

Desafios e avanços do uso do canabidiol no tratamento de pacientes portadores de epilepsia refratária: Uma revisão integrativa

Challenges and advances in the use of cannabidiol in the treatment of patients with refractory epilepsy: An integrative review

Retos y avances en el uso de cannabidiol en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria: Una revisión integrativa

Recebido: 31/08/2023 | Revisado: 09/09/2023 | Aceitado: 10/09/2023 | Publicado: 12/09/2023

Flávia Daniele de Oliveira Ervilha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9371-928X>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: flaviaolervilha@gmail.com

Halley Ferraro Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-7395>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: halleyoliveira62@gmail.com

Resumo

Introdução: A epilepsia é uma síndrome neurológica caracterizada por duas ou mais crises epilépticas espontâneas, causadas pelo excesso de descargas neuronais devido a diversas etiologias. Atualmente, há inúmeros fármacos disponíveis para o seu controle. Entretanto, uma parcela da população é farmacorresistente, isto é, ocorrem crises mesmo com o uso apropriado dos antiepilépticos. Ensaios clínicos desde 1980 evidenciam as propriedades anticonvulsivantes e neuroprotetoras do canabidiol - componente não psicoativo da Cannabis Sativa -. Não obstante, não há uma quantidade satisfatória de pesquisas que estabeleçam de maneira fidedigna os efeitos adversos do CBD. **Objetivos:** Agregar conhecimento, mediante análise de estudos sobre o que concerne ao manejo terapêutico do canabidiol na epilepsia refratária. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. A pesquisa foi realizada em julho de 2023, sendo baseada na estratégia PICO. Utilizando os descritores “canabidiol e epilepsia refratária”, “desafios do canabidiol epilepsia refratária”, “canabidiol e epilepsia”. Como critérios de inclusão, estão os artigos nos últimos dez anos em qualquer idioma. **Resultados:** Foram encontrados 1.293 resultados, na base de dados do PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e no Google Acadêmico, após as etapas de análise e exclusão, 12 estudos atenderam os critérios de avaliação de texto na íntegra e elegibilidade. **Conclusão:** Diante destes resultados, há necessidade de estudos que corroborem com a eficácia e segurança do canabidiol na epilepsia refratária, a fim de cessar as limitações do tratamento e sanar os desafios em relação a sua aprovação e uso.

Palavras-chave: Epilepsia refratária; CBD; Canabidiol.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a neurological syndrome characterized by two or more spontaneous epileptic seizures, caused by excessive neuronal discharges due to different etiologies. Currently, there are numerous drugs available to control it. However, a portion of the population is drug resistant, that is, seizures occur even with appropriate use of antiepileptic drugs. Clinical trials since 1980 have demonstrated the anticonvulsant and neuroprotective properties of cannabidiol - the non-psychoactive component of Cannabis Sativa -. However, there is not a satisfactory amount of research that reliably establishes the adverse effects of CBD. **Objectives:** To add knowledge, through analysis of studies regarding the therapeutic management of cannabidiol in refractory epilepsy. **Methodology:** This is an integrative literature review. The research was carried out in July 2023, based on the PICO strategy. Using the descriptors “cannabidiol and refractory epilepsy”, “challenges of cannabidiol refractory epilepsy”, “cannabidiol and epilepsy”. As inclusion criteria, there are articles from the last ten years in any language. **Results:** 1,293 results were found in the PubMed, Virtual Health Library and Google Scholar databases. After the analysis and exclusion stages, 12 studies met the full text evaluation and eligibility criteria. **Conclusion:** Given these results, there is a need for studies that corroborate the efficacy and safety of cannabidiol in refractory epilepsy, in order to eliminate the limitations of the treatment and resolve the challenges in relation to its approval and use.

Keywords: Refractory epilepsy; CBD; Cannabidiol.

Resumen

Introducción: La epilepsia es un síndrome neurológico caracterizado por dos o más crisis epilépticas espontáneas, provocadas por descargas neuronales excesivas por diversas etiologías. Actualmente, existen numerosos fármacos disponibles para su control. Sin embargo, una parte de la población es resistente a los medicamentos, es decir, las convulsiones ocurren incluso con el uso adecuado de medicamentos antiepilépticos. Los ensayos clínicos desde 1980 han demostrado las propiedades anticonvulsivantes y neuroprotectoras del cannabidiol -el componente no psicoactivo del Cannabis Sativa-. Sin embargo, no existe una cantidad satisfactoria de investigaciones que establezcan de manera confiable los efectos adversos del CBD. **Objetivos:** Sumar conocimientos, a través del análisis de estudios sobre el manejo terapéutico del cannabidiol en la epilepsia refractaria. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora de la literatura. La encuesta se realizó en julio de 2023, con base en la estrategia PICO. Utilizando los descriptores “cannabidiol y epilepsia refractaria”, “desafíos de la epilepsia refractaria a cannabidiol”, “cannabidiol y epilepsia”. Como criterios de inclusión se tienen artículos de los últimos diez años en cualquier idioma. **Resultados:** Se encontraron 1,293 resultados en la base de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud y Google Scholar, luego de las etapas de análisis y exclusión, 12 estudios cumplieron con los criterios de evaluación y elegibilidad de texto completo. **Conclusión:** Ante estos resultados, existe la necesidad de estudios que corroboren la eficacia y seguridad del cannabidiol en la epilepsia refractaria, con el fin de eliminar las limitaciones del tratamiento y resolver los desafíos en relación a su aprobación y uso.

