

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO
Curso de Biomedicina**

Marcelle Maria de Melo Lima

A EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA

**RIO DE JANEIRO
2023**

Marcelle Maria de Melo Lima
A EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Bruno Lemos Cons

Aprovada em:

Rio de Janeiro, 22 de Outubro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente

gov.br

BRUNO LEMOS CONS

Data: 05/12/2023 15:59:39-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Dr Bruno Lemos Cons (Orientador)

Luiza e.B de Araújo

Luiza Castello Branco de Araújo

[Assinatura]

Prof. Luan Moreira Fernandes

AGRADECIMENTOS

Gostaria de quero expressar minha profunda gratidão por todas as bênçãos que recebi ao longo desta jornada. Agradeço pela força que me destes, pelos obstáculos que me ajudastes a superar e pelas oportunidades que colocastes em meu caminho. Cada passo dado foi guiado pela Tua sabedoria, e por isso, sou imensamente grato.

Aos pais, sou grata por serem a base sólida da minha vida. Seu amor incondicional e apoio constante foram meu porto seguro, sempre me motivaram a seguir os meus sonhos com determinação.

Meu querido filho, minha maior alegria e fonte constante de inspiração. Cada conquista é dedicada a você, pois é para proporcionar um futuro melhor.

Ao meu amor, companheiro de vida. Sou grata por estar ao meu lado em cada desafio. Sua presença é um apoio constante, uma fonte de encorajamento, minha gratidão é eterna.

Reconheço que as vitórias não são apenas minhas, mas sim o resultado de um amor divino, familiar e romântico que me rodeia. Agradeço por cada um de vocês por ter sido meu pilar, me incentivando nos momentos difíceis e celebrando comigo nas horas de alegria. Que a gratidão que sinto seja refletida em minhas ações, à medida que continuo a trilhar o caminho dos meus sonhos com fé, amor e determinação.

Com amor e gratidão,

Marcelle Melo

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| FIGURA 1. Representação da origem e propagação de uma crise focal e crise generalizada..... | 10 |
| FIGURA 2. Planta Cannabis sativa..... | 13 |
| FIGURA 3. Despolarização de inibição induzida e a Despolarização de supressão da excitação..... | 15 |
| FIGURA 4. Descrição os receptores CB1 e CB2 no sistema endocanabinóide..... | 17 |
| TABELA 1. Resultados dos estudos individuais seleccionados | 19 |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 7 |
| 1.1 | CLASSIFICAÇÕES DAS EPILEPSIAS | 8 |
| 1.2 | CANNABIS SATIVA | 12 |
| 1.3 | SISTEMA ENDOCANABINOIDE | 13 |
| 1.4 | MECANISMO DE AÇÃO DO CANABIDIOL NA EPILEPSIA | 15 |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 17 |
| 3 | METODOLOGIA..... | 17 |
| 4 | OBJETIVOS | 17 |
| 4.1 | OBJETIVO GERAL..... | 17 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 17 |
| 5 | RESULTADOS..... | 18 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 21 |
| 7 | CONCLUSÃO | 24 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 25 |

Resumo

A presente pesquisa trata-se de um estudo sobre o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária que são pacientes em que as convulsões não são controladas por medicamentos convencionais. A pesquisa foi aplicada através de artigos de revisão bibliográfica, com a base de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico. Essa pesquisa tem como objetivo geral descrever as possíveis hipóteses sobre a ação dos fitocanabinoides durante o tratamento da epilepsia refratária através das substâncias contida na Cannabis medicinal. De acordo com o estudo bibliográfico desenvolvido, é possível mostrar que o uso do canabidiol tem seus efeitos terapêuticos que reduzem as crises epiléticas dando mais qualidade de vida ao paciente. Para o embasamento teórico se utilizou 22 autores. Os métodos utilizados na pesquisa foram bibliográficos, explicativo, descritivo, e qualitativo. Por fim, a pesquisa constatou que tem resultados positivos para o tratamento da epilepsia refratária.

Palavras chaves: Epilepsia, cannabis medicinal, canabidiol, convulsões, canabinoides, epilepsia refratária

Abstract

This research is a study on the use of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy, which are patients whose seizures are not controlled by conventional medications. The research was applied through bibliographic review articles, using the PubMed, SciELO and Google Scholar databases. This research has the general objective of describing the possible hypotheses about the action of phytocannabinoids during the treatment of refractory epilepsy through the substances contained in medicinal Cannabis. According to the bibliographic study developed, it is possible to show that the use of cannabidiol has therapeutic effects that reduce epileptic seizures, giving the patient a better quality of life. For the theoretical basis, 22 authors were used. The methods used in the research were bibliographic, explanatory, descriptive, and qualitative. Finally, the research found that it has positive results for the treatment of refractory epilepsy.

Keywords: Epilepsy, medicinal cannabis, cannabidiol, seizures, cannabinoids, refractory epilepsy

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica que afeta 65 milhões de pessoas ao redor do mundo, essa doença pode atingir adultos e crianças. A epilepsia refratária é uma condição em que as convulsões não são controladas por meio de medicamentos convencionais. Essa forma grave de epilepsia pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, levando-os a buscar alternativas de tratamento. Seus sintomas são confusão mental, espasmos, queda, olhar fixo, movimentos desordenados, perda de consciência, sentimentos e emoções estranhas. (*Sills e Rogawski, 2020*)

As crises convulsivas ocorrem devido a uma atividade cerebral anormal em que vários neurônios agem de maneira rítmica, coordenada, mas desordenada. Essa mudança no funcionamento típico do cérebro acontece devido à hiperexcitabilidade e ao sincronismo excessivo dos neurônios em pessoas com epilepsia. A duração das crises pode variar de alguns segundos a minutos, e a frequência com que ocorrem pode ser diferente para cada paciente (*Matos et al., 2017, e Yacubian e Kochen, 2014*).

