

USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE SÍNDROMES EPILÉPTICAS RESISTENTES A TERAPIA CONVENCIONAL¹

USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF EPILEPTIC SYNDROMES RESISTANT TO CONVENTIONAL THERAPY

Dionei Ricardo Seibel² e Jane Beatriz Limberger³

RESUMO

O canabidiol (CBD) é um canabinoide farmacologicamente ativo isolado da *Cannabis sativa*, e vem sendo recentemente empregado no tratamento de síndromes epiléticas resistentes à terapia tradicional, apesar de seus efeitos serem conhecidos já de longa data. A demora observada em sua utilização demonstra o efeito das barreiras culturais e legais impostas ao avanço científico pela mistificação da planta. Neste trabalho objetivou-se reunir as informações sobre a segurança e a eficácia clínica do CBD em pacientes com síndromes epiléticas refratárias utilizando a metodologia de revisão de literatura. A maior parte dos estudos avaliou a eficácia de extratos enriquecidos com CBD. A substância tem demonstrado efeito anticonvulsivante, reduzindo a frequência de crises e parece ser bem tolerada em pacientes epiléticos adultos e pediátricos. Há indícios sugerindo que o canabidiol pode ser eficaz em síndromes epiléticas pediátricas graves, tais como Dravet e Lennox-Gastaut. Entretanto, devido ao número reduzido de pacientes nos estudos e da qualidade dos dados disponíveis, as conclusões que podem ser extraídas a partir dos trabalhos avaliados não são totalmente confiáveis a respeito dos potenciais terapêuticos do CBD nas síndromes epiléticas. Existe uma evidente necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados e controlados bem conduzidos metodologicamente, assim como a padronização do extrato de CBD utilizado, para que se obtenham dados mais confiáveis a respeito da sua eficácia e do perfil de segurança em quadros epiléticos refratários.

Palavras-chave: epilepsia, anticonvulsivante, *cannabis sativa*.

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) is a pharmacologically active cannabinoid isolated from Cannabis sativa and has been recently used in the treatment of epilepsy syndromes resistant to traditional therapy, although its effects have been known for a long time. The delay observed in its use demonstrates the effect of the cultural and legal barriers imposed on the scientific advance by the plant mystification. The aim of this study was to gather information on the safety and clinical efficacy of CBD in patients with refractory epilepsy syndromes using the literature review methodology. Most of the studies evaluated the efficacy of extracts enriched with CBD. The substance has demonstrated anticonvulsive effect, reducing the frequency of seizures and appears to be well tolerated in adult and pediatric epileptic patients. There are indications suggesting that cannabidiol may be effective in severe pediatric epilepsy syndromes, such as Dravet and Lennox-Gastaut. However, due to the small number of patients in the studies and the quality of the available data, the conclusions that can be drawn from the studies evaluated are not totally reliable regarding the therapeutic potentials of CBD in the epileptic syndromes. There is a clear need for well-conducted randomized and controlled clinical trials, as well as the

¹ Trabalho de Conclusão de Curso - TCC.

² Farmacêutico. Aluno do curso de Especialização em Disfunções Neurológicas - Centro Universitário Franciscano. E-mail: d.ricardo_smo@hotmail.com

³ Orientadora. Docente do curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano. E-mail: janebeatriz@unifra.br

standardization of the CBD extract used, to obtain more reliable data regarding its efficacy and the safety profile of refractory epilepsy.

Keywords: *epilepsy, anticonvulsants, cannabis sativa.*

INTRODUÇÃO

O uso de substâncias derivadas de plantas medicinais é comum desde os tempos antigos, servindo como base para elaboração de inúmeros medicamentos usuais na prática clínica. Com o passar do tempo, o conhecimento empírico, a tradição e o uso de plantas medicinais foi se perdendo e/ou sendo substituído pelos medicamentos industrializados, obtidos a partir de pesquisa científica. Entretanto, a ciência tem encontrado muitos entraves para desenvolver pesquisas com determinadas plantas em função de questões culturais, políticas e legais (TZADOK et al., 2016).

A mistificação do uso do Canabidiol (CBD), por se tratar de um extrato originado de uma planta considerada como droga de abuso, a *Cannabis sativa*, demonstra o efeito das barreiras culturais impostas ao avanço científico, e impede que pesquisas adequadas sejam realizadas com substâncias de enorme potencial terapêutico. Isto se deve também à existência de restrição legal ao uso de medicamentos derivados da *Cannabis sativa*, mesmo que o princípio ativo CBD não tenha efeito psicoativo, o que limita a condução de pesquisas clínicas bem delineadas metodologicamente (BRUCKI et al., 2015; CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014; FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015). Há um grande interesse da comunidade científica no estudo de substâncias provenientes da *Cannabis sativa*, principalmente no que se refere ao uso isolado do CBD ou associado ao tetrahydrocanabidiol (THC) no tratamento de pacientes refratários ou com doenças de difícil tratamento ou controle. O CBD pode ser utilizado no tratamento de síndromes epiléticas resistentes à terapia convencional, cujas causas podem ser as mais variadas. O Conselho Federal de Medicina (CFM) considera resistência quando há falha de resposta a adequado tratamento com a utilização em monoterapia ou em combinação de dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados para alcançar remissão de crises de modo sustentado (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

O CBD é um canabinoide farmacologicamente ativo isolado da *Cannabis sativa* desde a década de 60 e tem a capacidade de limitar os efeitos psicoativos do THC que crescem à medida que, nas formulações, a concentração deste aumenta e a proporção de CBD diminui (PEDRAZZI et al., 2014). No Brasil, o uso de CBD no tratamento das síndromes epiléticas passou a ser discutida amplamente quando os familiares de pacientes graves começaram a importar ilegalmente produtos contendo a substância considerada de uso proscrito no país até alteração da legislação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2015a).