Palavras clave: Epilepsia refractaria; CDB; Cannabidiol.

1. Introdução

A epilepsia é uma síndrome neurológica crônica complexa, caracterizada por pelo menos 2 crises epilépticas espontâneas. A crise se dá pela descarga anormal e excessiva de um conjunto de neurônios e pode possuir diversas causas. De acordo com a classificação da 2017 da ILAE (International League Against Epilepsy), a etiologia está dividida em seis categorias: Estrutural, Genética, Infecciosa, Metabólica, Imune e Desconhecida, fazendo parte do grupo de distúrbios neurológicos mais prevalentes na atualidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 1% da população mundial é acometida, acarretando em um impacto significativo na qualidade de vida de muitos, visto isso, torna-se claro a importância de se ter um manejo terapêutico efetivo.

Atualmente, existem inúmeros fármacos disponíveis para o controle das crises. Entretanto, há uma parcela da população farmacorresistente, isto é, quando ocorre uma falha no controle das crises após o uso apropriado de pelo menos dois medicamentos. Segundo a ILAE, ~ Falha de dois fármacos anticrise, escolhidos apropriadamente e tolerados, usados em monoterapia ou em combinação, não controlando as crises. ~, sendo estes diagnosticados com epilepsia refratária. (Brodie, 2011).

A *Cannabis sativa*, uma das primeiras plantas da humanidade a serem utilizadas como terapia alternativa as medicações tradicionais, entrou na lista das Denominações Comuns Brasileiras da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), como planta com potencial medicinal. Contendo mais de 500 metabólitos secundários apresentando efeitos terapêuticos relevantes, 100 são fitocanabinoides, sendo os principais o delta-9-tetra-hidrocanabidiol - THC - e o canabidiol - CBD - (Barroso, Júnior & Neto, 2023).

O Canabidiol além de possuir efeitos antidepressivos, antipsicóticos, neuroprotetores e anticonvulsivantes, diverge do THC por não possuir atividade psicoativa, sendo assim, pesquisas já evidenciaram a eficácia e segurança do canabidiol no tratamento de epilepsia refratária, mas há a necessidade do aprofundamento em ensaios clínicos e estudos sobre os efeitos adversos para o avanço científico dessas pesquisas. Sabe-se hoje que os efeitos adversos observados são dose-dependentes, sendo o mais comum a sonolência. Estudos clínicos controlados multicêntricos, randomizados mostraram que o CBD, é capaz de promover redução na frequência de crises espontâneas em até 50% dos pacientes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais (Devinsky et al, 2016). Faz-se necessário reiterar que, a terapêutica com o CBD tem potencial anticrise quando utilizado como adjuvante ao tratamento convencional. No entanto, estudos mais avançados afirmam que o canabidiol tem potencial de interação medicamentosa com outros fármacos. O CBD inibe a enzima CYP2C19, responsável por metabolizar o

N-desmetilclobazam, metabólico ativo do clobazam, aumentando assim sua concentração plasmática (Crippa et al, 2023). Acarretando conseqüentemente em efeitos adversos, sendo necessário acompanhamento adequado.

Destarte, a finalidade deste estudo foi elaborar uma revisão sistemática sobre os desafios e avanços do uso do canabidiol no tratamento de pacientes portadores de epilepsia refratária.