O fitocanabinoide canabidiol (CBD) tem demonstrado propriedades anticonvulsivantes e potencial terapêutico em estudos científicos. Um estudo clínico importante que trouxe atenção para o uso do CBD no tratamento da epilepsia refratária que foi tratado em pacientes com Síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia infantil e os resultados indicaram que o CBD pode reduzir significativamente o número de convulsões nesses pacientes, proporcionando um alívio importante (*Babayeva M, et al. 2014*).

Através de um estudo, foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA um medicamento à base de CBD chamado Epidiolex. O Epidiolex é indicado para o tratamento de duas formas graves de epilepsia refratária: a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut. Essa aprovação abriu caminho para uma maior aceitação e pesquisa sobre o uso do CBD em outros tipos de epilepsia refratária. Embora a pesquisa esteja em andamento e mais estudos sejam

necessários para compreender completamente o controle de ação do CBD e sua eficácia em diferentes tipos de epilepsia refratária, os resultados até o momento são promissores (*Babayeva M, et al., 2014*).

O uso do CBD no tratamento da epilepsia refratária oferece uma opção terapêutica adicional para os pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais. Além disso, as regulamentações e restrições legais em relação ao uso do CBD podem variar em diferentes países e regiões. Portanto, é essencial obter informações atualizadas e orientação médica antes de iniciar qualquer tratamento com CBD. (*A. Arzimanoglou., et al 2019*)

Pacientes com epilepsia podem ser colocados em dietas cetogênicas como uma abordagem não farmacológica para controlar suas convulsões. A dieta cetogênica é uma dieta rica em gorduras, moderada em proteínas e baixa em carboidratos. A razão pela qual essa dieta pode ser eficaz para algumas pessoas com epilepsia ainda não é completamente compreendida, mas existem várias teorias:

Produção de corpos cetônicos: A restrição severa de carboidratos na dieta cetogênica leva o corpo a entrar em estado de cetose, onde produz corpos cetônicos a partir da gordura. Alguns acreditam que esses corpos cetônicos podem ter efeitos anticonvulsivantes no cérebro (*Wells,J et al.,2020*).

Estabilização do metabolismo cerebral: A dieta cetogênica pode influenciar o metabolismo cerebral, proporcionando uma fonte de energia mais estável, o que pode ajudar a prevenir a ocorrência de convulsões (*Wells,J et al.,2020*).

Redução da excitabilidade neural: A dieta cetogênica pode influenciar a excitabilidade neural, tornando as células cerebrais menos propensas a disparar impulsos elétricos anormais que levam a convulsões (*Wells,J et al.,2020*).

Alterações nos neurotransmissores: A dieta cetogênica pode afetar a concentração de certos neurotransmissores no cérebro, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), que tem um papel inibitório no sistema nervoso central (*Wells,J et al.,2020*).

1.1 CLASSIFICAÇÕES DE CRISES EPILÉPTICAS

As crises epiléticas são causadas por atividade elétrica anormal no cérebro. O cérebro normalmente funciona por meio de sinais elétricos coordenados entre os neurônios. Uma crise ocorre quando há uma descarga anormal e excessiva de sinais elétricos, que pode afetar a função normal do cérebro. Os episódios resultaram em sinais e sintomas inesperados e involuntários, ocorrendo alterações motoras, sensoriais, perceptivas e mentais (*Yacubian e Kochen., 2014*).

A epilepsia é uma propensão a episódios convulsivos frequentes, com diversas origens, como tumores cerebrais, infecciosas, hereditárias, estruturais, metabólicas que é associada ao uso de substâncias ilícitas, além de causas desconhecidas. A confirmação da epilepsia ocorre quando há dois episódios convulsivos não provocados em mais de 24 horas, permitindo que profissionais de saúde iniciem o tratamento (*Fisher et al., 2014*). Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), propõe duas definições para epilepsia: a conceitual, exigindo apenas uma crise epilética para diagnóstico, desde que o paciente apresente outros fatores de risco, como alterações no eletroencefalograma ou dano cerebral; e na prática, que caracteriza a epilepsia por duas manifestações em mais de 24 horas, probabilidade de ter 60% de convulsão após o primeiro evento não provocado ou convulsão reflexa desencadeada por estímulos externos ou atividades do paciente (*Fisher et al., 2014*).

A manifestação simultânea de diferentes tipos de crises epiléticas, incluem aspectos clínicos, padrões de ocorrência, manifestações psicológicas e neurológicas, além de resultados anormais em exames como eletroencefalograma, ressonância magnética cerebral e tomografia computadorizada. Exemplos dessas crises incluem a síndrome de West e a síndrome de Lennox-Gastaut (*Fisher et al., 2014*).

A apresentação de sinais e sintomas varia conforme a área do cérebro afetada durante uma crise, sua origem e o modo como se propagam. Geralmente, as crises têm uma duração breve, podendo durar apenas alguns segundos, embora, em casos especiais, podem se estender por até 4 a 5 minutos (*Yacubian; Kochen.,2014*). Crises iniciais de origem focais se originam em apenas um hemisfério cerebral, existem dois tipos de definições como as perceptivas, quando a consciência permanece intacta e as não perceptivas, atinge a consciência (*Fisher et*

al., 2017). Pacientes com crises não perceptivas podem perder o contato com a realidade e o ambiente em que está, além de não reter a memória dos eventos durante uma crise (*Yacubian; Kochen., 2014*). As crises de início generalizado se originam inicialmente em um hemisfério cerebral, mas afeta ambos os hemisférios, tanto o esquerdo quanto o direito (*Yacubian; Kochen., 2014; Fisher et al., 2017*).

