

O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia Refratária Pediátrica: Uma Revisão Integrativa

*Title: The Use of Cannabidiol in the Treatment of Pediatric Refractory Epilepsy:
An Integrative Review*

Silas da Silva Gouveia^{1*}; Alícia Jesus da Conceição²; Sarah dos Santos Monte³

Silas da Silva Gouveia* (autor correspondente); Faculdade Santo Antônio, Alagoinhas - Bahia, Brasil, 48090-020, silasgouveiasilva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-7970-8476>

Alícia Jesus da Conceição; Faculdade Santo Antônio, Alagoinhas – Bahia, Brasil, 48090-020, alicia.201910751@fsaa.edu.br

Sarah dos Santos Monte; Faculdade Santo Antônio, Alagoinhas - Bahia, Brasil, 48090-020, sarah.20190694@fsaa.edu.br

Resumo

O Canabidiol – CDB é uma substância não psicoativa originária da *cannabis sativa*, apresenta efeitos satisfatórios no tratamento da epilepsia, doença caracterizada como distúrbio cerebral crônico, acarretando uma descarga anormal, excessiva, intermitente e autolimitada de neurônios em determinada área do encéfalo tendo como principal sintomatologia crises convulsivas epiléticas. Este estudo objetiva resumir os ensaios clínicos randomizados nos idiomas português, inglês e espanhol, que tratem do uso de Canabidiol no tratamento da epilepsia refratária pediátrica, publicados entre os anos de 2013 a 2023, inclusos aqueles que se ajustavam na idade pediátrica pretendida. As bases de dados consultadas foram MEDLINE - PubMed e Scielo utilizando os descritores “epilepsia”, “cannabis sativa”, “refractory epilepsy” juntamente com operador booleano AND para estabelecer a relação lógica entre elas, utilizando o filtro de busca Randomized Controlled Trial. O canabidiol mostrou-se eficiente em seus efeitos farmacológicos no tratamento da epilepsia refratária pediátrica, proporcionando aos pacientes melhor qualidade de vida. Contudo, seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido e os efeitos colaterais causados pelo princípio ativo são frequentes, sendo necessário ênfase no desenvolvimento de novas pesquisas relacionadas com o uso do Canabidiol a longo prazo.

Palavras chave: Endocanabinoides; Canabinoides; Canabidiol; Epilepsia

Abstract

Cannabidiol – CBD is a non-psychoactive substance originating from *cannabis sativa*, which has satisfactory effects in the treatment of epilepsy, a disease characterized as a chronic brain disorder, resulting in an abnormal, excessive, intermittent and self-limited discharge of neurons in a certain area of the brain, with epileptic seizures as its main symptom. This study aims to summarize the randomized clinical trials in Portuguese, English and Spanish, which deal with the use of Cannabidiol in the treatment of epilepsy, published between 2013 and 2023, including those that fit the intended pediatric age. The databases consulted were MEDLINE - PubMed and Scielo using the descriptors “epilepsy”, “*cannabis sativa*”, “refractory epilepsy” together with the Boolean operator AND to establish the logical relationship between them, using the Randomized Controlled Trial search filter. Cannabidiol has shown to be effective in its pharmacological effects in the treatment of pediatric refractory epilepsy, providing patients with a better quality of life. However, its mechanism of action is not yet fully understood and the side effects caused by the active ingredient are frequent, requiring emphasis on the development of new research related to the long-term use of Cannabidiol.

Keywords: Endocannabinoids; Cannabinoids; Cannabidiol; Epilepsy

1. Introdução

A *cannabis sativa* é utilizada pela humanidade há milênios, os primeiros registros do uso desta planta é referendado na farmacopeia do imperador chinês Shen-Nung, século III A.C. onde o mesmo a utilizava para fins medicinais curativos (Grosso, 2020).

Na Índia, entre os anos de 1200 a 800 A.C. a *cannabis* foi descrita no livro “Atharvaveda” com planta medicinal indicada para diversas patologias, usada como anticonvulsivante, ansiolítico, antiespasmódico e anti-inflamatório (Pierro Neto; Pierro; Fernandes, 2023).