A mudança na legislação traz esperança aos familiares desses pacientes e contribui com avanço dos estudos com substâncias derivadas da planta. Entretanto, ainda são pouco divulgadas as in-

formações sobre o CBD para a população e para os próprios profissionais da área da saúde. Considerando o exposto, objetivou-se reunir as informações disponíveis em diferentes bases de dados sobre a segurança e a eficácia clínica a respeito do uso do CBD em pacientes com síndromes epiléticas resistentes à terapia convencional.

MATERIAL E MÉTODOS

A busca dos artigos para essa revisão bibliográfica foi realizada utilizando os descritores MeSH para “*cannabidiol*” e “*Epilepsy*” nas bases de dados: Science Direct, LILACS, SCOPUS, PubMed e MEDLINE. Os artigos foram selecionados para análise completa a partir da leitura dos títulos e resumos. Foram incluídos estudos que: investigaram o uso do CBD em seres humanos, isolado ou em formulações contendo o THC, usado em monoterapia ou associado com a terapia convencional; publicados entre 2011 e 2016; nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos da análise textos que não abordavam o tema em estudo, apesar de conterem as palavras-chaves da busca.

RESULTADOS

SITUAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Em 2001, o Canadá criou regulamentos que permitem que pacientes possuam a *Cannabis sativa* para fins medicinais, desde que prescrito por um médico ou enfermeiro e obtido através de fornecedores licenciados. Desse modo, o país legalizou e introduziu um sistema de regulamentação para maconha medicinal como tratamento para convulsões e outras condições (MASSOT-TARRÚS; MCLACHLAN, 2016).

Em Israel, o uso medicinal da *Cannabis sativa*, em diferentes preparações com variável proporção de CBD e THC, foi licenciado. Tais preparações são utilizadas numa série de indicações, incluindo a dor oncológica e os efeitos colaterais da quimioterapia, dor do membro fantasma e dor relacionada à esclerose múltipla, neuropatia diabética, lesão da medula espinhal, distúrbio de estresse pós-traumático, Síndrome de Gilles de la Tourette intratável, epilepsia intratável em pacientes pediátricos e adultos, doença de Crohn intratável e casos selecionados de fibromialgia grave (MÜLLER-VAHL et al., 1998). O uso de preparações contendo derivados da *Cannabis sativa* não é indicado em Israel nos pacientes com histórico de abuso de drogas, quadro psiquiátrico e insuficiência cardíaca congestiva (TZADOK et al., 2016).

Os especialistas israelenses designados pelo serviço de saúde podem solicitar uma licença por meio de formulários cuja aprovação é dada para um período de 6 meses a 1 ano, se considerado adequado por um grupo de especialistas da área. As preparações de *Cannabis sativa* (óleo, cigarros,

extrato de inalação ou flores) são produzidos por estabelecimentos e distribuídos por eles aos pacientes licenciados através de pontos de distribuição específicos e acompanhados por médicos para garantir o uso adequado (TZADOK et al., 2016).

Nos Estados Unidos da América o uso da *Cannabis sativa* ainda não é aprovado para nenhuma indicação pela *Food and Drug Administration* (FDA); entretanto, essa agência regulatória já aprova a prescrição do dronabinol e da nabilona, dois canabinoides disponíveis para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015; REDDY; GOLUB, 2016). Além disso, vários Estados fizeram concessões para o uso da *Cannabis sativa* e seus derivados como agentes terapêuticos para algumas condições o que tem levado a um crescente interesse no potencial terapêutico da planta e seus principais constituintes no país inclusive para tratamento de epilepsias refratárias (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015; REDDY; GOLUB, 2016; GLOSS; VICKREY, 2014).

SITUAÇÃO NO BRASIL

O CFM aprovou o uso compassivo do CBD para o tratamento de epilepsias, em crianças e adolescentes, refratários aos tratamentos convencionais por meio da Resolução CFM N° 2.113/2014 publicada em 16 de dezembro de 2014. O regulamento definiu normas para o uso compassivo do CBD como terapêutica médica e limitou a autorização para prescrição, destinada exclusivamente para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais, aos médicos que atuam nas especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, neurocirurgia e psiquiatria (CFM, 2014).

Em janeiro de 2015, a ANVISA começou a definir os critérios para importação de produtos à base de CBD em associação com outros canabinoides (ANVISA, 2015b). Os procedimentos e critérios necessários para a importação, por pessoas físicas, em caráter de excepcionalidade, para uso próprio no tratamento de saúde, atendendo a prescrição de um profissional habilitado, foram determinados com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 17 de 06 de maio de 2015 (ANVISA, 2015a).

Entretanto, a planta *Cannabis sativa* e as suas substâncias derivadas permaneceram nas listas de uso proscrito o que impedia a prescrição do CBD por parte da comunidade médica, limitando a importação de inúmeros produtos (ANVISA, 2015a). Essa realidade mudou com a publicação da RDC n° 66 de 18 de março 2016 (ANVISA, 2016a) que alterou o redação do artigo 61° da Portaria MS n° 344, de 12 de maio de 1998 que passou a vigorar com uma redação que permite a prescrição de medicamentos que contenham em sua composição a planta *Cannabis sp.*, suas partes ou substâncias obtidas a partir dela, incluindo o THC; assim como para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos que possuam as substâncias CBD e/ou THC para tratamento de saúde.