As crises generalizadas que indicam o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, têm origem em algum ponto do encéfalo e difundem-se de forma bilateral. A localização de início pode variar entre uma crise e outra. As crises de início desconhecido podem ser classificadas em categorias motoras, que incluem tônico-clônicas, não motoras e não classificadas. O termo “não classificado” indica crises com padrões que não se encaixam nas outras categorias como crises com informações insuficientes para categorização (*Fisher et al., 2017*).

Figura 1- Representação da origem e propagação de uma crise focal e crise generalizada.

Tipos de crise de epilepsia



CRISE DE EPILEPSIA GENERALIZADA

Atinge os dois hemisférios cerebrais



CRISE DE EPILEPSIA FOCAL

Atinge áreas específicas do cérebro

Crises Generalizadas de Ausência: tem uma duração de 4 a 20 segundos, ocorrem manifestações clínicas geralmente sutis, uma desconexão da realidade durante a crise e ocasionalmente, podem ocorrer automatismos orais e manuais, variações no tônus muscular e indícios autonômicos (*Yacubian; Kochen.,2014*).

Crises Mioclônicas: Afetam os músculos da região ocular, é mais comuns em pacientes com fotossensibilidade e seus sintomas incluem piscadas rápidas das pálpebras e desvio do globo ocular para cima (*Yacubian; Kochen.,2014*).

Crises Atônicas: se caracterizam por perdas súbitas e intensas da musculatura responsável pela postura, os pacientes podem apresentar sinais clínicos das crises mioclônicas, e essas crises são potencialmente perigosas devido à perda de musculatura postural, levando a quedas e possíveis lesões físicas (*Yacubian; Kochen.,2014*).

Crises Tônicas: Causa comprometimento motor com variação na extensão, dependendo do pacientes, afetam grupos musculares, incluindo axiais (face), axorizométicos (escápula e pélvis) e globais (todas as áreas do corpo), e também podem atingir músculos respiratórios, levando a alterações na respiração (*Yacubian; Kochen.,2014*).

Crises Tônico-Clônicas: Causa perda de consciência, imobilidade, tremores e contrações nas extremidades e representam um risco potencial se persistirem por mais de 30 minutos, podendo causar danos às funções cerebrais (*Monteiro.,2020*).

Além das crises já conhecidas e descritas pela ILAE em 1981, a versão mais recente de 2017 introduziu novos termos para outros tipos de crises. As novas definições incluem subdivisões adicionais no grupo das crises focais, a saber: crises emocionais, autonômicas, cognitivas e paradas comportamentais. (*Fisher et al., 2017*)

Crises Emocionais:

- Alterações emocionais predominantes.
- Pode incluir agitação, ansiedade, medo, paranoia, prazer, felicidade, êxtase, risos e choro (*Fisher et al., 2017*).

Crises Autonômicas:

- Envolvem o sistema nervoso autônomo.
- Manifestações podem incluir sensações de calor ou frio, rubor, palpitações, alterações na respiração, arrepio, entre outros sintomas (*Fisher et al., 2017*).

Crises Cognitivas:

- Caracterizadas por déficits na linguagem.
- Apresentação de alucinações, ilusões, pensamentos intrusivos (*Fisher et al., 2017*).

Paradas Comportamentais:

- Envolve paralisação dos movimentos.
- Ausência de resposta, falta de reação.
- Predominante ao longo de toda a crise para ser classificada dessa maneira (*Fisher et al., 2017*).

1.2 CANNABIS SATIVA

Por volta de 4000 a.C, a Cannabis, membro da família Cannabaceae, teve seus primeiros registros de cultivo de fibras na China durante a dinastia Han. A planta foi utilizada em diversas culturas, como Índia, Tibete, Pérsia e Assíria, para fins medicinais, recreativos e religiosos a partir de 1000 a.C. Seu uso se expandiu para a Europa ao longo do Mediterrâneo, persistindo até os tempos modernos (*Carvalho.,2017*).

Além de suas fibras resistentes, conhecidas como cânhamo, utilizadas na produção de tecidos, a planta era empregada na Índia antiga para propósitos religiosos e medicinais pelos hindus, estimulando a meditação e tratando problemas como insônia e febres (*Ribeiro.,2014*).

A Cannabis é uma planta dioica, com pés machos e fêmeas. Os machos têm uma vida mais curta, falecendo após liberarem o pólen, enquanto as fêmeas vivem

mais e morrem após as sementes amadurecerem. No contexto recreativo e medicinal, as fêmeas desempenham um papel crucial, produzindo quantidades substanciais de canabinoides. Existem outras espécies, como *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* (Ribeiro.,2014).

Com mais de 100 fitocanabinoides, a *Cannabis* interage com o sistema endocanabinóide e outras redes de sinalização (Rosenbeg et al.,2015). O Δ 9-tetra-hidrocanabinol (THC) é o fitocanabinoide é mais abundante nas flores da *Cannabis sativa* L, e também é responsável pelos seus efeitos psicóticos em pessoas. Seus efeitos aumentam o fluxo de dopamina no córtex pré-frontal medial (Matos et al.,2017; Guerra.,2019). Apesar dos efeitos psicóticos, o THC pode ser benéfico para pacientes com câncer ou HIV, estimulando o apetite e aliviando náuseas causadas pela quimioterapia (Guerra., 2014).

Já o canabidiol (CBD), que não produz efeitos psicoativos, e não afeta o desempenho cognitivo negativamente. O CBD é reconhecido por suas propriedades terapêuticas (Guerra.,2014).