2. Metodologia

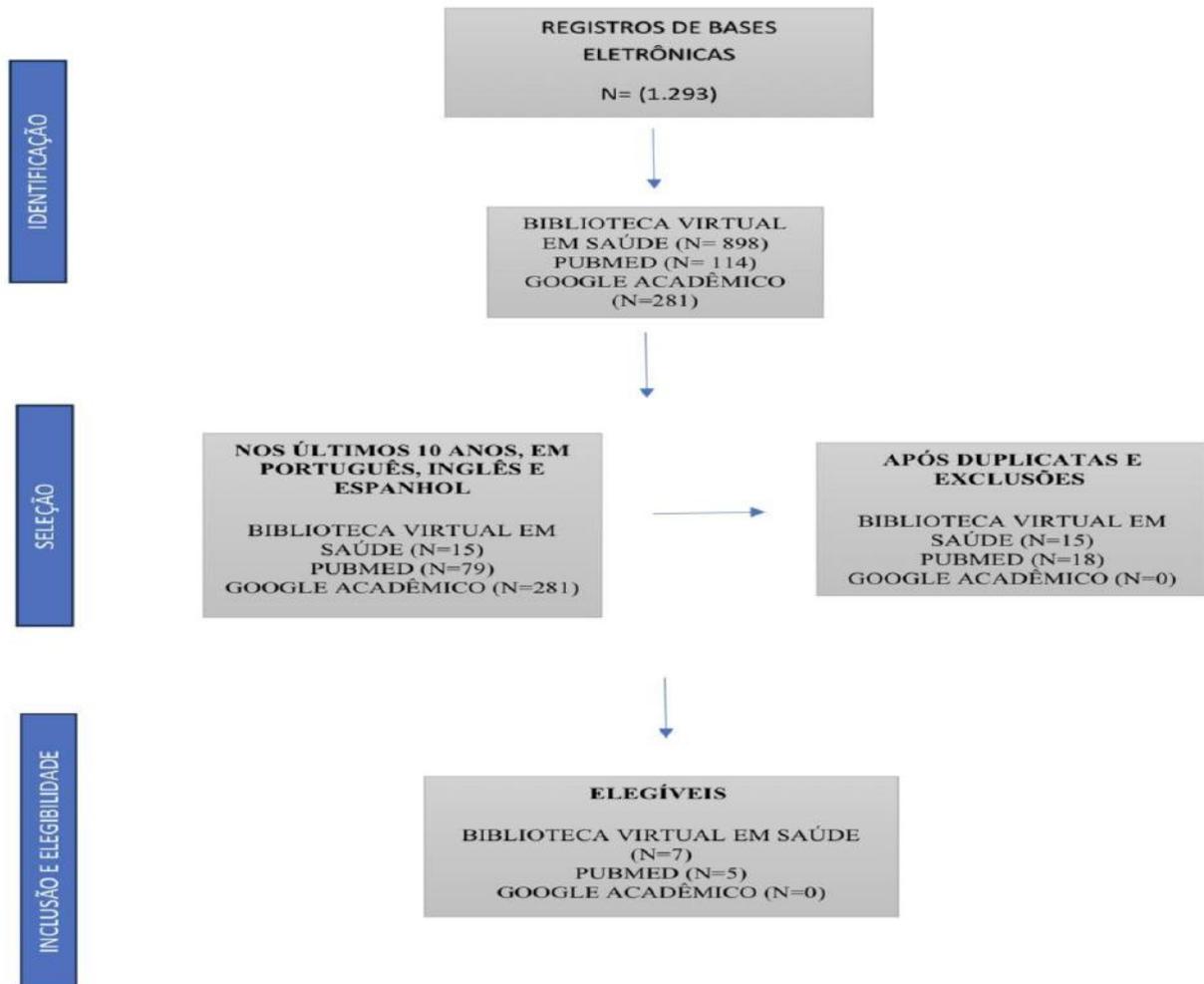
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida e fundamentada na análise de base de dados sobre o que concerne ao manejo terapêutico do canabidiol na epilepsia refratária. Segundo Mendes e colaboradores (2018), a revisão integrativa é um método de pesquisa que permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, tendo como resultado o estado atual do conhecimento do tema estudado, assim como a identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas. Associado a isto, com o intuito de facilitar e direcionar o processo de busca, a pesquisa foi guiada com base na estratégia PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome) a fim de elucidar a pergunta norteadora sobre quais são os desafios e avanços do uso do canabidiol no tratamento dos pacientes com epilepsia refratária. P: pacientes portadores de epilepsia refratária; I: desafios e avanços do uso do canabidiol como tratamento da epilepsia refratária; C: pacientes farmacorresistentes que fizeram uso do canabidiol; O: os efeitos do canabidiol no manejo da epilepsia refratária. De acordo com Mendes e colaboradores (2019), o uso da estratégia auxilia na construção adequada da pergunta da revisão, sendo assim, a base da estratégia de busca dos estudos primários.

Realizada em julho de 2023, com os termos de busca foram “Epilepsia”, “Epilepsia refratária”, “Canabidiol”, nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e Google acadêmico, além do Manual para o diagnóstico e tratamento das epilepsias para efeitos comparativos. Foram selecionados 1.293 artigos de 2013 a 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol, correlacionados com diferentes vertentes do tema. Outrossim, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: artigo de revisão, tese de doutorado, TCC, revisões sistemáticas, relatos de casos, estudos do canabidiol relacionados com outras doenças além da epilepsia. Além disso, o processo de seleção dos estudos iniciou através das pesquisas realizadas com as estratégias de buscas, de forma manual, sendo utilizados filtros em cada base de dados, a fim de direcionar a pesquisa. Em seguida, os selecionados foram avaliados na íntegra para confirmação de elegibilidade. Com isso, foram verificados: autores, ano de publicação, tipo de estudo, população estudada, duração, protocolo de tratamento e resultados.

3. Resultados

Faz-se imprescindível analisar os resultados desta presente revisão, considerando limitações quanto à escassez de pesquisas sobre este tema, com isto, poucos estudos foram elegíveis para uma revisão integrativa. A busca totalizou 1.293 registros. Após eliminação dos que não faziam parte dos critérios de inclusão e duplicatas, foram analisados 33 artigos, restando apenas 12 estudos que estavam aptos para todos os critérios de elegibilidade e avaliação de texto na íntegra, como demonstrado na Figura 1, a seguir:

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



O fluxograma acima evidencia o processo de seleção dos artigos (autoria própria). Fonte: Autores.

