre várias etiologias de epilepsia e   |

|                     |                    |                                    |   |   |
|---------------------|--------------------|------------------------------------|---|---|
|                     |                    |                                    |   | cannabis estirpe utilizada. A idade mais jovem no início do tratamento (<10 anos) e maior dose de CBD (> 11 mg / kg / dia) foram associadas a uma melhor resposta ao tratamento                         |
| Neubauer et al 2018 | 8 mg / kg / dia    | Estudo Retrospectivo               | avaliar a eficácia da terapia complementar com CBD para o tratamento de epilepsias refratárias da infância.   | Trinta e dois (48,5%) pacientes tiveram uma melhora de mais de 50% em relação à carga de convulsões, 14 dos quais (21,2%) ficaram livres de crises  |
| Tzadok et al. 2016  | 1 a 20 mg / kg / d | Estudo multicêntrico retrospectivo | Descrever a experiência de cinco clínicas de epilepsia pediátrica israelenses que tratam crianças e adolescentes diagnosticados com epilepsia intratável com um regime de óleo de cannabis medicinal. | (66/74, 89%) relatou redução na frequência de crises 13 (18%) relataram redução de 75% a 100% 25 (34%) relataram redução de 50% a 75% 9 (12%) relataram 25% Redução de 50% e 19 (26%) relataram redução |

Fonte: Autores, 2022.

O sistema endocanabinóide tem papel importante em vários processos fisiológicos entre os quais temos a regulação metabólica, regulação do apetite, sistema de recompensa, dor, movimento, humor, crescimento ósseo e função imunológica. Menachem (2020), a partir de um estudo randomizado, avaliou a eficácia do canabidiol como tratamento complementar para epilepsia. Neste estudo, o autor avaliou as vantagens e desvantagens do uso do canabidiol junto a dois medicamentos, Valproato e estiripentol, utilizados para controle de crises epiléticas e controle de convulsões.

O autor observou que o uso do canabidiol aumentou a disponibilidade dos medicamentos. No estiripentol houve um aumento de 30% na AUC<sub>tau</sub> (área sob a curva da concentração plasmática para um intervalo de dose) e um aumento de 17% na C<sub>max</sub>. Esse aumento pode ser explicado pela ação inibitória do canabidiol no CYP2C19 e em algumas isoformas de UGT em microsomas hepáticos humanos, o que pode aumentar a exposição. A associação com o Valproato não apresentou alterações significativas de exposição e nem uma boa interação com o receptor 4- $\alpha$ -VPA. Um teste in-vitro também foi realizado e não houve alterações relevantes nos parâmetros, o que sugere que a combinação não aumentará a fração livre do medicamento no plasma humano. A falta de resultados pode indicar a falta de interação farmacocinética do Valproato com o canabidiol.

Sendo assim, o autor chegou analisou que a coadministração do canabidiol e seu perfil de exposição pode variar a depender do medicamento utilizado, e o paciente deve ser acompanhado para evitar alguns efeitos adversos como confusão e sonolência. Menachem (2020) também afirma que o canabidiol é um medicamento seguro na concentração de 20 mg/kg/dia usado de forma individual, e pode melhorar significativamente crises epiléticas com vários episódios convulsivos em apenas alguns segundos. Ademais, o autor demonstra que essa ação individual também pode ser neuroprotetora, evitando danos cerebrais após as crises.

Vanlandingham (2020) concordou diretamente com Menachem (2020) sobre os efeitos neuroprotetores do canabidiol. Além disso, ao autor reafirmou que a dose de 20 mg/kg/dia é a mais segura para o tratamento, pois se apresenta eficaz e com mínimas chances de efeitos adversos. Vanlandingham também analisou o canabidiol em coadministração com o medicamento Clobazam, onde foi observado um aumento de 2,2 do  $C_{max}$  e um aumento de 2,6 vezes de  $AUC_{tau}$ . Esta ação pode ser explicada pelo mesmo mecanismo levantado por Menachem, a inibição do CYP2C19. Além disso, o autor percebeu após análise que o Clobazam aumenta a exposição do metabolito ativo do canabidiol (7-OH-CBD), sendo classificado como uma interação bidirecional, tornando o efeito mais potente e eficaz, sendo preferível o uso da combinação do que do canabidiol sozinho.