Figura 2- Planta *Cannabis sativa*



Fonte: Matos et al., 2017

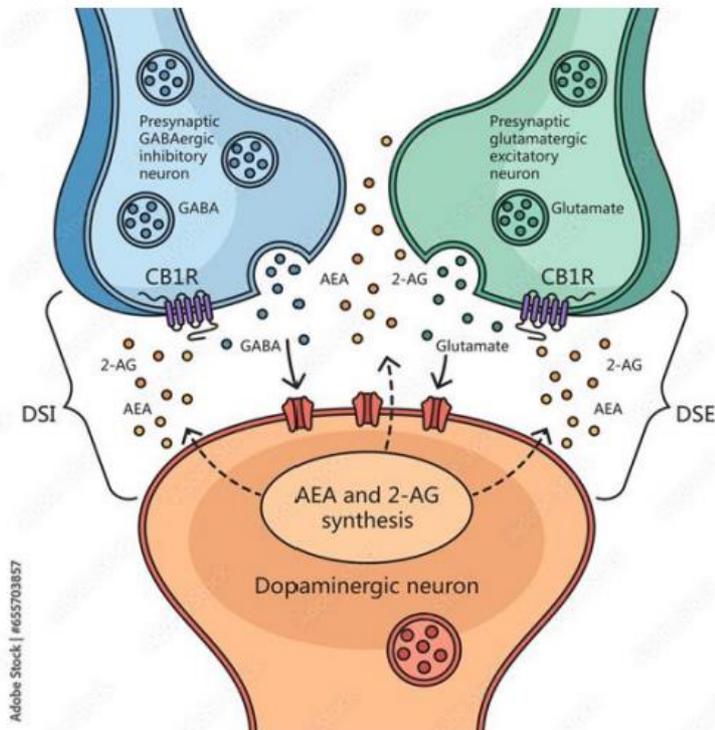
1.3 Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinóide desempenha funções regulatórias de grande importância, e esses endocanabinóides estão localizados o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico. Isso o torna um alvo terapêutico relevante para diversos distúrbios, tais como náuseas e vômitos, dor, inflamação, enfermidades cardiovasculares, glaucoma, câncer, espasticidade e epilepsia (*Carvalho.,2017*).

O fenômeno conhecido como "supressão da excitação / inibição induzida pela despolarização" (DSE e DSI, respectivamente) representa o mecanismo primordial de ação dos endocanabinóides. Acredita-se que a despolarização pós-sináptica desencadeia a liberação de uma substância até então desconhecida, que temporariamente limita a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos. Essa descoberta, juntamente com o reconhecimento do óxido nítrico (NO), mudou o conceito sobre a sinalização retrógrada, em contraste com a visão predominantemente anterógrada da sinalização sináptica (*Rosenberg., 2015*).

A observação de um aumento (ou impedimento) de DSE e DSI em resposta à administração de um agonista de CB1R (ou um antagonista) sugere que esse processo é mediado por um ligante canabinoides endógeno. Esses endocanabinóides foram identificados como anandamida e 2-AG (2-araquidonoyl glicerol), que são compostos lipossolúveis, ilustrado na figura 3 (*Rosenberg., 2015*).

Figura 3: Despolarização de inibição induzida e a Despolarização de supressão da excitação:



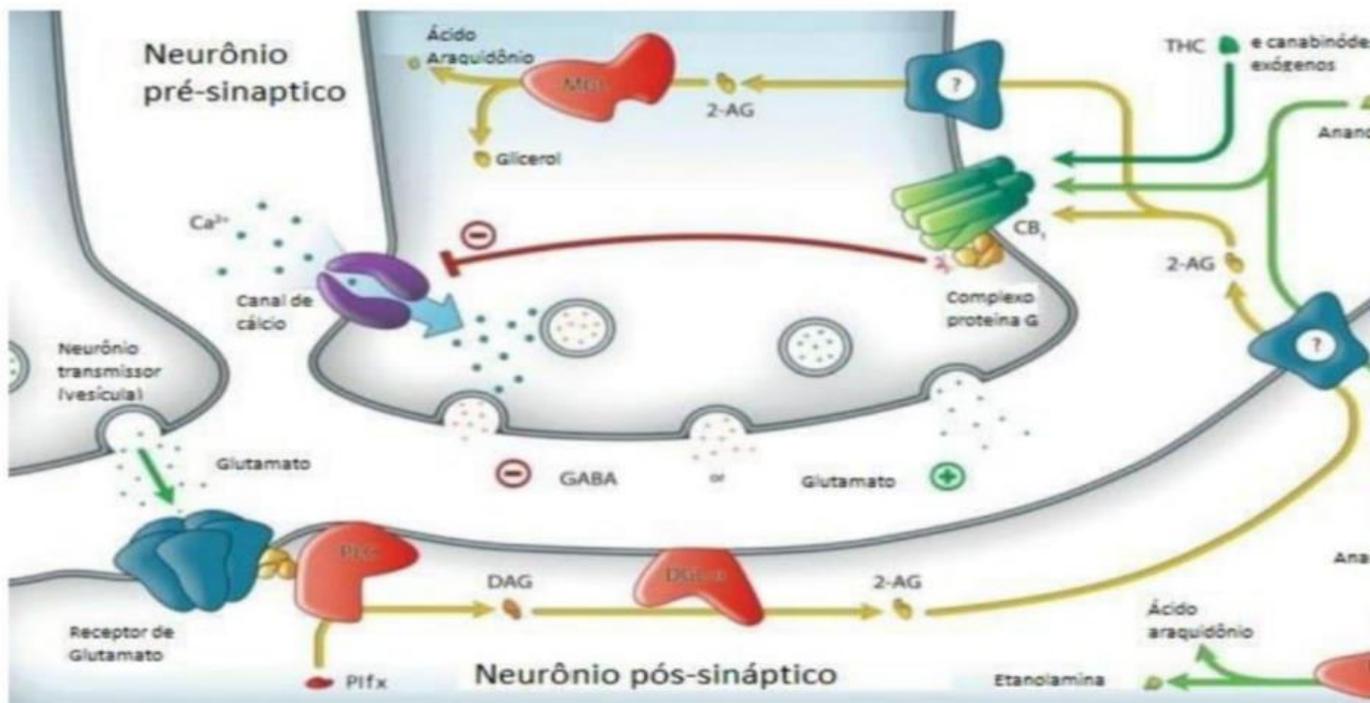
Os receptores CB1 têm uma ampla distribuição no corpo e são predominantemente encontrados em áreas pré-sinápticas do sistema nervoso central. Essas áreas estão relacionadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção. Além disso, os receptores CB1 são responsáveis pela maioria dos efeitos psicoativos dos canabinoides (Matos *et al.*,2017).