➤ *Características e resultados dos estudos incluídos*

A busca no PubMed com os descritores “canabidiol e epilepsia” resultou em 114 registros, utilizando apenas os resultados dos últimos 10 anos restaram 79, e após excluídas as revisões sistemáticas, restaram 18. Após essa etapa, 13 referências foram excluídas (diferentes diagnósticos e intervenções). Ao final, 05 estudos foram considerados elegíveis para a inclusão e foram analisados.

Na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), restringindo a pesquisa para o uso terapêutico do canabidiol, foram encontrados 898 artigos. Utilizando os descritores “canabidiol e epilepsia refratária” nos últimos 10 anos, nas bases de dados LILACS e MEDLINE, refinando com o assunto principal o canabidiol e epilepsia resistente a medicamentos, foram avaliados 15 artigos e destes, 8 não faziam parte dos critérios de elegibilidade para inclusão (artigos de revisão, diferentes diagnósticos e artigos pagos).

No Google Acadêmico, através dos descritores “desafios do canabidiol na epilepsia refratária” nos últimos 10 anos, em qualquer idioma, foram evidenciados 281 artigos. Entretanto, analisando todos eles, nenhum se enquadrava nos critérios de inclusão pois faziam parte de teses de mestrados, trabalho de conclusão de curso, artigos de revisão e relatos de caso. Os

estudos clínicos identificados divergiam do tema proposto para esta revisão. A seguir, a síntese dos artigos científicos selecionados está demonstrada no Quadro 1.

Quadro 1 – Artigos selecionados para o estudo.

Autor e ano de publicação	Característica	Amostra	Diagnóstico	Tratamento	Duração	Centros	Resultados
Devinsky O et al. maio de 2017	Estudo multicêntrico	120 de 2 a 18 anos com síndrome de Dravet e epilepsia refratária	Epilepsia refratária	Canabidiol na dose de 20 mg por quilograma de peso corporal por dia ou placebo, além do tratamento antiepiléptico padrão	14 semanas	23 centros nos Estados Unidos e na Europa	A duração média de crises convulsivas por mês diminuiu de 12,4 para 5,9 com CBD e diminuiu de 14,9 para 14,1 com placebo. Os efeitos colaterais que ocorreram mais frequentemente no grupo canabidiol do que no grupo placebo foram sonolência e resultados anormais nos testes de função hepática.
Devinsky O et al. maio de 2018	Estudo multicêntrico	225 pacientes (faixa etária de 2 a 55 anos) que tiveram duas ou mais convulsões por semana durante um período de 28	Epilepsia refratária e síndrome de Lennox-Gastaut	Canabidiol em uma dose de 20 mg por kg de peso corporal (grupo canabidiol de 20 mg) ou 10 mg por kg (grupo canabidiol de 10 mg) ou placebo	14 semanas	30 centros (EUA, Espanha, Reino Unido e França)	76 pacientes foram escolhidos para o grupo de 20 mg de CBD, 73 para o grupo de 10 mg de CBD e 76 para o grupo de placebo. Durante o período, o número médio de convulsões foi de 85 em todos os grupos de estudo combinados. A redução na frequência de convulsão durante o tratamento foi de 41,9% no grupo de 20 mg de canabidiol, 37,2% no grupo de 10 mg de canabidiol e 17,2% no grupo de placebo.
Devinsky O et al. abril de 2018	Ensaio randomizado	34 pacientes com idades entre 4-10 anos	Epilepsia refratária	5, 10 ou 20 mg/kg/d de CBD ou placebo 2 vezes do dia, durante	4 semanas	12 centros (EUA e Reino Unido)	Amostras de sangue evidenciaram que o CBD não afetou os níveis concomitantes de drogas epiléticas, e teve um aumento no N-CLB, provavelmente relacionada a inibição do P450. Os eventos colaterais mais comuns foram sonolência e comportamento anormal, prevalentes no grupo do CBD ao invés do placebo. 6 pacientes que ingeriram Valproato e CBD tiveram aumento das transaminases, mas no geral todos foram bem tolerados.
Davis B et al. nov 2021	Ensaio clínico	112 pacientes em estudo aberto	Epilepsia refratária	CBD foi iniciado em 5 mg/kg/dia, administrado em 2 doses divididas e titulado em incrementos de 5 mg/kg/dia a cada 2 semanas (até 50 mg/kg/dia)	maio de 2018 a março de 2019	Universidade do Alabama em Birmingham	A resposta terapêutica ($\geq 50\%$ de redução das crises) foi alcançada em 56,3% (63/112) pacientes com uma dose média de CBD de $26,6 \pm 14,24$ mg/kg/dia. O Efeito adverso mais comum foram diarreia e perda de peso.