Lattanzi (2020) também realizou um estudo de avaliação de coadministração com Clobazam, e ao contrário do que foi levantado por Vanlandingham (2020), o autor afirma que o canabidiol sozinho apresenta efeitos melhores, mais significativos e com menos reações adversas. Lattanzi afirmou 50% dos indivíduos apresentaram uma redução considerável dos quadros epiléticos após o início do tratamento em comparação aos indivíduos que estavam tomando o placebo. 29,1% dos indivíduos que estavam tomando apenas o canabidiol, apresentaram melhoras consideráveis com mínimas reações adversas e 12,3% dos indivíduos tratados com a coadministração apresentaram melhora no quadro, contudo, sentiram enjoos e um pouco de confusão.

Já Bialer (2020) concorda diretamente com Vanlandingham (2020), afirmando que em sua pesquisa, foi observado uma melhora significativa no controle de convulsão a partir da associação do canabidiol com o Clobazam. Contudo, o autor também afirma que a eficácia do canabidiol sem a associação é inquestionável, mas, discordando dos autores anteriores, Bialer afirma que a melhor dose para o

tratamento individual é de 10 mg/kg/d. o CBD exerce efeitos terapêuticos em pacientes com epilepsia que são independentes de sua associação com Clobazam. Porém, maiores efeitos anticonvulsivantes e maior carga de efeitos adversos são observados quando o CBD é combinado com Clobazam.

O mesmo já havia sido defendido por Chen (2018), que afirmou em seu estudo que o canabidiol trouxe melhoras significativas nos quadros convulsivos de crianças com epilepsia. O autor ressaltou que durante os estudos, as crianças apresentaram pelo menos um sintoma de reação adversa, mas que nenhum foi associado ao canabidiol e foram de curta duração. E assim como Vanlandingham (2020) afirmou, Chen observou que a associação do canabidiol com o Clobazam apresenta uma resposta potencializada.

Devinsky (2020) fez uma análise do efeito do canabidiol sem o uso do Clobazam. O estudo com feito de forma comparativa entre o fármaco e um placebo. O autor concluiu que o efeito do canabidiol sozinho é inferior ao associado ao Clobazam, assim como foi afirmado por Vanlandingham (2020) e Bialer (2020)

Areias (2019) realizou um estudo com crianças que apresentavam epilepsias genéticas com crises diárias e todas eram refratárias a drogas antiepiléticas e realizavam o tratamento com a associação de medicamentos anticonvulsivantes. As crianças se queixavam de náuseas, dores de cabeça, problemas motores, cansaço e dores estomacais. O teste foi realizado com terapia complementar do canabidiol com os medicamentos utilizados para o tratamento.

Ao associar o canabidiol ao valproato, o autor observou que as crianças tiveram um aumento nas taxas de AST e ALT, e com o passar do tempo, a coadministração foi suspensa em alguns dos indivíduos, por apresentarem perda de peso e não terem respostas significativas de melhoras do quadro epilético. Areias então observou que o canabidiol sozinho apresenta resultados melhores do que associados ao valproato, e ressaltou que 26,9% das crianças tiveram uma melhora significativa das crises sem apresentarem efeitos adversos preocupantes ou que fossem interferir na qualidade de vida.

Hausman-Kedem (2018) e Neubauer (2018) realizaram um estudo sobre o tratamento de quadros epiléticos em crianças com epilepsia refratária. Ambos os autores observaram uma melhora considerável após o início do tratamento com o canabidiol. Foi observado que o canabidiol não apresentou efeitos adversos e Hausman-Kedem afirmou que a dose que apresentou melhor resposta terapêutica foi a de

11 mg/kg/dia. Tzadok (2016) também avaliou crianças e adolescentes com epilepsia intratáveis, e com o uso do canabidiol foi observado pelo autor que as crises diminuíram consideravelmente.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A epilepsia é um transtorno neurocognitivo que gera alterações nas descargas neurais do indivíduo, levando a crises convulsivas. O uso do canabidiol para o tratamento complementar das crises convulsivas é relevante e eficaz, principalmente em coadministração com outros medicamentos, apresentando uma redução significativa dos quadros e uma melhor qualidade de vida para o portador.

Ademais, o uso do canabidiol pode auxiliar na neuroproteção, diminuindo as chances de danos neurais, levando a uma melhora cognitiva e preservação da saúde das células gliais e funcionalidade sináptica. Com isso, o tratamento complementar traz uma nova opção de tratamento mais segura e com resultados significativos.



## REFERÊNCIAS

AABERG, K. M. et al. **Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study**. Pediatrics, [S. l.], v. 139, n. 5, p.20163908-20163908, abr. 2017.