A autorização excepcional concedida pela ANVISA possui validade de um ano e permite aos pacientes ou responsáveis legais a importação somente do quantitativo autorizado, sendo permitida a importação de uma única vez ou parceladamente (ANVISA, 2015a). A prescrição médica com o quantitativo previsto para o tratamento deve ser apresentada diretamente nos postos da ANVISA para a internalização do produto no país (ANVISA, 2015a).

No final de 2016, a ANVISA atualizou novamente o anexo I da Portaria MS nº 344/98 incluindo os medicamentos derivados da *Cannabis sativa* na lista das substâncias psicotrópicas e determinou que as formulações de tais medicamentos poderiam ter no máximo a concentração de 30 mg de THC por ml e 30 mg de CBD por ml para obtenção de registro (ANVISA, 2016b).

A Academia Brasileira de Neurologia (ABN) se posicionou em relação ao uso de canabinoides na epilepsia, reconhecendo que o CBD tem efeito antiepiléptico, porém, ressaltando que as informações sobre o mecanismo de ação, segurança a longo prazo, propriedades farmacocinéticas e interações com outros fármacos carecem de rigor metodológico em relação à pesquisa clínica. A ABN considera que o uso do canabidiol é indicado na falha terapêutica dos tratamentos convencionais ou quando esses mostram uma eficácia insuficiente e enfatiza que a substância terá aplicabilidade nos casos das epilepsias intratáveis ou difícil controle, provavelmente com ótima resposta em alguns casos, razoável resposta em outros e nenhuma resposta em alguns, semelhante ao que é observado com outros fármacos (BRUCKI et al., 2015).

O CANABIDIOL

Os primeiros usos medicinais documentados da *Cannabis sativa* datam de antes de Cristo e foram realizados na China (MAA; FIGI, 2014; SZAFIARSKI; BEBIN, 2014). Durante o século XIX, a *Cannabis sativa* foi uma das drogas que se acreditava ser eficaz para o tratamento da epilepsia, mas essa crença foi relegada quando a planta se tornou ilegal no século XX (MASSOT-TARRÚS; MCLACHLAN, 2016).

O interesse para o tratamento da epilepsia cresce (MASSOT-TARRÚS; MCLACHLAN, 2016), entretanto, o uso da *Cannabis sativa* e os mecanismos farmacológicos das substâncias presentes na planta para fins de controles das convulsões epiléticas não está bem compreendido (BRUCKI et al., 2015; CRIPPA et al., 2016; REDDY; GOLUB, 2016). É provável que o CBD e os constituintes relacionados da *Cannabis sativa* possam atuar como os endocannabinoides no sistema nervoso central e dessa forma modular as redes neurais envolvidas na geração e propagação de hiperexcitabilidade ou convulsões epiléticas (REDDY; GOLUB, 2016).

O CBD não apresenta efeito psicoativo (BRUCKI et al., 2015; CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014) como o THC e seu uso parece não estar associado à piora do desempenho cognitivo, como a causada pela *Cannabis sativa* inalada (BRUCKI et al., 2015). O CBD apresenta uma baixa solubili-

dade em água e uma errática absorção gastrointestinal determinando uma farmacocinética variável (LIMA, 2009) e por sofrer um intenso metabolismo de primeira passagem, quando administrado por via oral, resulta numa baixa disponibilidade estimada em 6% (DEVINSKY et al., 2014).

A substância apresenta uma distribuição rápida para o cérebro, tecido adiposo e outros órgãos sendo influenciada pela elevada característica lipofílica associada a um elevado volume de distribuição (estimado em aproximadamente 32 l/Kg), além disso, está altamente ligada às proteínas e cerca de 10% está ligada às hemácias circulantes (ZUARDI et al., 2006).

O CBD apresenta uma meia-vida de 18 a 32 horas em seres humanos (REDDY; GOLUB, 2016) e sofre metabolização hepática por hidroxilação via isoenzimas, predominantemente das famílias CYP2C e CYP3A do complexo enzimático citocromo P450, resultando em metabólitos que, após metabolismo hepático, são excretados nas fezes e uma pequena fração por via urinária. Desse modo, por ser um potente inibidor de muitas isoenzimas do citocromo P450, o CBD tem um potencial elevado para interações medicamentosas quando utilizado com outros medicamentos (DEVINSKY et al., 2014).

Hegde et al. (2012) consideram a possibilidade de que o uso ou interrupção do uso recreativo ou para fins medicinais da *Cannabis sativa* altere o metabolismo dos anticonvulsivantes ao afetar o metabolismo de enzimas do complexo citocromo P450. Devido à escassez de pesquisas sobre os efeitos da *Cannabis sativa* no metabolismo de outras substâncias, não se pode excluir completamente a possibilidade de que o consumo de *Cannabis sativa* afete os níveis dos anticonvulsivantes ou a eficácia desses em pacientes com epilepsia.

Corroborando com essa ideia, Geffrey et al. (2015) observaram que existe uma interação fármaco-fármaco a nível hepático entre o CBD e o clobazam que aumenta a concentração sanguínea do segundo, sem alterar a concentração sanguínea do primeiro, levando a efeitos colaterais comumente observados em pacientes expostos a altas doses de clobazam. A redução da dose de clobazam associado ao tratamento com CBD alivia os efeitos colaterais e permite que os pacientes tolerem bem o uso do CBD. Hess et al. (2016) observaram que os pacientes em uso do clobazam junto com o CBD apresentaram taxa de resposta mediana na diminuição da frequência de convulsões, sendo maiores do que os pacientes que não utilizavam o clobazam. Porém o número limitado de pacientes que não tomavam o clobazam não permitiu avaliar se estes resultados são estatisticamente significativos.