Os receptores CB2 estão localizados no sistema imunológico e em regiões específicas do sistema nervoso central, como a célula micróglia e áreas pós-sinápticas. Esses receptores podem desempenhar um papel na regulação da liberação de citocinas por células do sistema imunológico e na migração dessas células, contribuindo para a redução da inflamação e de certos tipos de dor. Estudos também sugerem que os receptores CB2 podem ser encontrados em células neurais envolvidas na percepção e modulação da dor (Matos *et al.*,2017).

Os receptores CB1 e CB2 estão ligados a proteínas G inibitórias que, quando ativadas, levam à inibição da enzima adenilatociclase, resultando na redução dos níveis de AMP cíclico (Monofosfato cíclico de adenosina) e na inibição dos canais de cálcio. Além disso, a ativação dos receptores CB1 tem a capacidade de bloquear a liberação de outros neurotransmissores, sejam eles inibitórios ou excitatórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato (Babayeva. M *et al.*,2014).

A produção dos endocanabinóides ocorre no corpo e dendritos dos neurônios em resposta ao influxo de cálcio induzido desencadeia a ativação de fosfolipases que convertem fosfolípidios em endocanabinóides. Essas substâncias são liberadas imediatamente após a atividade sináptica excitatória e, em seguida, ativam sequencialmente os receptores endocanabinóides pré-sinápticos. Isso resulta na inibição da adenilato ciclase e na abertura dos canais de potássio, levando à redução da transmissão (Matos *et al.*, 2017). Os endocanabinóides sinalizam o fechamento dos canais de cálcio, resultando na redução da liberação de neurotransmissores e desempenham um papel na modulação da transmissão de informações entre os terminais pré-sinápticos e pós-sinápticos, agindo como mensageiros sinápticos retrógrados. Eles funcionam como neurotransmissores não convencionais, em contraste com os neurotransmissores clássicos. O processo é concluído quando os endocanabinóides são captados pelos terminais pré-sinápticos, conforme ilustrado na Figura 4 (Matos *et al.*, 2017)

Figura 4: Descrição os receptores CB1 e CB2 no sistema endocanabinóide



A estimulação dos receptores endocanabinóides causa a modificação de diversos neurotransmissores, como a acetilcolina, a dopamina, o GABA, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e os opioides endógenos, em circunstâncias normais (Matos *et al.*, 2017).

1.4 Ação do Canabidiol na epilepsia

O aumento da atividade neuronal é conhecido na neurofisiologia como atividade neuronal epileptiforme (*Yacubian; Kochen.,2014*). Esse fenômeno ocorre devido a algum defeito crônico ou agudo nos mecanismos fisiológicos que regulam a estimulação (ativação sináptica). O controle desse fluxo de estimulação é influenciado por mecanismos autorreguladores em cada sinapse, bem como pela conectividade entre neurônios, alguns dos quais têm efeitos inibitórios, enquanto outros têm efeitos excitatórios nos circuitos neuronais (*De carvalho., 2017; Da costa.,2017*). Em situações anormais, como mencionado anteriormente, essas condições podem ser desencadeadas por síndromes, traumas, mutações genéticas, entre outras causas (*Yacubian; Kochen., 2014*). Nessas circunstâncias, ocorrem anormalidades que resultam em um desequilíbrio de excitação, uma vez que os neurônios inibitórios falham em cumprir seu papel de contrabalanceamento (*De carvalho., 2017*). Essa hiperexcitação desencadeia um ciclo de retroalimentação que se espalha pelos circuitos neuronais, resultando em uma reação em cadeia que causa sincronização anormal, resultando em atividades desordenadas nos circuitos afetados (*De carvalho., 2017*).

As áreas do cérebro afetadas por essa disfunção são responsáveis por várias formas de manifestações associadas a convulsões. Os endocanabinóides são produzidos como resposta à atividade epileptiforme e ativam os receptores CB1 nos neurônios excitatórios, com o propósito de conter o excesso de atividade neuronal. Essa hiperexcitação desencadeia um ciclo de retroalimentação que se espalha pelos circuitos neuronais, resultando em uma reação em cadeia que causa sincronização anormal, resultando em atividades desordenadas nos circuitos afetados (*De carvalho.,2017*).

O mecanismo de ação do CBD, que demonstra eficácia na redução das crises epiléticas, ainda não foi completamente esclarecido. No entanto, estudos sugerem duas hipóteses. A primeira hipótese diz que, o canabidiol atua na modulação da transmissão sináptica ao bloquear os canais de cálcio (Ca²⁺) e potássio (K⁺) dependentes de voltagem. Ao bloquear esses canais, a

hiperexcitabilidade que leva a uma excessiva liberação de neurotransmissores também é inibida (*Da costa., 2017*).

A segunda hipótese, investigada em estudos comparativos, envolveu a avaliação da capacidade do CBD em bloquear o efeito pró-convulsivo em comparação com um antagonista do receptor GABAA (ácido bicuculina) e um antagonista do receptor de glicina tipo A (estricnina). Essas pesquisas indicaram que o efeito anticonvulsivante do CBD é mais eficaz quando o receptor GABAA é ativado, enquanto o CBD bloqueou apenas o ácido bicuculina, evidenciando uma influência específica do CBD em certos mecanismos neuroquímicos relacionados às crises epiléticas (*Da costa., 2017*).

2 JUSTIFICATIVA

Esse trabalho tem como finalidade demonstrar a eficácia do uso do canabidiol no tratamento de pacientes que sofrem de epilepsia refratária dando a elas uma melhora na qualidade de vida e também reforçar a importância de investigações mais aprofundadas e consideração clínica desta alternativa terapêutica.