Atualmente, a *cannabis sativa* é popularmente conhecida no Brasil como maconha, possui mais de 100 compostos canabinóides identificados, dentre eles o tetrahydrocannabinol (THC), descrito como o psicoativo mais forte (LOPES et al., 2022). Após longo período de repressão devido ao uso recreativo da planta com fins alucinógenos, a *cannabis sativa* tem ganhado destaque científico devido a suas características farmacológicas (Manganelli et al., 2020).

Estudo atuais mostram que o canabidiol – CDB, um dos compostos químicos e não alucinógenos da *cannabis*, apresenta efeitos satisfatório no tratamento da epilepsia. A epilepsia é uma patologia caracterizada como um distúrbio cerebral crônico responsável por desencadear crises epiléticas, expressão utilizada para definir uma descarga anormal, excessiva, intermitente e autolimitada de neurônios em determinada área do encéfalo, podendo ter uma durabilidade de segundos ou de alguns minutos (Silva; Cardoso; Machado, 2013).

Na maioria dos casos, a epilepsia é uma doença de início precoce que se manifesta principalmente em crianças no primeiro ano de vida, a evolução da doença e intensidade das crises epiléticas em idade pediátrica são variáveis. As crises epiléticas (CE) podem causar limitações nas crianças, entende-se que o tratamento deva ter uma abordagem integral, incluindo medicamentos, dieta cetogênica, técnicas de neuroestimulação e quando necessária cirurgia (Manganelli et al., 2020).

Inúmeros artigos incluem o canabidiol como uma abordagem de tratamento que demonstra eficácia e segurança dentro o perfil pediátrico. Crianças com encefalopatias epiléticas refratárias tratadas farmacologicamente quando submetidas ao uso do canabidiol obtiveram reduções significativas das crises epiléticas, em alguns casos indícios de remissão total dos episódios epiléticos, proporcionando melhor qualidade de vida do indivíduo com a síndrome (Devinsky et al., 2017).

Apesar do uso recreativo da *cannabis sativa* ser proibido no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2016 autorizou o registro de medicamentos derivados da cannabis e em 2017 incluiu como planta medicinal na Nomenclatura Brasileira (Penha et al., 2019).

Desta forma, o objetivo desta pesquisa fundamenta-se em revisar os estudos duplos cegos randomizados que utilizam a *cannabis sativa* em comparativo com antiepiléticos convencionais no tratamento da Epilepsia Refratária Infantil, visando compreender os benefícios, eficácia e segurança, bem como a qualidade de vida que o CBD pode proporcionar as crianças que são acometidas por esta síndrome.

2. Material e Métodos

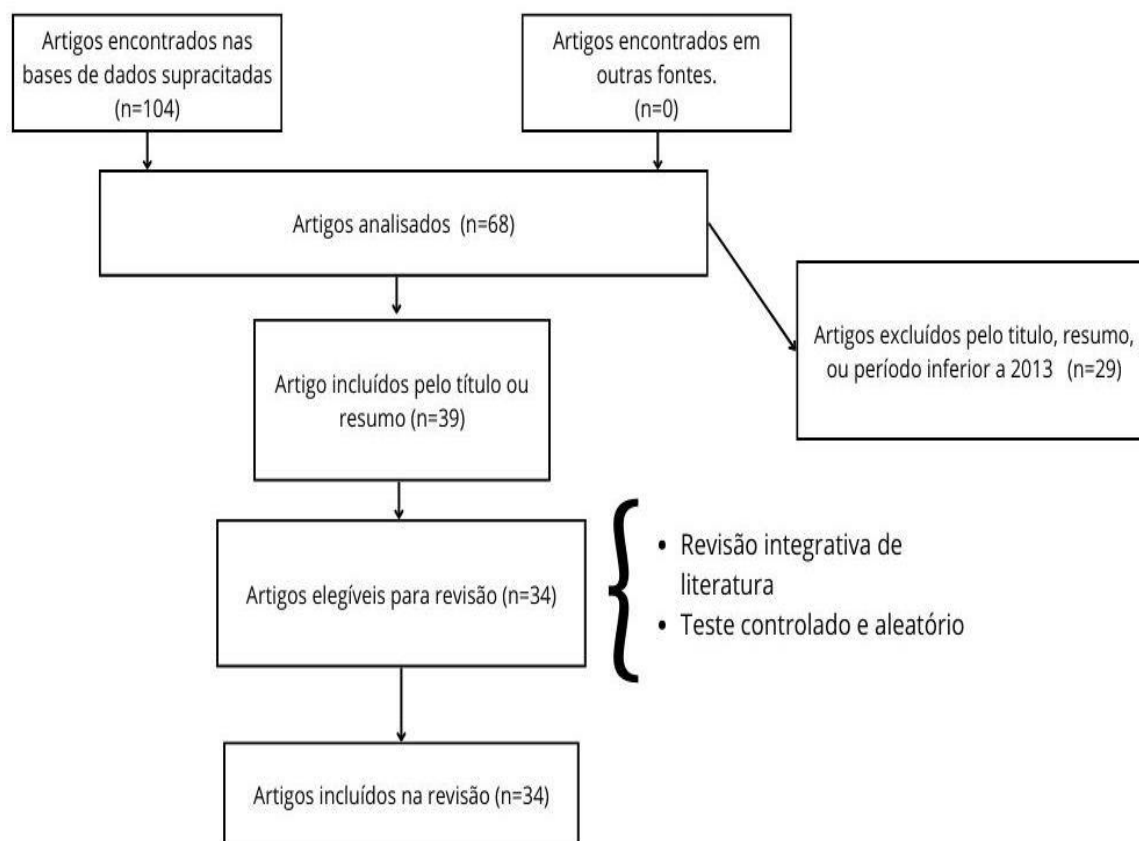
Esta pesquisa caracteriza-se por uma revisão integrativa qualitativa, que objetiva na busca e análises de estudos relevantes que abordem no seu escopo o uso da *cannabis sativa* no tratamento da Epilepsia na população pediátrica.