Hussain et al. (2015) investigaram se a resposta terapêutica do canabidiol está ligada à administração associada de fármacos anticonvulsivantes, e observaram que, apesar da resposta, não foi possível correlacioná-la com o uso concomitante de qualquer outro anticonvulsivante, dieta cetogênica ou estimulação do nervo vago. Contudo, o uso de fenitoína foi associado à falta de resposta ($P < 0,001$, McNemar) a qual manteve-se significativa após a correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

O CFM recomenda em protocolo de uso compassivo do CBD que o profissional solicite a dosagem dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes antes e durante o tratamento com o CBD,

bem como a monitoração das enzimas hepáticas e hemograma devido à possibilidade de interações medicamentosas com drogas metabolizadas pelo sistema de citocromo P-450. O referido protocolo determina que o CBD deverá ser utilizado em adição às medicações que o paciente já faz uso e que o tratamento pode iniciar com doses de 2,5mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias, com aumento gradual da dose em 5mg/kg/dia a cada sete dias, até a dose máxima de 25mg/kg/dia, a fim de determinar a dose ideal com garantia de segurança e tolerabilidade (CFM, 2014).

ESTUDOS EM HUMANOS

Na tabela 1 é possível observar um resumo breve de 12 estudos que, de alguma forma, avaliaram o uso do extrato de *Cannabis sativa* e/ou canabinoides para tratamento de epilepsia. Nesses estudos, direta ou indiretamente, foram analisados um total de 828 pacientes. A maior parte dos pacientes fez uso de extratos de *Cannabis sativa* enriquecidos com CBD, desse modo a concentração exata de CBD ingerida não é conhecida.

Tabela 1 - Resumo de estudos sobre uso em humanos da *Cannabis sativa* e/ou canabinoides para tratamento de epilepsia.

Autores / Ano de publicação	Estudo	Amostra	Detalhes do estudo	Resultados	Efeitos adversos
Hegde et al. (2012)	Relato de caso de dois pacientes cuja epilepsia era quase controlada através do uso regular de <i>Cannabis sativa</i> .	Dois pacientes.	Ambos os pacientes interromperam o uso da <i>Cannabis sativa</i> na admissão numa unidade de monitoramento de epilepsia, levando a piora do quadro.	- Um dos pacientes que chegou a ter 20 crises por noite passou a ter 1 ou duas por noite com o uso da planta; - O outro obteve redução de dor crônica.	Ambos apresentaram um aumento do número de convulsões sem o uso da planta, sendo que um deles apresentou 10 crises na noite que interrompeu o uso da <i>Cannabis</i> , maior número desde que tinha iniciado o uso.
Porter e Jaco (2013)	Levantamento realizado com os pais de crianças com epilepsia que usavam produtos contendo <i>Cannabis sativa</i> enriquecida CBD.	19 pacientes.	Os pais foram questionados a respeito da frequência das convulsões e a duração das convulsões.	-16 de 19 relataram uma redução na frequência das convulsões enquanto as crianças utilizavam o produto. Houve relatos de efeitos benéficos no sono e no humor.	Sonolência e fadiga foram relatadas por alguns pais.

Hussain et al. (2015)	Pesquisa para avaliar impressões dos pais sobre eficácia e efeitos colaterais do uso de CBD.	117 pais de crianças com epilepsia que tinham administrado CBD aos seus filhos.	Realizado através de questionário eletrônico aplicado aos pais recrutados em fóruns na internet.	- 85% relataram uma redução na frequência das crises; - 14% relataram supressão total de convulsões; - 74% relataram a descontinuação bem sucedida de pelo menos um fármaco anticonvulsivo com o uso do CBD.	O aumento do apetite, o aumento de peso e a sonolência foram os únicos relatados em mais de 10% dos pacientes.
Press, Knupp e Chapman (2015)	Pesquisa retrospectiva em pacientes pediátricos com diferentes tipos de epilepsia que usaram extratos orais contendo <i>Cannabis</i> .	75 pacientes.	Levantamento da frequência e duração das convulsões.	- 57% apresentaram diminuição na duração e na frequência da convulsão.	Nenhum relatado.
Geffrey et al. (2015)	Estudo investigando interação medicamentosa entre o clobazam e o canabidiol.	13 pacientes com epilepsia refratária.	13 pacientes que estavam fazendo uso simultâneo de CBD e clobazam foram acompanhados e realizaram dosagens sanguíneas dos fármacos.	- 70% dos pacientes responderam ao tratamento com uma redução maior que 50 % da frequência das crises.	Foram observados os efeitos colaterais associados a altas doses de clobazam levando à diminuição das doses administradas desse fármaco.
Saade e Mbbs (2015)	Estudo de caso.	Um menino de 10 meses de idade com uma encefalopatia epiléptica grave e farmacorreistente.	Paciente com crises parciais migratórias malignas da infância que recebeu administração emergencial de canabidiol puro até a concentração 25 mg /Kg /dia dividido em duas vezes ao dia.	- Melhora na progressão do quadro com interrupção quase contínua das crises migratórias; - Ganhos no desenvolvimento; - O crescimento contínuo da circunferência da cabeça retornou ao normal logo após o início do CBD.	Nenhum relatado.