3 Metodologia

Foram pesquisados artigos científicos nas plataformas PubMed, SciELO, Google acadêmico no idioma inglês e português, entre os anos de 2013 – 2023. Foram pesquisados 250 artigos, onde 22 artigos foram utilizados, pois continham o tema proposto, os critérios de inclusão: estudos de revisão bibliográfica mostrando o uso do CBD, melhora na qualidade de vida dos pacientes e o mecanismo de ação do canabidiol, os critérios de exclusão foram: Artigos repetidos, em outros idiomas, e artigos pagos, e foram usadas as palavras chaves como epilepsia refratária, cannabis medicinal, canabidiol, canabinoides e convulsões. A pesquisa foi realizada através de artigos de revisão bibliográfica.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Descrever os possíveis mecanismos de ação dos fitocanabinoides durante o tratamento da epilepsia refratária através das substâncias contida na Cannabis medicinal

4.2 Objetivos específicos

- Analisar os principais componentes da Cannabis medicinal, o Canabidiol (CBD) e o $\Delta 9$ -Tetra-hidrocanabinol (THC)
- Entender os efeitos fisiológicos causados pelos canabinoides no tratamento da epilepsia refratária.

5 Resultados

Tabela 1: Resultados dos estudos individuais selecionados

| Autores/ Ano | Estudo | Amostra | Detalhe do estudo | Resultado | Efeitos adversos |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|---|---|---|
| <i>Press; Knupp; Chapman.,2015</i> | Pesquisa retrospectiva em pacientes pediátricos com diferentes tipos de epilepsia que usaram extratos orais contendo Cannabis | 48 pacientes. | Levantamento da frequência e duração das convulsões. | - 57% apresentaram diminuição na duração e na frequência da convulsão. | Nenhum relato |
| <i>Geffrey et al., 2015</i> | Estudo investigativo a 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. |
| <i>Tzadok et al.,2016</i> | Cannabis medicinal | | -Estudo retrospectivo | 90% dos pacientes | - efeitos positivos não |

| | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|
| | <p>enriquecida com CBD para epilepsia pediátrica intratável</p> | | <p>- Quatro centros de epilepsia em Israel</p> <p>- Medicação a base de CBD e THC com Proporção CBD 20:1THC</p> | <p>relataram melhora nas crises epiléticas</p> <p>-18% dos pacientes relataram uma redução de 75% a 100% das crises epiléticas</p> <p>-34% dos pacientes relataram uma redução de 50% a 75% das crises epiléticas</p> <p>-12% dos pacientes relataram uma redução de 25% a 50% das crises epiléticas</p> <p>-26% dos pacientes relataram uma redução de menos</p> | <p>estão relacionados a crises epiléticas</p> <p>-44/75 pacientes relataram uma melhora na qualidade de vida</p> <p>- 25/44 pacientes relataram melhora no comportamento e no estado de alerta</p> <p>- 11/44 relataram melhora na linguagem, comunicação e habilidades motoras</p> <p>-8/44 relataram melhora na qualidade do sono</p> <p>Outros efeitos adversos: 7% dos pacientes tiveram intolerância ao</p> |
|--|---|--|---|---|--|

| | | | | | | |
|-----------------------|---|--|---|--|---|-----|
| | | | | | 25% das crises epiléticas -7% dos pacientes relataram uma piora nas crises epiléticas | THC |
| Devinsky et al., 2018 | Efeito do canabidiol nas crises convulsivas na síndrome de Lennox-Gastaut | -225 pacientes foram inscritos -76 Grupo CBD de 20mg -73 Grupo CBD de 10mg - 76 Grupo Placebo | -Estudo duplo-cego Realizado em -30 centros clínicos EUA -Controlado por placebo | -76 pacientes do grupo CBD de 20mg tiveram uma redução de 41,6% nas crises epiléticas - 73 pacientes do grupo CBD 10mg tiveram uma redução de 37,2% nas crises epiléticas - 76 pacientes do grupo placebo tiveram uma redução de 17,2% nas | - os pacientes relataram sonolência, diminuição de apetite e diarreia | |

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|----------------|---|--|---|--|
| | | | | | crises epilépticas | |
| <i>Rosenberg et al., 2018</i> | Qualidade de Vida na Epilepsia Infantil (QOLCE) em pacientes pediátricos inscritos em um estudo clínico prospectivo e aberto com canabidiol (CBD) | - 48 pacientes | -Estudo aberto -Centro de epilepsia em Nova York - Epidiolex (99% de CBD em sua composição) | - 39,4% dos pacientes relataram uma redução na frequência das crises epilépticas - 41,7% na taxa de resposta que se refere à porcentagem total de pessoas que responderam positivamente ao tratamento | - Melhora na energia - melhora na memória - melhora nas funções cognitivas - melhora nas interações sociais - melhora no comportamento Outros efeitos adversos - fadiga - sonolência | |

6 Discussão

O uso de óleo de CBD enriquecido no tratamento de crianças com epilepsia intratável tem sido um tópico de pesquisa em crescimento. Três estudos retrospectivos realizados entre 2015 e 2016 (*Press;Knupp;Chapman., 2015*), (*Hussain et al., 2015*), e (*Tzadok et al., 2016*) exploraram essa abordagem terapêutica. Os estudos anteriores destacaram a eficácia da cannabis rica em CBD no controle das convulsões pediátricas, embora tenham enfrentado limitações relacionadas à falta de objetividade e informações cruciais sobre a população científica e as diferentes formulações de compostos usados. Em particular, dois estudos (*Press;Knupp;Chapman., 2015*) e (*Hussain et al., 2015*) indicaram uma redução na frequência de convulsões e efeitos benéficos adicionais, como melhoria do sono e humor.