O método utilizado na construção desta revisão baseou-se em uma busca exploratória de artigos científicos publicados entre os anos de 2013 a 2023. Utilizando os bancos de dados MEDLINE PubMed e Scielo, utilizando os seguintes descritores “epilepsia”, “canabidiol”, “cannabis sativa”, “refractory epilepsy” juntamente com o operador lógico booleano AND a fim de estabelecer relação entres os descritores, inclusos os artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os estudos incluídos foram aqueles que apresentavam ensaios clínicos randomizados e dentro da idade pediátrica pré-estabelecida, ademais, inclusos também estudos de revisão de literatura que referendasse os modelos de crises epiléticas iniciado na infância e dentro da periodicidade pré-estabelecida.

Os critérios de exclusão implicados aos artigos incompatíveis com o propósito desta pesquisa, excluídos aqueles que não vinculavam com a patologia ou com o uso do canabidiol em crianças, também excluídos aqueles estudos que foram publicados nos idiomas escolhidos e/ou fora da cronologia definida.

Figura 1. Fluxograma de pesquisa bibliográfica



3. Resultados

Esta revisão resume as evidências de cinco ensaios clínicos randomizados sobre o uso do Canabidiol (CBD) no tratamento das crises epiléticas. A maioria dos artigos incluíram a solução oral do canabidiol associado a anticonvulsivantes em comparação com placebo, sendo que apenas um único artigo comparou o uso do CBD versus drogas antiepiléticas (DAEs). Os estudos incluem as síndromes de lennox-gastaut e dravet, enquadrando-se os indivíduos na faixa etária de 1 a 57 anos, variando entre as pesquisas.

Em todas as pesquisas consultadas foram relatados redução significativa na frequência das crises epiléticas, reduções entre 50 e 100% das crises, tendo variação de doses entre 5 a 25mg, administradas de duas até três vezes ao dia, iniciando o uso em menores concentrações e elevando-se a dosagem conforme a necessidade e possibilidade de cada participante.

No que concerne os efeitos adversos relacionados ao uso do CBD, em todos os ensaios ocorreram relatos, tendo os mais comuns vômitos, fadiga, pirexia, infecção do trato

respiratório superior, supressão do apetite, convulsões, letargia, sonolência e diarreia. As manifestações dos efeitos adversos foram mais presentes no período de aumento da dose, diminuindo ou cessando quando a dose é estabilizada. Importante ressaltar que nem todos os pacientes foram acometidos pelos efeitos adversos. Ademais, constatou-se que pacientes em uso de algum tipo de valproato sofreram elevação nos níveis das enzimas aminotransferases hepáticas, contudo, o uso contínuo do CBD associado com anticonvulsivante induziram a normalização dos níveis da enzima.

Quadro 1 – Resumo dos artigos sobre o uso do Canabidiol (CBD) no tratamento das crises epiléticas.