Devinsky et al. (2016)	Estudo prospectivo envolvendo 11 centros independentes de epilepsia nos EUA.	214 pacientes inscritos: - 162 (76%) pacientes que tinham pelo menos 12 semanas de seguimento após a primeira dose de canabidiol foram incluídos na análise de segurança e tolerabilidade. - 137 (64%) pacientes foram incluídos na análise de eficácia.	Os pacientes receberam canabidiol oral a 2-5 mg/kg por dia, até a intolerância ou até uma dose máxima de 25 mg / kg por dia ou 50 mg / kg por dia.	A mediana mensal da frequência de convulsões motoras foi 30 antes do tratamento e 15,8 durante o tratamento de 12 semanas. A redução mediana nas convulsões motoras mensais foi de 36,5%.	Relatados em 128 (79%) dos 162 pacientes dentro do grupo de segurança. - 25% relataram sonolência (n = 41); - 19%, diminuição do apetite (n = 31); - 19%, diarreia (n=31); -13%, fadiga (n = 21); - 11%, convulsão (n=18). - 20 pacientes tiveram eventos adversos graves possivelmente relacionados ao uso do Cannabidiol, o mais comum foi o estado de mal epilético (n = 9 [6%]).
Massot-Tarrús e McLachlan (2016)	Estudo de corte avaliando os pacientes admitidos numa unidade canadense de monitoramento de epilepsia (UEM).	Foram avaliados 292 pacientes: -190 com epilepsia (121 desses fizeram uso de <i>Cannabis sativa</i>); -64 com crise convulsiva de origem psicogênica; -26 com epilepsia e crises de origem psicogênica; -12 outras causas.	Avaliação por meio de questionário anônimo autoadministrado com 27 itens, a todos os pacientes adultos admitidos na UEM durante um período de 14 meses.	- 84% dos pacientes que apresentaram apenas epilepsia e fizeram uso de <i>Cannabis sativa</i> relataram melhoras globais nas crises. Tanto a frequência como a gravidade das convulsões foram atenuadas.	Foram relatados sonolência, tonturas, secura da boca, aumento do apetite, cansaço, incoordenação e cefaleia em 51 das 166 pessoas que utilizaram a <i>Cannabis sativa</i> . Os efeitos da planta foram descritos em 16,1% dos pacientes com epilepsia.

Crippa et al. (2016)	Estudo de casos.	Duas crianças, uma menina de 10 anos diagnosticada com epilepsia refratária e displasia frontal esquerda aos 5 meses de idade e um menino de 7 anos que apresentava diagnóstico de epilepsia refratária com mutações de SCN1A associada à síndrome de Dravet.	Ambos iniciaram o uso de extrato enriquecido com CBD e depois que apresentaram sinais de intoxicação com THC passaram a utilizar o CBD purificado.	Melhora inicial dos sintomas após a introdução de extratos de CBD seguido por agravamento das crises até a substituição pela mesma dose de CBD purificado, o que levou a melhora nos sinais de intoxicação e remissão de convulsões.	As crianças apresentaram sinais típicos de intoxicação por THC (riso inadequado, ataxia, atenção reduzida e vermelhidão ocular) após a utilização de um extrato enriquecido com CBD. Porém, nenhum efeito colateral foi relatado para qualquer dose de CBD usada e os níveis plasmáticos dos antiepiléticos adjuvantes não se alteraram.
Hess et al. (2016)	Estudo prospectivo que teve por objetivo a avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade do CBD como adjuvante de antiepiléticos atuais em pacientes com convulsões refratárias na configuração de complexo esclerose tuberosa (TSC).	18 pacientes com TSC manifestando epilepsia resistente ao tratamento.	O tratamento iniciou com uma dose de 5 mg/kg/dia que foi aumentada em 5 mg/kg/dia até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia. A porcentagem na mudança nas frequências semanais de convulsões e as taxas de resposta foram calculadas durante a 2º, 3º, 6º, 9º e 12º mês.	A frequência média das crises semanais diminuiu para 13,3 após 3 meses de tratamento. A variação porcentual média da frequência de crises no total semanal foi 48,8% após 3 meses de tratamento.	66,7% dos pacientes sofreram pelo menos um evento adverso possivelmente relacionado com CBD; os efeitos adversos mais comuns foram sonolência (44,4%), ataxia (27,8%) e diarreia (22,2%).
Rosemergy, Adler e Psirides (2016)	Relato de caso.	1 paciente em estado de mal epilético.	Paciente grave, foi internado com crises generalizadas e sem resposta à terapia. A pedido da família o uso do CBD foi iniciado.	Não houve melhora clínica e nem a nível de EEG. O paciente morreu 88 dias após a internação hospitalar.	Nenhum relatado.

EFICÁCIA

Há na literatura quatro ensaios clínicos controlados publicados antes de 2011, totalizando 48 pacientes analisados. No entanto, tais estudos não permitem que se tirem conclusões viáveis sobre a eficácia dos canabinoides como tratamento para epilepsia, apenas se observa que a dose de 200 a

300mg de canabidiol foi administrada com segurança a um pequeno grupo de pacientes por um curto espaço de tempo (GLOSS; VICKREY, 2014).

Todavia, a eficácia do canabidiol parece promissora, com reduções de cerca de um terço das convulsões motoras e globais, e com perfil de efeitos adversos de canabidiol favorável, com a maioria dos pacientes tolerando bem a droga apesar da sua associação concomitante a uma média de três antiepilépticos, conforme um estudo envolvendo onze centros independentes de tratamento de epilepsia nos Estados Unidos da América (DEVINSKY et al., 2016). Além disso, 74% dos pacientes que usaram CBD conseguiram fazer a descontinuação bem sucedida de pelo menos um fármaco anticonvulsivo durante o tratamento associado (HUSSAIN et al., 2015).