O estudo de Press e colaboradores (2015) foi uma revisão retrospectiva de prontuários, envolvendo 75 crianças com várias formas de encefalopatias epiléticas que receberam cannabis medicinal. Os resultados mostraram que 33% das crianças experimentaram uma redução superior a 50% no número de convulsões, variando de acordo com a síndrome epilética. Além disso, o estudo de Hussain e colaboradores (2015) foi um questionário online que envolveu 117 pais e revelou alta eficácia percebida, com 85% relatando alguma redução na frequência das crises. Também foi observada melhoria em habilidades motoras e de linguagem em 10% dos pacientes.

Por outro lado, o estudo de Tzadok e colaboradores (2016) representou uma abordagem mais rigorosa, com informações planejadas sobre os pacientes e a evolução de suas epilepsias, além do uso de formulações de cannabis enriquecidas com CBD bem controladas e tituladas sob supervisão médica. Os critérios de inclusão foram extremamente seletivos, abrangendo apenas pacientes com epilepsia intratável grave. A dosagem de CBD foi mantida relativamente baixa em grande parte dos pacientes. As limitações incluem a ausência de um grupo de controle, variação na taxa de aumento da dosagem e dependência das informações fornecidas pelos pais.

Os três estudos destacam uma atenção crescente à utilização do óleo de CBD enriquecido no tratamento da epilepsia pediátrica. Os resultados sugerem que a cannabis rica em CBD pode oferecer benefícios benéficos no controle das convulsões, com relatos de redução na frequência das crises e melhoria em outros aspectos, como qualidade de sono, estado de alerta e humor. No entanto, é importante ressaltar que esses estudos enfrentam desafios, incluindo especificações relacionadas à falta de objetividade, falta de dados detalhados sobre a população estudada e variação nas formulações de compostos utilizados.

O estudo de Tzadok e colaboradores (2016) se destaca por sua abordagem mais rigorosa, que incluiu o acompanhamento próximo de pacientes por médicos especializados e a utilização de formulações de cannabis bem controladas. Apesar disso, o estudo também enfrenta limitações, como a ausência de um grupo de controle e a dependência das informações fornecidas pelos pais.

No geral, os resultados desses estudos sugerem a eficácia do CBD no tratamento da epilepsia pediátrica intratável, e também precisa ser realizado mais pesquisas, incluindo estudos controlados, de longo prazo e com um número maior

de pacientes, para confirmar esses achados e entender melhor os benefícios e os possíveis efeitos colaterais dessa abordagem terapêutica. Além disso, a padronização das formulações e dosagens é essencial para garantir a segurança e a eficácia do tratamento.

Os estudos feitos por Rosenberg e colaboradores (2018) e Devinsky e colaboradores (2016) apresentam perspectivas sobre o uso de CBD (canabidiol) no tratamento de epilepsia e seus potenciais impactos na qualidade de vida (QV) dos pacientes. Rosenberg e colaboradores (2018) destaca um estudo prospectivo e aberto que revelou melhorias significativas na QV de crianças e adultos jovens com epilepsia grave de início na infância. Essas melhorias foram observadas em vários aspectos, como energia, memória, aspectos cognitivos, controle emocional, interações sociais e comportamento. Esses resultados corroboram observações anteriores em estudos que envolvem o tratamento com cannabis medicinal, nos quais os pais relatam melhorias em vários aspectos, como humor, sono e linguagem.

Por outro lado, Devinsky e colaboradores (2016), reconhece a possível melhoria na qualidade de vida com o uso de CBD, destaca algumas limitações importantes no estudo em questão. A ausência de cegamento e de um grupo comparado aumenta o potencial de respostas placebo, especialmente considerando a atenção da mídia e a seleção dos participantes. Além disso, as medidas de QV relatadas pelos cuidadores podem não refletir completamente as experiências dos pacientes, indicando a necessidade de estudos futuros que meçam a QV diretamente com os pacientes. A não conclusão do questionário de Qualidade de Vida da Epilepsia Infantil por alguns cuidadores e a falta de rastreamento de fatores relacionados às convulsões são apontadas como limitações, sugerindo a necessidade de ensaios clínicos mais rigorosos e planejados.

Rosenberg e colaboradores (2018) e Devinsky e colaboradores (2016), ambos reconhecem a importância do estudo da QV em pacientes com epilepsia tratados com CBD, mas divergem nas conclusões sobre a solidez das evidências apresentadas. O primeiro texto destaca resultados positivos, enquanto o segundo enfatiza limitações e a necessidade de estudos mais controlados. Essa divergência destaca a complexidade do tema e a importância de abordagens metodológicas robustas para avaliar os reais benefícios terapêuticos do CBD no contexto das síndromes epiléticas

Os estudos de Geffrey e colaboradores (2015) e Devinsky e colaboradores (2018) abordam interações medicamentosas envolvendo o canabidiol (CBD), mas em contextos distintos. Geffrey e colaboradores (2015). Destacam a influência do CBD nos níveis de N-desmetilclobazam (nCLB), uma forma ativa do clobazam (CLB), sugerindo uma interação que afeta o metabolismo do medicamento. O estudo ressalta a importância de compreender como o CBD pode influenciar outros medicamentos, incluindo considerações sobre polimorfismos genéticos.

Já o estudo de Devinsky e colaboradores (2018) é um ensaio clínico focado na eficácia do CBD na redução das crises convulsivas em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. Aqui, a interação do CBD com o clobazam também é mencionada, evidenciando a eficácia do CBD na redução das crises. No entanto, são discutidos eventos adversos, como perda de apetite e elevações nas enzimas hepáticas, especialmente em doses mais elevadas, levantando preocupações sobre a segurança a longo prazo.