Autor, ano	Design de estudo	População do estudo	Tipo de intervenção	Resultados
(Devinsky et al., 2017)	Duplo cego randomizado com placebo	120 crianças e jovens adultos com síndrome de Dravet	20 mg/Kg ao dia ou placebo juntamente com tratamento antiepilético padrão durante 14 semanas	Diminuição da frequência média de crises convulsivas por mês de 12,4 para 5,9 com canabidiol, em comparação com uma redução de 14,9 para 14,1 com placebo.
(Devinsky et al., 2018a)	Duplo cego randomizado com placebo	Pacientes com idades entre 4 e 10 anos portadores da síndrome de Dravet	5, 10 ou 20mg/Kg/d ou placebo duas vezes ao dia, durante 4 semanas de base e 3 semanas com titulação, com redução gradual de 10 dias.	43% dos pacientes que fizeram uso de CBD tiveram uma redução de 50% na frequência das crises versus 27% em uso de placebo. Ademais, cerca de 5% dos pacientes de CBD livraram-se totalmente das crises convulsivas
(Devinsky et al., 2018b)	Duplo cego randomizado com placebo	Pacientes com idade entre 2 a 55 anos	Solução oral de canabidiol, 20 mg/Kg ou placebo	Redução do percentual de crises convulsivas

	placebo	portadores da síndrome de Lennox-gastaut	10 mg/Kg ou placebo, administrado em duas doses igualmente divididas diariamente durante 14 semanas	convulsivas durante o período de tratamento de 41,9% no grupo de 20mg e 37,2% no grupo de 10mg de canabidiol, resultando em reduções significativas das crises.
(Miller et al., 2020)	Duplo cego randomizado com placebo	198 pacientes com idade entre 2 e 18 anos com diagnóstico confirmado de síndrome de Dravet	Solução oral de canabidiol na dose de 10 (grupo CBD10) ou 20 (grupo CBD20) mg/Kg por dia ou placebo em duas doses igualmente divididas por 14 semanas.	Redução percentual na frequência de crises convulsivas de 48,7% (grupo CBD10) e 45,7% (grupo CBD20) e 26,9% para o grupo placebo
(Thiele et al., 2018)	Duplo cego randomizado com placebo	171 pacientes com idade entre 2 e 55 anos de 24 centros clínicos nos Estados Unidos, Holanda e Polônia portadores da síndrome de Lennox-Gastaut	20 mg/Kg de canabidiol oral diariamente ou placebo por 14 semanas	Redução percentual mediana na frequência de crises mensais de 43,9% no grupo canabidiol e 21,8% no grupo placebo

3.1 Epilepsia

A epilepsia é definida como distúrbio de alta hiperatividade neural durante uma faixa de segundos ou minutos, onde o indivíduo entra em crise epilética devido a ocorrência de desequilíbrio cerebral ocasionando descarga elétrica excessiva e concomitante (De Oliveira Costa; Brandão; Segundo, 2020).

Contudo, apenas é configurado como epilepsia quando o indivíduo apresenta duas crises epiléticas não provocadas em um período maior que 24 horas. É interessante ressaltar que crises não provocadas são aquelas que acontecem de forma aleatória, sem nenhum estímulo externo, já as crises provocadas são providas por febres, traumatismos cranianos e múltiplas causas definidas como passageiras (Silva; Cardoso; Machado, 2013).

A epilepsia é uma doença neurológica que demonstra maior incidência ainda em idade pediátrica (Maia et al., 2017), o acometimento da doença até os 16 anos é de 40 a cada 100.000 indivíduos, sendo que aproximadamente 10% da população vive a possibilidade de sofrer uma crise epilética em algum momento da vida (Silva; Cardoso; Machado, 2013). A crise epilética pode ser ocasionada em uma região específica do hemisfério cerebral, a qual é denominada de epilepsia focal, porém, caso a descarga elétrica durante uma crise se espalhe por todo encéfalo, a crise é considerada generalizada (Sirven, 2015).

As bases etiológicas das crises epiléticas são variadas, desde fatores genéticos a lesões estruturais, agentes metabólicos, doenças neurocutâneas, como esclerose tuberosa ou doenças autoimunes, cromossômicas e mitocondriais. Além disso, apesar de ser uma patologia de evidências antigas, a etiologia ainda pode ser desconhecida em determinado indivíduo devido às limitações científicas sobre a patogênese (Weyh, 2023). Apesar disso, 30% das pessoas acometidas por epilepsia são de origem etiológica genética (Rastin; Schenkel; Sadikovic, 2023).