ALVARADO, Ángel T. et al. **Estudio del índice nivel/dosis de la fenitoína en pacientes epilépticos voluntarios de Mérida**. Revista Médica Clínica Las Condes, v. 31, n. 2, p. 197-203, 2020.

AREIAS TT, RAHDARI S, OLDHAM MS, CAMINHA NE, TILTON N, CILIO MR. **Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US**. CNS Drugs. 2019;33(1):47-60.

AZEVEDO, Nathalia Marins. **A adesão ao tratamento em pacientes com Epilepsia**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.2021.

BIALER, Meir; PERUCCA, Emílio. **O canabidiol tem atividade anticonvulsivante independente de suas interações com o clobazam? Uma avaliação das evidências de ensaios clínicos randomizados**. Epilepsia , v. 61, n. 6, pág. 1082-1089, 2020.

CAMPOS, Daniel Caires; CAMPOS, Giovanna Caires; CAMPOS, Rodrigo Caires. **Abordagem terapêutica de gestantes com Epilepsia: o que tem sido feito**: Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 5, p. 18087-18091, 2022.

CARVALHO, Lucas Azevedo Nogueira et al. **Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil**. v. 7, n. 6, p. 63347-63361, 2021.

CAULKINS, JONATHAN P.; KILMER, BEAU; KLEIMAN, MARK A. R..**Marijuana legalization: what everyone needs to know**. 2. ed. 2016. 277 p.

CHEN, KA, FARRAR M, CARDAMONE M, GILL D, SMITH R, COWELL CT, et al. **Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: the New South**

**Wales experience.** Med. J. Aust. 2018;209(5):217-221

COSTA, Lílian Lúcia; BRANDÃO, Eralyne Camapum; SEGUNDO, Luiz Márcio de Brito Marinho. **Atualização em epilepsia: revisão de literatura.** Revista de Medicina, v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020.

DAGORT, Angelica. **O posicionamento do judiciário frente à legalização do cultivo da Cannabis para extração medicamentosa e o primeiro caso deferido no Rio Grande do Sul.** 2019.

DEVILAT, Marcelo. **Historia de la Epilepsia.** Revista Chilena de Epilepsia Año, v. 14, n. 2, 2014.

DEVINSKY, Orrin et al. **Eficácia do canabidiol independente do clobazam: meta-análise de quatro ensaios clínicos randomizados.** Acta Neurologica Scandinavica , v. 142, n. 6, pág. 531-540, 2020.

DUARTE, Ana Silvia; CAMPBELL-ARAUJO, Oscar A. **La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia.** Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora, v. 32, n. 2, p. 87-101, 2015.

HAUSMAN-KEDEM M, MUENASCU S, KRAMER U. **Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - Anobservational, longitudinal study.** Brain Dev. 2018;40(7):544-551

HOPKER, Christiane del Claro et al. **A pessoa com epilepsia: percepções acerca da doença e implicações na qualidade de vida.** In: CoDAS. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2017.

LATTANZI, Simona et al. **Eficácia do canabidiol e status do clobazam: uma revisão sistemática e metanálise.** Epilepsia , v. 61, n. 6, pág. 1090-1098, 2020.

LEITÃO, A.M.M.; GUSMAÃO, I.N.B.; CAVALCANTE, J.T.N.M.; ANDRADE, L.M.N.; CAVALCANTE, M.I.A.; CARVALHO, M.C.F.; MORAIS, A.P.N.N.; PIPKIN, L.F.

**Análise do número de internações por epilepsia na população pediátrica por região do Brasil nos últimos 10 anos.** Ciências Biológicas e da Saúde: Pesquisas Básicas e Aplicadas, p.12-18, 2020.

LIMA, L.S.; FILHO, F.J.F.; MEDEIROS, M. O.; NUNES, G.O.; FARIAS, M.C.A.D. **Epidemiologia da epilepsia: distribuição brasileira e global.** Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências, Icó-Ceará, v.3, n.2, p. 1368 – 1377 Maio-Ago. 2020.

LIMA, L.S.; FILHO, F.J.F.; MEDEIROS, M. O.; FARIAS, M.C.A.D. **Particularidades da epilepsia em crianças.** Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências, Icó-Ceará, v.4 | n.3, p. 389 – 398, Set-Dez, 2021.

LOUREIRO, Carlos Vilardebó; FILIPE, Bárbara Lopes Vieira. **Tratamento por acupuntura da epilepsia criptogénica e refractária.** Revista da UI\_IPSantarém- Unidade de Investigação do Instituto Politécnico de Santarém, p. 8-8, 2016.