Os estudos feitos por Geffrey e colaboradores (2015) e Devinsky e colaboradores (2018) mostraram a necessidade de compreender as interações do CBD com outros medicamentos, como o clobazam, para melhorar o tratamento da epilepsia. No entanto, o equilíbrio entre os benefícios terapêuticos do CBD e seus efeitos colaterais e interações medicamentosas deve ser cuidadosamente considerado em futuros estudos e tratamentos clínicos. É evidenciada a importância de mais pesquisas para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do CBD em pacientes com epilepsia refratária, considerando a individualidade de cada paciente.

7. Conclusão

Pode-se concluir que o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária é promissor, porém mais estudos devem ser levantados para obter mais informações sobre o mecanismo de ação do canabidiol na epilepsia refratária, e também para obter uma dosagem correta do medicamento a base do CBD e as possíveis interações medicamentosas que podem prejudicar a eficácia do CBD ou ainda resultar em toxicidade.

Referências Bibliográficas

Arzimanoglou, Alexis; Brandl, Ulrich; Cross, J Helen; Gil-Nagel, Antonio; Lagae, Lieven; Landmark, Cecilie Johannessen; Specchio, Nicola; Nabbout Rima; Thiele, Elizabeth A; Gubbay, Oliver; Ramantani, Georgia (2020). Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord.* 2020 Feb 1;22(1):1-14. Doi: 10.1684/epd.2020.1141.

Babayeva, M. Marijuana Compounds: A Non-Conventional Therapeutic Approach to Epilepsy in Children. *Addiction & Addictive Disorders*, v. 1, p. 1–9, 30 set. 2014.

Carvalho, C. R.; Hoeller, A. A.; Franco, P. L. C; Eidt, I; Walz, R.
Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde*, Rio Grande,.v 29, n.1, p. 54-63,Jan./Jul. 2017. doi.org/10.14295/vittale. V29i1.6292

Carvalho, Cristiane Ribeiro, et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol, *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde* v. 29 n.1, 2017, p. 54-63. Disponível em: <<https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292>> Acesso em: 24/09/2021

Clayton Augusto Assunção^{1*}, Luis Eduardo Ribeiro Coelho
, Rogério Saint-Clair, Pimentel Mafra Uso de canabidiol no tratamento da epilepsia de difícil controle. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, Maringá, v.17, n. 2, p.110-113, fev. 2017. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acesso em: 14 jul.20207

Da costa.,2017, análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológica, Universidade federal de Santa Catarina centro de ciências biológicas.

De carvalho, Cristiane Ribeiro; Hoellerb, Alexandre Ademar; Francoc, Pedro Leite Costa; Eidtc, Ingrid; Walz, Roger. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Revista de Ciências da Saúde. Santa Catarina. 2017

Devinsky O, et al. Canabidiol: farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Epilepsia 2014;55:791-802.2016

Fisher, Robert S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. 2014. 8 f. Tese (Doutorado) - Curso de Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, 2014.

Fisher, Robert S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, [s.l.], v. 58, n. 4, p.522-530, 8 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13670>

Geffrey, A. L. et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia, Massachusetts, v.56, n.8, pg.1246-1251, ago. 2018. DOI:10.1111/epi.1306.

Guerra, Mirian Elisa Rodrigues. Investigação do modo de ação independente de receptores do endocanabinóide anandamida por dinâmica molecular. 2019. 138 f. Tese (Doutorado) - Biofísica Molecular, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2019.

Hussain SA., Zhou R.,Jacobson C. Eficácia percebida de extratos de cannabis enriquecidos com canabidiol para tratamento de epilepsia pediátrica: um papel potencial para espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut. Epilepsia Comportamento. 2015; 47 : 138-141

Jana Wells, Arun Swaminathan , Jenna Paseka , e Corrine Hanson Eficácia e segurança de uma dieta cetogênica em crianças e adolescentes com epilepsia

refratária – uma revisão Publicado on-line em 17 de junho de 2020. doi: 10.3390/nu12061809

Monteiro, Tiago Pires Mendes. Uso Terapêutico do Canabidiol na Epilepsia – Revisão de Literatura. Centro Universitário de Brasília. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES. Graduação em Biomedicina. Brasília: 2020. Disponível em:<<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15045/1/Tiago%20Pires.pdf>> Acesso em: 24/09/2021.

Matos, R. L. A.; Spinola, L. A.; Barboza, L.L.; Garcia, D. R.; França, T.C.C.; Affonso, R.S. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. Revista. Virtual Química, Niterói, v.9, n. 2, p. 786-814, 2017.<http://doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>

Orrin Devinsky, M.D., Anup D. Patel, M.D., J. Helen Cross, M.B., Ch.B., Ph.D., Vicente Villanueva, M.D., Ph.D., Elaine C. Wirrell, M.D., Michael Privitera, M.D., Sam M. Greenwood, Ph.D., Claire Roberts, Ph.D., Daniel Checketts, Msc., Kevan E. VanLandingham, M.D., Ph.D., and Sameer M. Zuberi, M.B., Ch.B., M.D. for the GWPCARE3 Study Group May 17, 2018, N Engl J Med 2018; 378:1888-1897 DOI: 10.1056/NEJMoa1714631

Pressione CA, Knupp KG, Chapman KE. Relato dos pais sobre a resposta aos extratos orais de cannabis para o tratamento da epilepsia refratária. *Epilepsia Comportamento*. 2015; 45 :49–52.

Ribeiro, José António Curral. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. 2014. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

Rosenberg, E. C.; Tsien, R. W.; Whalley, B. J.; Devinsky. O. Cannabinoids and Epilepsy. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, West Hartford, v. 12, p.747-768, Ago, 2015.<http://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>

Sills , MA Rogawski Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes atualmente utilizados Neurofarmacologia , 168 (2020) , p. 107966

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.

Yacubian, Elza Márcia Targas; Kochen, Sílvia. Crises Epiléticas. Bela Vista: Casa da Leitura Médica, 2014. 84 p.