Privitera M et al maio 2021	Ensaio clínico randomizado	396 pacientes com síndrome de entre (2-48 anos)	Epilepsia refratária e Lennox-Gastaut	Derivado de CBD a 10 ou 20 /mg/kg/dia ou placebo. Todos os pacientes atingiram a dose de 10 mg/kg/dia no D7	14 semanas	10 centros (EUA, Espanha, Reino Unido e Polônia)	67 pacientes receberam CBD10, 168 CBD20 e 161 receberam placebo. Foi observada a eficácia do CBD em relação ao placebo no D6. 81% apresentaram um efeito adverso, dentre eles 45% no período de titulação em 45%, mas todos com resolubilidade dentro do período de 14 semanas.
Scheffer I et al set 2021	estudo controlado não randomizado	Crianças e adolescentes de 3 a 18 anos com DEEs que estavam recebendo um regime estável de 1 a 4 medicamentos anticonvulsivantes	epilepsia refratária	Aplicações duas vezes ao dia de gel transdérmico de CBD em doses de 125 a 500 mg por 6,5 meses.	6,5 meses	2 centros na Austrália e Nova Zelândia de abril de 2018 a julho de 2019	Dos 48 pacientes, 60% tiveram pelo menos 1 efeito adverso leve ou moderado. O tratamento com CBD foi associado a reduções na frequência de convulsões tônico-clônicas e focais. A análise de 33 pacientes mostrou uma redução nas convulsões de 58% em 5 meses e 43,5% ao longo de todo o período de 6,5 anos.
Patel S et al maio 2021	Estudo observacional	<i>54 indivíduos com epilepsia refratária</i>	Epilepsia refratária	<i>Analizamos o efeito do CBD nas frequências de convulsões e no uso concomitante de drogas antiepilépticas (DAE) 1 ano após o início do tratamento</i>	Até 60 meses	<i>Programa de acesso expandido (EAP) do Hospital Geral de Massachusetts</i>	<i>O CBD foi eficaz no controle de convulsões e na redução de espasmos epilépticos e crises de ausência, a maioria dos indivíduos reduziu a dose de pelo menos um AED concomitante em comparação com a linha de base. Sonolência e diarreia foram as principais reações adversas.</i>
Villanueva V et al abril 2021	ensaio clínico randomizado	700 pacientes com SD ou LGS	epilepsia refratária	CBD controlados por placebo tiveram um período inicial de quatro semanas, seguido por 14 semanas de tratamento (2 semanas de aumento da dose e 12 de manutenção)	18 semanas	10 hospitais espanhóis	Em SD foi a redução percentual de convulsões desde o início e em SLG foi a redução percentual de convulsões em relação ao período basal. Os efeitos adversos mais prevalentes foram sonolência, diminuição do apetite e aumento das transaminases.
Thompson M et al julho 2020	Estudo prospectivo	<i>(N = 38) com idade entre 3 e 19 anos com TRE</i>	Epilepsia refratária	12 meses	CBD	30 centros clínicos	<i>CBD, como droga complementar em uma amostra pediátrica, não parece causar efeitos adversos (EAs) envolvendo cognição.</i>
Birnbaum A et al junho 2019	ensaio clínico	8 indivíduos	epilepsia refratária	6 meses	Uma dose única de cápsulas de CBD 99% puro foi em jejum e alimentado (alto teor de gordura calorias).	Clínica de Cuidados de Epilepsia da University of Minnesota Physicians-MINCEP	O teor de gordura de uma refeição pode levar a aumentos significativos na C _{max} e AUC _{0-∞} e pode ser responsável pela variabilidade na biodisponibilidade e exposição geral ao medicamento em pacientes com produtos orais. Nenhum efeito adverso foi evidenciado

Szaflarski J et al julho 2018	Estudo observacional	607 pacientes, 146 desistiram	Epilepsia refratária	média de 48 semanas	<i>CBD oral começando com 2-10 mg/kg/d até uma dose máxima de 25-50 mg/kg/d</i>	<i>25 locais de EAP baseados nos EUA</i>	<i>O CBD adicional reduziu as crises convulsivas mensais médias em 51% e as convulsões totais em 48% em 12 semanas; as reduções foram semelhantes ao longo de 96 semanas. EA mais comuns foram diarreia (29%) e sonolência (22%).</i>
Porcari G et al fev 2018	Estudo retrospectivo	329 participantes (209 <18 e 118 >18)	Epilepsia refratária	CBD e clobazam	Janeiro de 2006 a dezembro de 2016	Derivado Sintético no Vanderbilt University Medical Center	Com o uso concomitante de clobazam, 44% dos pacientes tiveram uma redução de metade das convulsões com a adição de CBD em comparação com a população que não tomava clobazam. A resposta ao CBD foi independente do uso concomitante de clobazam.

Descrição dos estudos encontrados (autoria própria). Fonte: Autores.

4. Discussão

De acordo com cada estudo foram avaliados os resultados abaixo:

O primeiro estudo, trata-se de um ensaio clínico sobre uma vertente da epilepsia infantil, a síndrome de Dravet, que se caracteriza como epilepsia refratária por ser farmacorresistente. 120 crianças e adultos jovens (2 a 18 anos) portadores de síndrome de Dravet e epilepsia refratária receberam 20 mg por kg de peso corporal de canabinol ou placebo por dia, durante o período de 14 semanas, além do tratamento epilético convencional. 43% tiveram redução de pelo menos 50% das crises convulsivas com uso do canabinol e 27% tiveram redução com o placebo, já a porcentagem dos pacientes que ficaram livres de convulsões foi de 5% com o canabinol e 0% com o placebo. Entretanto, alguns efeitos adversos foram evidenciados, como sonolência e resultados anormais de função hepática, levando a algumas desistências.