O diagnóstico da doença é realizado de acordo com a quantidade das crises e intervalo entre elas, também através de exames laboratoriais e de imagem, no entanto, caso nenhum diagnóstico etiológico seja definido será importante investigar a relação genética e metabólica subjacente (Zuberi et al., 2022). As epilepsias desenvolvidas nos anos iniciais de vida tendem a ser resistentes aos tratamentos disponíveis, uso de antiepiléticos, dieta cetogênica, altas doses de esteroides e cirurgias (Porter; Jacobson, 2013). Pacientes epiléticos possuem acometimento de funções neurológicas e cognitivas além dos estigmas sociais e consequências psicológicas produzidas ao portador e seus cuidadores (Lopes, 2021).

Quanto à epilepsia infantil, esta pode ser dividida entre a benigna, a qual as crises são facilmente controladas por medicamentos e um grupo menor, onde as crises demonstram ser resistentes ao formato tradicional de tratamento e a criança é submetida a uma politerapia medicamentosa. Devido a amplitude dos casos de farmacoresistência a busca por intervenções alternativas que se mostram eficazes, como o uso do canabidiol tornaram-se evidentes e importante (Ben-Zeev, 2020).

A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) define como refratárias crises epiléticas que não são controladas com o uso adequado de dois antiepiléticos (DAE) em dose máxima tolerada.

Além de uma baixa qualidade de vida, o paciente acometido com epilepsia insubmissa a medicamentos sofre o risco aumentado de uma morte prematura (Zuberi et al., 2022).

3.2 Síndrome Epiléticas Farmacorresistentes

A síndrome epilética caracteriza-se como conjunto de sinais e sintomas que configuram tipos diferentes de distúrbios epiléticos. Cada rearranjo possui alguma característica singular que contribui para identificação da etiologia, dos prognósticos e do possível tratamento de determinados modelos de crises (Zuberi et al., 2022).

Fatores hereditários contribuem para o surgimento de epilepsias genéticas, a Síndrome de Dravet, está entre as epilepsias com conhecida etiologia genética, caracteriza-se por ser uma encefalopatia de grave desenvolvimento decorrente de mutação presente no gene SCN1A, ocorrendo desequilíbrio no transporte de sódio afetando os mecanismos inibitórios com indução a hiperexcitabilidade e desorganização neural (Rastin; Schenkel; Sadikovic, 2023).

Por ser farmacorresistente, a Síndrome de Dravet inicia-se na infância, com as primeiras manifestações clínicas ocorrendo nos 15 meses de idade por meio de movimentos involuntários, ou por estado de mal epilético desencadeado por febre (Miller et al., 2020).

A Síndrome de Lennox-Gastaut trata-se de uma encefalopatia grave de início infantil associada a deficiência intelectual e múltipla, decorrente de atrofia cortical proeminente na região frontal mesial e polos temporais anteriores bilaterais, atrofia de substância branca generalizada inclusos regiões pericentrais e pré-motoras e atrofia proeminente da ponte. A Síndrome apresenta retardo mental progressivo e múltiplas crises convulsivas de diversos tipos e controle dificultado (Conceicao et al., 2017). Caracteriza-se por ser uma epilepsia de convulsões clinicamente intratável, ocorre eventos de descarga de ondas lentas apresentadas a partir de eletroencefalografia com comprometimento cognitivo significativo, com surgimento das crises até os oito anos de idade (Samanta, 2021).

As convulsões presentes na Síndrome de Lennox-Gastau podem decorrer de crises com atividades rápidas, proparoxítone e generalizada. A maioria dos pacientes que são acometidos pela patologia sofrem da doença etiológica genético-estrutural-metabólica e em menor grau

provinda de causas desconhecidas (Raymundo; Souza, 2007).