O tratamento com canabidiol puro pode levar a uma redução clinicamente significativa na frequência de crises em muitos pacientes e apresenta adequado perfil de segurança em uma população de pacientes com epilepsias altamente resistentes ao tratamento convencional (DEVINSKY et al., 2016). Através de estudo realizado por meio de um questionário aplicado a pais de 19 crianças com síndromes epiléticas de Dravet, de Doose, de Lennox-Gastaut e idiopática, foi constatado que dosagens de canabidiol entre 0,5 mg/kg/dia a 28,6 mg/kg/dia associadas a dosagens de THC entre 0 a 0,8 mg/kg/dia reduziu a frequência de convulsões em 84% das crianças, onde duas ficaram livres de crises após mais de 4 meses de uso de *Cannabis sativa* enriquecida de CBD enquanto que 3 não apresentaram nenhuma mudança. Os pais referiram que além da redução das convulsões, o uso de *Cannabis sativa* enriquecido CBD, teve efeitos benéficos na melhora do humor (79% dos pacientes), aumento do estado de alerta (74% dos pacientes), melhor sono (68% dos pacientes) (PORTER; JACOBSON, 2013).

Hussain et al. (2015) analisaram relatos de 117 pais de pacientes que fizeram uso de CBD para tratamento de síndromes epiléticas e observaram que 85% deles referiram redução na frequência das crises, incluindo 14% que relataram cessação total. Tzadok et al. (2016) descreveram um estudo retrospectivo realizado em quatro clínicas pediátricas israelenses que empregaram formulações contendo CBD e THC na razão de 20:1 para tratar 74 pacientes com idade entre 1 e 18 anos com diagnóstico de epilepsia refratária. O tratamento reduziu significativamente a frequência de convulsões em 89% dos pacientes.

Setenta e cinco crianças com diferentes síndromes epiléticas, incluindo Dravet, Doose e de Lennox-Gastaut, bem como uma variedade de tipos de convulsão, iniciaram tratamento com extratos de *Cannabis sativa* por via oral no serviço de neurologia *Children's Hospital of Colorado* até julho de 2014 (PRESS; KNUPP; CHAPMAN, 2015).

No estudo conduzido por Press et al. (2015) 33% dos pacientes foram considerados como responsivos ao tratamento pois os pais relataram a redução de 50% no número de convulsões, além disso, os pais de 57% das crianças narraram que houve melhora nas convulsões e 0,3% relataram não ter apresentado convulsões no último período de acompanhamento. Foram apresentados benefícios

fora da frequência das convulsões, incluindo melhor comportamento/estado de alerta em 33% dos pacientes, melhora da linguagem e habilidades motoras em 11% dos pacientes.

Em outro estudo, foi apresentada melhora no desenvolvimento psicomotor e no retorno do crescimento encefálico normal com a adição do CBD ao regime antiepilético de um paciente de 10 meses com crises parciais migratórias malignas da infância que demonstrou redução das crises (SAADE; MBBS, 2015).

O estudo conduzido no *Children's Hospital of Colorado* em 2014 demonstrou que não houve diferença na taxa de resposta baseado no tipo de crise, mas que a taxa de resposta variou com base na Síndrome epilética: Dravet, 23%; Doose, 0%; Lennox-Gastaut, 89% ($p < 0,05$). Além disso, um paciente que apresentava mutação no gene STXBP1 apresentou piora das convulsões. Durante o período do estudo, 15% dos pacientes interromperam o tratamento, desses, 63% tiveram algum evento adverso e/ou 91% não obtiveram resposta (PRESS; KNUPP; CHAPMAN, 2015).

Comparando o eletroencefalograma (EEG) antes e durante o tratamento com extratos de *Cannabis sativa* por via oral de 30 pacientes, apenas 10% apresentaram melhora EEG; contudo, nenhum dos 8 pacientes responsivos à terapia no estudo com dados de EEG apresentaram alguma melhora no EEG (PRESS; KNUPP; CHAPMAN, 2015). Por outro lado, Hegde e colaboradores (2012) relataram dois casos de pacientes que apresentaram um aumento do número de crises epiléticas após interrupção do uso de *Cannabis sativa*, durante internação numa unidade de monitorização de epilepsia que foi documentado por telemetria de vídeo-EEG. Crippa e colaboradores (2016) observaram melhora no EEG, após desintoxicação, em dois pacientes que sofreram intoxicação por THC com o uso de extratos enriquecidos com CBD.

O uso do CBD demonstrou uma notável diminuição dos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes quando comparado aos efeitos verificados com o tratamento tradicional e àqueles apresentados durante o uso associado com o CBD, sendo que apenas dois, de 16 efeitos investigados, apresentaram aumento quando o CBD foi associado à terapia convencional. Dentre eles estão: aumento de apetite ($p = 0.002$, McNemar) e ganho de peso ($p = 0.079$, McNemar). As alterações na frequência de convulsões, tanto de melhora quanto de piora, foram percebidas dentro de 14 dias por 86% dos pais de crianças com epilepsia (HUSSAIN et al., 2015).

SEGURANÇA

Infelizmente, a maioria dos dados disponíveis relativos aos efeitos colaterais dos canabinoides, principalmente com o uso a longo prazo, é proveniente de estudos que analisaram os efeitos do seu uso recreativo. Além disso, o potencial de abuso de tratamentos baseados em canabinoides em ambiente clínico é pouco conhecido (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015).