O segundo estudo, refere-se a um ensaio clínico demonstrando a eficácia do canabidiol associado a medicações antiepiléticas convencionais para os pacientes portadores da Síndrome de Lennox-Gastaut, crises epiléticas refratárias ao tratamento farmacológico. 225 pacientes com faixa etária de 2 a 55 anos, que tiveram duas ou mais crises por semana durante 1 mês, foram designados e receberam solução oral de 10 mg ou 20 mg por kg de peso corporal de canabidiol ou placebo durante 14 semanas. Os pacientes estavam fazendo uso de uma média de 3 medicações antiepiléticas concomitantemente no momento de entrada no estudo. A redução percentual mediana na frequência de convulsão durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de 20 mg de canabidiol, 37,2% no grupo de 10 mg de canabidiol e 17,2% no grupo de placebo. Ademais, foram observados efeitos adversos mais prevalentes no grupo que recebeu maior dosagem do canabidiol, entre os efeitos, constaram sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases hepáticas.

O terceiro analisado, foi um estudo randomizado cujo o foco principal era a variação da dose de canabidiol nas crises epiléticas refratárias na síndrome de Dravet. 34 pacientes de 4-10 anos, que apresentaram menos de 4 convulsões em um mês fazendo uso de 1 ou mais drogas epiléticas, foram randomizados para o uso de 5, 10 ou 20 mg/kg/d de CBD ou placebo 2 vezes do dia, durante 4 semanas. Amostras de sangue farmacodinâmicas foram coletadas no primeiro dia e no final do tratamento para analisar as taxas de CBD e seus metabólitos. O CBD não afetou os níveis concomitantes de drogas epiléticas, e teve um aumento no N-CLB, provavelmente relacionada a inibição do P450. Além disso, os efeitos adversos mais comuns foram sonolência e comportamento anormal, prevalentes no grupo do CBD ao invés do placebo. 6 pacientes que ingeriram Valproato e CBD tiveram aumento das transaminases, mas no geral todos foram bem tolerados.

O quarto, aborda a tolerabilidade do canabidiol na epilepsia refratária, um ensaio clínico com 167 pacientes foi administrado CBD em 5 mg/kg/dia, em 2 doses divididas e titulado em incrementos de 5 mg/kg/dia a cada 2 semanas (até 50 mg/kg/dia) em 11 meses. A resposta terapêutica ($\geq 50\%$ de redução das crises) foi alcançada em 56,3% (63/112) pacientes com uma dose média de CBD de $26,62 \pm 14,24$ mg/kg/dia. Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência, diarreia e perda ponderal.

O quinto e último elegível dos pesquisados na base do PubMed, retrata-se da estimativa do tempo até o início do tratamento com canabidiol na redução de convulsões, através de um ensaio clínico. Participaram 396 pacientes entre eles, 235 receberam CBD (CBD 10 = 67, CBD 20= 168) CBD e 161 receberam placebo. Foi observada a eficácia do CBD em relação ao placebo no sexto dia de pesquisa. 81% apresentam um efeito adverso, destes 45% apresentaram ainda no período de titulação. Entretanto, a resolubilidade ocorreu dentro de 4 semanas após o início em 44% dos pacientes e ao final do tratamento em 62%.

O sexto estudo, agora já encontrado na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BDS), trata-se de um estudo controlado não randomizado sobre uma análise da tolerabilidade do gel de canabidiol em crianças que apresentam crises convulsivas farmacorresistentes. Participaram 48 pacientes, destes 29 tiveram pelo menos 1 efeito adverso relacionado ao tratamento em 6,5 meses; 96% dos efeitos foram leves ou moderados, entre eles constavam dor no local de aplicação e sonolência. O tratamento com canabidiol foi associado a redução na frequência de convulsões tônico-clônicas e focais. A análise de 33 pacientes mostrou uma redução mensal nas convulsões de 58% em 5 meses e 43,5% ao longo de todo o período de 6,5 anos. Neste estudo, o gel de CBD foi seguro e bem tolerado.

O sétimo estudo trata-se de um estudo observacional sobre a eficácia do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária. Foram analisados o efeito do CBD nas frequências de convulsões e no uso concomitante de drogas antiepilépticas em registros médicos de 54 indivíduos com epilepsia refratária, os resultados indicaram eficácia no controle das crises, embora o uso de CBD não tenha levado a diminuição geral do uso de drogas antiepilépticas concomitantes, a maioria reduziu a dose de pelo menos uma medicação concomitante. O tratamento com canabidiol foi bem tolerado e eficaz, apresentando sonolência e diarreia como as principais reações adversas.

O oitavo estudo retrata um ensaio clínico randomizado sobre o canabidiol na Síndrome de Dravet e Lennox Gastaut, controlado por placebo em um período de 18 semanas. Dados de mais de 700 pacientes portadores de síndromes epiléticas foram fornecidos trazendo como resultados a redução percentual de convulsões na SD desde o início e em SLG foi a redução percentual de convulsões em relação ao período basal. A eficácia e tolerabilidade do canabidiol foi evidenciado e os efeitos adversos prevalentes foram sonolência, diminuição do apetite e aumento das transaminases.