A esclerose tuberosa é uma condição em que a epilepsia manifesta-se com alto índice de difícil controle, sendo um dos acometimentos neurológicos mais comuns em casos do Complexo de Esclerose Tuberosa. Estudos apontam que até 85% de portadores desta patologia serão acometidos por crises epiléticas (Menezes et al., 2023). O Complexo de Esclerose Tuberosa é uma doença autossômica dominante, mutação presente nos genes TSC1 e TSC2 que são supressores tumorais regulatórios positivos na via rapamicina. Quando ocorre hiperativação da proteína mTOR, ocorre predisposição a tumores benignos em diversos tecidos (Oshiro; Castro, 2022).

As crises epiléticas de mioclôno-atônicas (EMAS) são comumente conhecidas como síndrome de Doose, distúrbio epilético de início infantil e farmacorresistente com difícil diagnóstico através do modelo da crise devido a falta de concretização sobre os critérios de inclusão (Oguni, 2022). Critérios para diagnóstico incluem em análise o início das crises, entre os 6 e 7 meses de idade, sendo que antes deste período o paciente pode apresentar total normalidade, não apresentando sinais detectáveis em exames de imagem como a ressonância magnética ou alterações presentes no eletroencefalograma (Pittau; Korff; Nordli, 2016).

Ademais, estudos confirmam a eficácia, segurança e tolerância do uso de canabidiol no tratamento de epilepsia da síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-gastaut, Complexo de Esclerose Tuberosa e Síndrome de Doose (Tzadok et al., 2016; Moreira et al., 2022).

3.4 Cannabis e Canabidiol

A *Cannabis* é definida como arbusto de origem Asiática, conhecidas há muitos anos pela humanidade, faz parte da família *cannabaceae*, tendo as espécies mais populares a *C. sativa* e *C. indica* (figura 1.), nomeadas popularmente como maconha (Raymundo; Souza, 2007).

Figura 1. Planta *Cannabis*



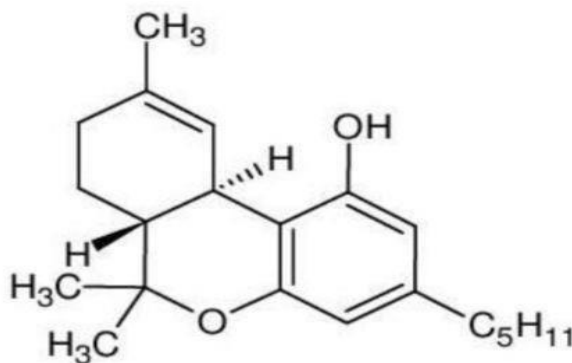
Fonte: Folha de S. Paulo (2022)

A espécie mais comum no Brasil é a *Cannabis sativa* por ter melhor adaptação ao clima tropical do país. A planta tem como característica ser anual e diótica, de caules eretos e ramificados na base, folhas pecioladas com segmentos lanceolados e serrados na margem. As plantas masculinas são diferentes das femininas por possuírem maior porte, com ramos mais finos e folhas longas (Fernandes de Souza et al., 2019).

O uso da *Cannabis sativa* é evidenciado desde dois mil e quinhentos anos a.C no continente Asiático, cultivada e utilizada como recurso terapêutico por curandeiros ancestrais, além de ser empregada como remédio, suas fibras eram utilizadas para a fabricação de papéis e cordas, extração de óleo para aplicações comerciais, utilizado principalmente na fabricação de roupas e lubrificação de maquinários (Raymundo; Souza, 2007; Fernandes de Souza et al., 2019; Pierro Neto; Pierro; Fernandes, 2023).

A cannabis possui mais de 60 fitocanabinoides farmacologicamente ativos (HILL, 2015), o fitocanabinoide que possui atividade psicoativa da cannabis é chamado de THC (tetrahydrocannabinol) (figura 2), também possui ações farmacológicas como propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, relaxante muscular, estimulante de apetite, broncodilatador e redutor da pressão ocular. O THC é o que tem maior concentração entre os canabinóides, apresenta ação no sistema nervoso central tanto psicomotoras quanto depressora. Os fitocanabinóides são produtos químicos terapêuticos com estruturas diversificadas (Schurman et al., 2020).

Figura 2. Estrutura química do THC



Fonte: Matos, R. L. A(2017)

Os fitocanabinóides atuam nos receptores de canabinóides presentes por todo o organismo humano, assim como os endocanabinóides, os receptores CB1 e CB2 são acoplados à proteína G, tendo ação inibir a liberação de neurotransmissores, com ação direta como a dopamina, acetilcolina, glutamato, afetando outros receptores indiretamente como os opioides e de serotonina. No cérebro, no córtex de associação, nos gânglios da base, hipocampo, medula espinhal e nervos periféricos são encontrados os receptores da classe CB1, já os da classe CB2 estão localizados nas células do sistema imunológico (Hill, 2015).