MAGALHÃES, Isabella Fernandino; VEIGA, Luisa Alves; CUNHA, Rodrigo Gontijo. **O uso do canabidiol no tratamento de epilepsia refratária: revisão de literatura.** NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências, v. 11, n. 22, 2021.

MARTÍNEZ, Oscar et al. **Historia de la Epilepsia I. Desde la Antigüedad a la Edad Media.** Revista Fronteras en Medicina, v. 16, n. 3, p. 214-29, 2021.

MARTINO, Gabriel; MARTINO, Raul. **Manual de epilepsia.** Nobuko, 2021.

MATOS, Rafaella LA et al. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.** Revista Virtual de Química, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MEDEIROS, Franciele Castilhos et al. **Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020.

MENACHEM E, GUNNING B, ARENAS CABRERA CM, VANLANDINGHAM K, CROCKETT J, CRITCHLEY D, WRAY L, TAYO B, MORRISON G, TOLEDO M. **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. 2020 Jun;34(6):661-672. doi: 10.1007/s40263-020-00726-4. PMID: 32350749; PMCID: PMC7275018. : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350749/>

NOCETTI, C. T., RIBEIRO, T. G. L. **Uso de canabinoides como adjuvante no tratamento da Doença de Alzheimer.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR (ISSN online: 2317-4404). v 32, n. 3, p.104-111, nov. 2020. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acesso em: 16 out 2022.

NETO, BRS. **Inovação tecnológica e o domínio das técnicas de investigação na medicina.** 4. ed. [S. I.]: Atena Editora, 2020. 28 p.

NEUBAUER D, BENEDIK MP, OSREDKAR D. **Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia.** Epilepsy and Behavior. 2018;81:79-85

OLIVEIRA, Lílian Lúcia; BRANDÃO, Eralayne Camapum; SEGUNDO, Luiz Márcio de Brito Marinho. **Atualização em epilepsia: revisão de literatura.** Revista de Medicina, v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020.

PEDRE, Lourdes del Carmen Lorigados et al. **Toxicidade hepática e hematológica da carbamazepina na epilepsia resistente a drogas e sua relação com variáveis clínicas.** Panorama. Cuba e Saúde , v. 16, não. 1 p. 41-49, 2020.

PEREIRA, Fernanda et al. **Efeitos do canabidiol na frequência das crises epiléticas: uma revisão sistemática.** Revista brasileira de neurologia e psiquiatria, v. 22, n. 1, 2018.

RAMIREZ, MR. **Potential Health Benefits of Cannabis Extracts: A Review.** International Journal of Chemical and Biomedical Science, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2016.

SILVA, Cléber Ribeiro Álvares; CARDOSO, Ingrid Sheila Zavaleta Obregon; MACHADO, Natalie Rodrigues. **Considerações sobre epilepsia**. Boletim Científico de Pediatria-Vol, v. 2, n. 3, 2013.

SMALL, ERNEST; MARCUS DAVID. Hemp: **A New Crop with New Uses for North America**. In: J. Janick and A. Whipkey (eds.), **Trends in new crops and new uses**. Alexandria/VA: ASHS Press, p. 284–326, 2002.

SOUZA BC, CASAGRANDE AB, FUMAGALLI HF. **Efetividade do uso do Canabidiol no tratamentos de comorbidades relacionadas ao transtorno do espectro autista**. Brazilian Journal of Development, 2020;6(10):74803-74806.

SUN JM, KURTZBERG J. **Cell therapy for diverse central nervous system disorders: Inherited metabolic diseases and autism**. Pediatr Res. 2018;83(1-2):364-71

TAVARES, L. J. R. dos S.; DUARTE, F. G. da S.; MARTINS, R. S. .; FERREIRA, E. de N. M. .; CABRAL, I. F. **Mortality from epilepsy and status epilepticus in Brazil: analysis of the epidemiological profile**. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 14, p. e50111435922, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i14.35922. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35922>. Acesso em: 6 nov. 2022.

TZADOK M, ULIEL-SIBONI S, LINDER I, KRAMER U, EPSTEIN O, MENASCU S, et al. **CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience**. Seizure: European Journal of Epilepsy. 2016; 35: 41-44

VANLANDIN GHAM, Kevan E. et al. **Um estudo de fase 2, duplo-cego, controlado por placebo para investigar potenciais interações medicamentosas entre canabidiol e clobazam**. The Journal of Clinical Pharmacology , v. 60, n. 10, pág. 1304-1313, 2020.