O nono estudo trata-se de um estudo prospectivo sobre o canabidiol na epilepsia resistente ao tratamento. 38 participantes com idade entre 3 e 19 anos com epilepsia refratária foram incluídos em um estudo aberto usando o CBD como tratamento complementar. Foram realizados testes físicos, neurológicos e laboratoriais a fim de avaliar a cognição antes e depois do uso do canabidiol. O resultado evidenciou que não houveram mudanças significativas na função cognitiva nos que terminaram os testes. Sugere-se que o CBD, como droga complementar para epilepsia farmacorresistente em uma amostra de parcela pediátrica não parece ser capaz de causar efeitos adversos envolvendo cognição ao longo de 12 meses de tratamento.

O décimo estudo retrata uma pesquisa sobre os efeitos dos alimentos na farmacocinética das cápsulas de CBD em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos. Uma dose de CBD foi tomada em jejum e pós refeição, sendo avaliados as concentrações plasmáticas do canabidiol entre 0 e 72 horas após a dose, foi demonstrado com isso, que o teor de gordura de uma refeição pode levar a aumentos significativos na C_{\max} , podendo ser responsável pela variabilidade na biodisponibilidade. O ideal a ser feito é associar o CBD com refeições balanceadas para diminuir essas variações. Nenhum efeito adverso foi relatado.

A penúltima pesquisa analisada trata-se da segurança e efeitos do tratamento do canabidiol em crianças e adultos com epilepsias resistentes ao tratamento. Foram utilizados CBD oral começando com 2-10 mg/kg/d até uma dose máxima de 25-50 mg/kg/d em 607 pacientes durante um período de 48 semanas, 146 pacientes desistiram. Como resultado, o CBD adicional reduziu as crises convulsivas mensais médias em 51% e as convulsões totais em 48% em 12 semanas; as reduções foram semelhantes ao longo de 96 semanas. Os efeitos adversos mais comuns foram diarreia (29%) e sonolência (22%).

O décimo segundo e último estudo que se enquadrou nos critérios de elegibilidade foi um estudo retrospectivo sobre a eficácia de preparações artesanais de CBD como tratamento da epilepsia. 329 pessoas entre crianças e adultos foram incluídas na pesquisa, cuja qual comparou a interação do CBD e clobazam. O resultado demonstrou que com o uso concomitante de clobazam, 44% dos pacientes tiveram uma redução de 50% nas convulsões com a adição de CBD em comparação com 33% na população que não tomava clobazam. A resposta ao CBD foi independente do uso concomitante de clobazam. O efeito colateral mais comum do CBD foi a sedação, em menos de 4%, que também tomaram clobazam.

Por conseguinte, faz-se possível perceber um padrão em todos os estudos até aqui analisados. É irrefutável a eficácia clínica do canabidiol nas crises epiléticas, em todas as pesquisas houve uma redução significativa no número de convulsões com o uso do CBD em relação aos placebos, oferecendo uma melhor qualidade de vida para o paciente e seus familiares. Alguns efeitos adversos foram relatados, dentre eles, o mais prevalente foi a sonolência com cessação espontânea. Constatou-se também, que os efeitos adversos estão diretamente relacionados com a quantidade de canabidiol administrada, o que torna-se imprescindível a realização de estudos que ressaltem o limite de segurança e tolerabilidade entre a dosagem eficaz para o manejo terapêutico e a dose que exceda esse limite trazendo risco a vida.

5. Conclusão

As evidências disponíveis nos estudos vistos até aqui, validam o tratamento com o canabidiol como alternativa na redução das crises espontâneas, devendo-se considerar a terapia sempre de modo individual, avaliando o risco-benefício, iniciando com doses baixas, aumentando gradativamente até conseguir o efeito desejado. Faz-se possível concluir com os estudos aqui demonstrados, que o canabidiol é uma alternativa promissora para o uso terapêutico da epilepsia refratária, diminuindo de maneira efetiva a frequência de crises convulsivas e sendo acompanhado por efeitos adversos leves como a sonolência. Contudo, ainda assim, torna-se imprescindível a realização de mais pesquisas que garantam que a eficácia do CBD se sobressaia em relação aos efeitos colaterais. É inegável o avanço científico sobre o canabidiol em diversas patologias, mas apesar de décadas de estudo sobre a sua eficácia nas crises epiléticas, ainda não há uma quantidade satisfatória que permita estabelecer de maneira fidedigna os seus efeitos adversos e diminuição de drogas epiléticas de uso concomitantes.

Em síntese, vale ressaltar a importância de ser realizados trabalhos e estudos futuros que possam corroborar com a eficácia terapêutica do canabidiol nos pacientes portadores de epilepsia refratária, apresentando doses ideais e possíveis interações medicamentosas a fim de cessar as limitações do tratamento. Estes são os pontos primordiais para sanar os desafios em relação a sua aprovação e uso.