O THC tem por característica desencadear efeitos psicóticos em pacientes vulneráveis devido o aumento de efluxo pré sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial (SCHURMAN et al., 2020).

O Canabidiol (CBD) atua em vários receptores não canabinóides, considerada uma substância que atua em múltiplos sistemas de receptores (Devinsky et al., 2017). O efeito do CBD foi relacionado parcialmente a sua ação sobre o receptor CB2, além dos outros receptores importantes para a sua atividade (Casey; Atwal; Vaughan, 2017).

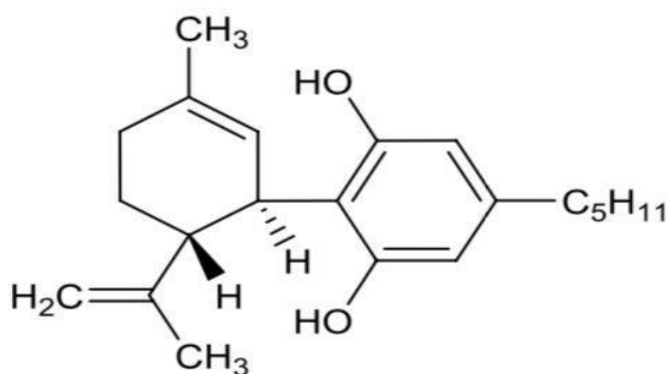
A procura por canabidiol (CBD) para o tratamento da epilepsia refratária tem crescido cada vez mais, uma vez que, a CBD apresenta alto índice terapêutico com menores incidências de propriedades psicoativas (Moreira et al., 2022).

O CBD é o principal princípio ativo não psicoativo presente na *Cannabis*, sendo utilizado em diversos estudos experimentais, demonstrando eficácia em propriedades farmacológicas

como: analgesia e imunossupressão, usado para o tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, câncer, epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson e Alzheimer, além de distúrbios de ansiedade e sono (Casey; Atwal; Vaughan, 2017; Mellis, 2018; Fernandes de Souza et al., 2019; Oshiro; Castro, 2022).

O metabolismo do CBD ocorre quase que exclusivamente no fígado, por meio das enzimas do citocromo P450 (Oshiro; Castro, 2022).

Figura 3. Estrutura química do CBD



Fonte: Matos, R. L. (2017)

A importação de produtos derivadas de *Cannabis* é regulamentada através da Resolução 660 de 30 de março de 2022, na qual define-se os critérios para importação do produto por pessoa física para tratamento de saúde. Para importar o produto legalmente é necessário primeiramente de prescrição realizada por profissional legalmente habilitado contendo obrigatoriamente o nome do paciente, do produto, a posologia, data de assinatura e número do registro profissional do prescritor (ANVISA, 2022). Após a receita, deverá ser realizado cadastro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para garantir a autorização por meio da emissão de documentos que autoriza a importação. A prescrição é válida por seis meses a partir da data de emissão e cadastro na ANVISA, sendo este válido por dois anos (ANVISA, 2022).

3.5 Sistema Endocanabinóide e mecanismo de ação

O corpo humano possui receptores celulares, ligantes endógenos canabinoides (endocanabinoides), dentre os mais conhecidos receptores estão o CB1 e CB2. O CB1 é expresso em várias regiões cerebrais, no córtex cerebral, gânglios basais e áreas selecionadas do mesencéfalo e da medula óssea, localizados em neurônios pré-sinápticos, enquanto o CB2 tem sua expressão no sistema nervoso periférico, sistema imune, baço e pele (Manganelli et al., 2020; Schurman et al., 2020). São receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos), onde os agonistas ligam-se aos receptores modificando sua conformação interna, por processo inibitório, ocorre diminuição da excitação das células nervosas, através da supressão do adenilato ciclase (Fernandes de Souza et al., 2019).

Os endocanabinoides mais estudados são a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), estes ligantes dos receptores CB1 e CB2, acontece no corpo e dendritos dos neurônios, respondendo aos influxos de cálcio induzido por meio do glutamato ou do GABA, o que irá inviabilizar ativação de fosfolipases que transformam os fosfolipídeos em endocanabinoides (Matos et al., 2017; Schurman et al., 2020).