Os efeitos adversos relatados durante a realização do uso concomitante de *Cannabis sativa* enriquecido com CBD com outros antiepiléticos incluíram erupções cutâneas, vômitos, tontura,

confusão e comportamento agressivo, segundo o relato dos pais. Os efeitos secundários negativos incluíram sonolência (37% dos pacientes) e fadiga (16% dos pacientes) (PORTER; JACOBSON, 2013). No entanto, para Devinsky e colaboradores (2016) a taxa de 20% de eventos adversos graves foi maior do que o esperado, ainda considerando que a metade destes eventos possivelmente esteja relacionada ao uso CBD. Contudo, os autores destacam que a ausência de um grupo controle com epilepsias graves e a elevada carga de fármacos antiepilépticos torna difícil a avaliação dos eventos adversos relacionados com o uso do CBD.

Tzadok et al. (2016) observaram que 7% dos pacientes estudados relataram exacerbação de convulsões que levam à descontinuação do tratamento com extratos enriquecidos com CBD no estudo conduzido em Israel. Considerando os efeitos adversos, 44% dos pacientes apresentaram aumento de convulsões (transitórias ou persistentes) ou novas convulsões (13%), a sonolência/fadiga foi relatada em 12% da amostra e os sintomas gastrointestinais em 11%. Além disso, neste mesmo estudo, alguns pacientes apresentaram acontecimentos adversos raros, incluindo novo transtorno do movimento, hemiparesia, colecistite, opistótono, estado de mal epilético e morte que ocorreu provavelmente devido ao agravamento da encefalopatia, cuja relação com o tratamento não foi confirmada (PRESS; KNUPP; CHAPMAN, 2015).

O risco de intoxicação por THC, com uso de extratos enriquecidos com CBD, foi descrito nos casos de duas crianças em tratamento para crise epilética resistente que apresentaram ataxia, atenção reduzida, irritabilidade, agressividade, riso inadequado, espasmos, midríase bilateral com vermelhidão ocular e agravamento das crises, revertendo a intoxicação completamente após a utilização do CBD purificado (CRIPPA et al., 2016). Essa melhora corrobora com os resultados do estudo realizado por Devinsky e colaboradores (2016), onde o CBD puro apresentou uma segurança e tolerabilidade aceitável, com apenas cinco (3%) de 162 pacientes interrompendo o tratamento por causa de efeito adverso.

DISCUSSÃO

Os resultados preliminares dos estudos conduzidos por Devinsky e colaboradores (2016) demonstraram uma redução de até 50% das crises com o uso do CBD em cerca de 40% dos pacientes; o que não difere dos resultados já disponíveis na literatura para outros fármacos antiepilépticos conhecidos no mercado, conforme apontado pela Academia Brasileira de Neurologia. Contudo, isso não impede que o CBD possa ser útil em pacientes com síndromes epiléticas heterogêneas que não responderam a qualquer outro fármaco ou que apresentaram sérios efeitos colaterais às opções disponíveis (BRUCKI et al., 2015).

O estudo conduzido por Hussain et al. (2015) indica que os produtos contendo CBD podem ser eficazes e bem tolerados no tratamento de formas de epilepsia refratária na infância; entretanto,

mesmo sugerindo um papel potencial para a CBD no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut, não representa evidência de eficácia ou segurança, pois as limitações do desenho do estudo no que se refere à falta de grupo controle placebo, de registros médicos, de relatórios de diagnóstico genético ou EEGs para classificação sindrômica e uma forma adequada de avaliação da eficácia e tolerabilidade são claramente problemáticas.

Já a falta de documentação adequada das dosagens dos componentes presentes nos extratos empregados no tratamento dos pacientes não permitiu uma análise adequada e limitou a avaliação da eficácia do tratamento no estudo realizado por Press e colaboradores (2015). Além disso, no referido estudo retrospectivo, a variação da taxa de resposta nos pacientes com diferentes síndromes epiléticas pode ter sofrido influência do pequeno número de pacientes com cada síndrome encontrada na amostra: Dravet 13, Doose 3, Lennox-Gastaut 9 (PRESS; KNUPP; CHAPMAN, 2015).

Em relação aos componentes presentes nos extratos de *Canabbis sativa* empregados, Porter e Jacobson (2013) destacaram que os pais estão cada vez mais usando preparações artesanais de *Cannabis sativa* enriquecido com CBD numa tentativa de reduzir a frequência das crises. Nesse sentido, as preparações podem não representar os potenciais benefícios e riscos do CBD puro sendo fundamental obter mais dados sobre a segurança e a eficácia (PORTER; JACOBSON, 2013).

Crippa e colaboradores (2016) reforçaram a necessidade de uma dosagem padrão precisa e da garantia de qualidade dos medicamentos derivados da *Cannabis sativa* para evitar eventos adversos, incluindo a intoxicação por THC e aumento das convulsões. Ressaltaram ainda que a utilização de produtos comestíveis dificulta a titulação de doses e a determinação da quantidade real de canabinoides em diferentes produtos ou mesmo produtos de lotes diferentes.

O uso de extratos não purificados de CBD também levanta preocupações, pois o uso a longo prazo de medicamentos contendo THC pode apresentar efeitos nocivos e duradouros, além de que há uma dificuldade em titular as doses e os produtos derivados da *Cannabis sativa* podem causar intoxicação (CRIPPA et al., 2016). Conforme apontado por Devinsky e colaboradores (2014), a distribuição preferencial do canabidiol por tecido adiposo pode acarretar a acumulação pela administração crônica principalmente em pacientes com alta adiposidade. Tal situação poderia aumentar as possibilidades da ocorrência de efeitos adversos e o risco de intoxicações.