Referências

- Anvisa. (2018). Registrado primeiro medicamento à base de Cannabis sativa, 2018. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>.
- Arzimanoglou, A., Brandl, U., Cross, J. H., Gil-Nagel, A., Lagae, L., Landmark, C. J., Specchio, N., Nabbout, R., Thiele, E. A. & Gubbay, O. (2020). The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord.* 22(1): 1-14. 10.1684/epd.2020.1141.
- Barroso, V. V., Júnior, C. J. Z. & Neto, P. C. M. (2023). *Cannabis medicinal: guia de prescrição*. Ed. Manole.

Bolsoni, L. M., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Guimarães, F. S., & Zuardi, A. W. (2022). O efeito ansiolítico do canabidiol depende da natureza do trauma quando os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático recordam o evento desencadeador. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brasil: 1999)* 44 (3), 298–307. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2317>

Crippa, J. A. S. et al. (2023). *Canabidiol na medicina: da pesquisa à prática clínica*. Manole.

Davis, B. H., Beasley, T. M., Amaral, M., Szaflarski, J. P., Gaston, T., Perry Grayson, L., Standaert, D. G., Bebin, E. M., Limdi, N. A., & UAB CBD Study Group (inclui todos os investigadores envolvido no programa UAB EAP CBD) (2021). Preditores farmacogenéticos de resposta e tolerabilidade do canabidiol na epilepsia resistente ao tratamento. *Farmacologia clínica e terapêutica*, 110 (5), 1368–1380. <https://doi.org/10.1002/cpt.2408>

Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, IE, Thiele, EA, Wright, S., & Canabidiol no Grupo de Estudo da Síndrome de Dravet (2017). Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet. *The New England Journal of Medicine*, 376 (21), 2011–2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>

Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet. Neurology*, 15(3), 270–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)

Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, EC, Privitera, M., Greenwood, SM, Roberts, C., Checketts, D., Vanlandingham, K. E., Zuberi, SM, & Grupo de Estudos GWPCARE3 (2018). Efeito do canabidiol nas convulsões por quedas na síndrome de Lennox-Gastaut. *O jornal de medicina da Nova Inglaterra*, 378 (20), 1888–1897. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>

Devinsky, O., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wong, M. H., Appleton, R., Harden, C. L., Greenwood, S., Morrison, G., Sommerville, K., & GWPCARE1 Parte A Grupo de Estudo (2018). Ensaio de segurança randomizado e com variação de dose de canabidiol na síndrome de Dravet. *Neurologia*, 90 (14), e1204–e1211. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005254>

Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522-530.

Garzon, E. (2002). Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas. *Revista Neurociências*, 10(2), 66–82. <https://doi.org/10.34024/mc.2002.v10.8897>

Gunning, B., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Chin, R. F. M., Bhathal, H., Nortvedt, C., Dunayevich, E., & Checketts, D. (2021). Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta neurologica Scandinavica*, 143(2), 154–163. <https://doi.org/10.1111/ane.13351>

Mendes, K. D. S. Silveira, R. C. de C. P. & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 17(4), 758 764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2019). Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 28, e20170204.

Patel, S., Grinspoon, R., Fleming, B., Skirvin, L. A., Wade, C., Wolper, E., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2021). The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 62(7), 1594–1603. <https://doi.org/10.1111/epi.16936>

Privitera, M., Bhathal, H., Wong, M., Cross, J. H., Wirrell, E., Marsh, E. D., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Villanueva, V., Checketts, D., Knappertz, V., & Vanlandingham, K. (2021). Tempo para início do efeito do tratamento com canabidiol (CBD) na síndrome de Lennox-Gastaut: análise de dois ensaios clínicos randomizados. *Epilepsia*, 62 (5), 1130–1140. <https://doi.org/10.1111/epi.16878>

Reithmeier, D., Tang-Wai, R., Seifert, B., Lyon, AW, Alcorn, J., Acton, B., Corley, S., Prosser-Loose, E., Mousseau, D. D., Lim, H. J., Tellez-Zenteno, J., Huh, L., Leung, E., Carmant, L., & Huntsman, R.J. (2018). O protocolo para o estudo Canabidiol em crianças com encefalopatia epiléptica refratária (CARE-E): um estudo de fase I de escalonamento de dosagem. *Pediatrics BMC*, 18 (1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1191-y>

Roever, L., Resende, E. S., Gomes-Neto, M., Durães, A. R., Reis, P. E. O., Pollo-Flores, P., & Silva, R. M. L. da. (2021). Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. *Revista Da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 19(1), 54–61. <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/795/453>

Schoedel, K. A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E. M., Levy-Cooperman, N., Mills, C., Etges, T., & Sommerville, K. (2018). Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy & behavior: E&B*, 88, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.027>

Szaflarski, J. P., Devinsky, O., Lopez, M., Park, Y. D., Zentil, P. P., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wechsler, R. T., Checketts, D., & Sahebkar, F. (2023). Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*, 64(3), 619–629. <https://doi.org/10.1111/epi.17496>

Thiele, EA, Bebin, E. M., Filloux, F., Kwan, P., Loftus, R., Sahebkar, F., Sparagana, S., & Wheless, J. (2022). Tratamento de longo prazo com canabidiol para convulsões em pacientes com complexo de esclerose tuberosa: um ensaio de extensão aberto. *Epilepsia*, 63 (2), 426–439. <https://doi.org/10.1111/epi.17150>