Considerando o estudo de Press et al. (2015), onde apenas 10% dos pacientes com eletroencefalograma (EEG) antes e durante o tratamento com extratos de *Cannabis sativa*, por via oral, apresentaram melhora EEG e que nenhum dos 8 pacientes responsivos ao tratamento com dados de EEG apresentaram alguma melhora do EEG. Há indícios que o EEG não é o melhor exame para avaliar a eficácia do tratamento. Entretanto, o EEG pode ser útil para determinar o agravamento das crises em caso de interrupção inadequada do uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa*, conforme o relato de Hegde et al. (2012).

Para Academia Brasileira de Neurologia, a segurança e eficácia do CBD precisam passar por estudos bem conduzidos para serem melhor estabelecidas, já que os dados presentes na literatura atual, carecem de rigor científico necessários para que tal substância possa ser utilizada como medicamento de forma indiscriminada no tratamento da epilepsia (BRUCKI et al., 2015). Porter e Jacobson (2013) acreditam que estudos bem delineados, utilizando preparações padronizadas de CBD, em diferentes populações de crianças e adultos com epilepsia, fornecerão os dados necessários para determinar se a substância poderá ser utilizada no tratamento da epilepsia. Nessa mesma linha, Crippa et al. (2016), concluíram que são necessários ensaios clínicos de alta qualidade para determinar a segurança e a eficácia das substâncias derivadas da *Cannabis sativa* para serem utilizadas como medicamentos.

CONCLUSÕES

O CBD tem demonstrado efeito anticonvulsivante, reduzindo a frequência de crises e parece ser bem tolerado em pacientes epiléticos adultos e pediátricos. Assim, poderia ser eficaz em uma variedade de síndromes epiléticas e pode ser menos tóxico que os antiepiléticos atualmente disponíveis. Há indícios que sugerem que o CBD pode ser eficaz em síndromes epiléticas pediátricas graves, tais como Dravet e Lennox-Gastaut.

Entretanto, devido ao número reduzido de pacientes nos estudos e a qualidade dos dados disponíveis, as conclusões, que podem ser extraídas a partir dos trabalhos avaliados, não são totalmente confiáveis a respeito dos potenciais terapêuticos do CBD nas síndromes epiléticas quando utilizado em associação com terapia usual ou em monoterapia. Existe uma evidente necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados e controlados bem conduzidos metodologicamente para que se obtenham dados mais confiáveis a respeito da eficácia e do perfil de segurança do CBD em quadros epiléticos refratários.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17 de 06/05/2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 86, p. 50, 2015a.

_____. Despacho de Iniciativa nº 4 de 20/01/2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 14, p. 33, 2015b.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 66 de 18/03/2016. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 54, p. 28-32, 2016a.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 232, p. 33-38, 2016b.

BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in neurology - Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.

CILIO, M. R.; THIELE, E. A.; DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 787-790, 2014.

CFM. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução cfm nº 2.113/2014. **Diário Oficial da União**, n. 243, p. 183-184, 2014.

CRIPPA, J. A. S. et al. 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 359-366, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders Cannabinoids: A Brief History of. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.

_____. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 3, p. 270-278, 2016.

FRIEDMAN, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 11, p. 1048-1058, 2015.

GEFFREY, A. L. et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 56, n. 8, p. 1246-1251, 2015.

GLOSS, D.; VICKREY, B. Cannabinoids for epilepsy (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 13, n. 6, p. 1-23, 2014.

HEGDE, M. et al. Epilepsy & Behavior Seizure exacerbation in two patients with focal epilepsy following marijuana cessation. **Epilepsy & Behavior**, v. 25, n. 4, p. 563-566, 2012.

HESS, E. J. et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**, v. 57, n. 10, p. 1-8, 2016.

HUSSAIN, S. A. et al. Epilepsy & Behavior Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox - Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v. 47, p. 138-141, 2015.

LIMA, Emmanuela Ferreira de. **Estudo da modelagem molecular do receptor canabinoide CB1 e suas interações com o Δ^9 -THC**. 2009. 107f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, 2009.

MAA, E.; FIGI, P. The case for medical marijuana in epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 783-786, 2014.

MASSOT-TARRÚS, A.; MCLACHLAN, R. S. Epilepsy & Behavior Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. **Epilepsy & Behavior**, v. 63, p. 73-78, 2016.

MÜLLER-VAHL, K. R. et al. Cannabinoids: possible role in pathophysiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 98, n. 6, p. 502-506, 1998.

PEDRAZZI, J. F. C. et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 47, n. 2, p. 112-119, 2014.

PORTER, B. E.; JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 3, p. 574-577, 2013.

PRESS, C. A.; KNUPP, K. G.; CHAPMAN, K. E. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 45, p. 49-52, 2015.

REDDY, D. S.; GOLUB, V. M. Minireviews The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 357, n. 1, p. 45-55, 2016.

ROSEMERGY, I.; ADLER, J.; PSIRIDES, A. Cannabidiol oil in the treatment of super refractory status epilepticus. A case report. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 35, p. 56-58, 2016.

SAADE, D.; MBBS, C. J. Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report. **Pediatric Neurology**, v. 52, n. 5, p. 544-547, 2015.

SZAFLARSKI, J. P.; BEBIN, E. M. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - From receptors to clinical response. **Epilepsy & Behavior**, v. 41, p. 6-11, 2014.

TZADOK, M. et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy The current Israeli experience. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 35, p. 41-44, 2016.

ZUARDI, Antonio Waldo et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 4, p. 421-429, 2006.