A ocorrência de distúrbios no sistema endocanabinoide (SEC) podem estar diretamente correlacionadas com o aparecimento ou piora da condição de patologias. Este sistema tem como função regular o organismo, atuando na homeostase de processos fisiológicos como percepção da dor, humor, apetite, metabolismo, inflamação e proteção neurológica. Quando ocorre desregulação no SEC, seja por deficiência na produção ou alterações nos receptores CB1 e CB2, podem ocorrer desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, neurodegenerativas, metabólicas e autoimunes (Zou; Kumar, 2018).

A ação de anti-epiléticos convencionais está relacionado com a redução da excitabilidade neuronal, bloqueio na liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, ou aumentando a liberação de neurotransmissores inibitórios como o GABA. Quando o receptor canabinoide CB1 é ativado ocorre a redução pré-sináptica de glutamato. Dessa forma o Canabidiol irá proporcionar neuroproteção contra a excitotoxicidade aguda em casos de ativação direta de CB1, sendo então um modulador alostérico parcial negativo (Moreira et al., 2022).

Os endocanabinóides desempenham um papel importante na modulação da atividade

neuronal e, conseqüentemente, na duração e severidade das crises epiléticas (apreensões), atuando como um mecanismo retro-inibitório, ajudando a controlar a excitabilidade excessiva do cérebro (Devinsky et al., 2017). Durante episódio convulsivo de paciente em uso de CBD, ocorre o aumento da liberação excessiva de glutamina, deflagando hiperativação dos receptores pré-sinápticos de CB1 o gera feedback negativo, implicando na redução da liberação de glutamina e evitando a intensificação da excitabilidade extrema neuronal, ocasionando a supressão da crise (Moreira et al., 2022).

O efeito do THC está especialmente associado aos receptores canabinoides no cérebro, em especial o CB1 e ao receptor extra do sistema nervoso central o CB2. Já o CBD caracteriza-se por apresentar baixa afinidade para os receptores CB1 e CB2, porém com ação inibitória na ligação do THC ao CB1 (BEN-ZEEV, 2020).

O THC comporta-se como agonista parcial do receptor CB1 e o CBD por apresentar baixa afinidade pelo CB1 liga-se ao receptor CB2 de forma agonista inverso. Apesar do mecanismo de ação do CBD ainda não está totalmente definido acredita-se que pelo CBD apresentar ação antipsicótica, poderá aumentar a biodisponibilidade de anandamida (AEA), um dos principais endocanabinoides do organismo. Esses mecanismos interligam-se e contribuem para uso terapêutico para tratamento de transtornos psiquiátricos (Campos et al., 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante ao exposto, conclui-se que os dados bibliográficos percorridos nesta pesquisa demonstram que o canabidiol é uma substância que produz efeitos farmacológicos satisfatórios no tratamento da epilepsia refratária pediátrica, proporcionando aos pacientes e seus cuidadores uma maior qualidade de vida. Em todos os estudos analisados o CBD mostrou diminuir significativamente as crises epiléticas farmacorresistente e em alguns poucos casos até saná-las completamente.

Apesar da sua eficácia, o mecanismo de ação do canabidiol não é totalmente compreendido e os efeitos colaterais causados pelo medicamento são frequentes, com isso, a comunidade científica ainda enfrenta vastos desafios relacionados ao uso medicinal

da *Cannabis sativa*, portanto, é necessário o desenvolvimento de novas pesquisas para enfatizar a eficácia do canabidiol a longo prazo e quebrar os paradigmas de preconceitos sobre a maconha medicinal.

REFERÊNCIAS

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 660, de 30 de março de 2022*. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>. Acessado em 15 de fevereiro de 2025.

Ben-Zeev, B. Medical Cannabis for Intractable Epilepsy in Childhood: A Review. *Rambam Maimonides Medical Journal*, v. 11, n. 1, p. e0004, 30 jan. 2020.

Campos, A. C.; Fogaça, M. V.; Scarante, F. F. et al. Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, p. 269, 2017.

Casey, S. L.; Atwal, N.; Vaughan, C. W. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *PAIN*, v. 158, n. 12, p. 2452, dez. 2017.

Conceicao, H. C.; Salino, A. V.; Queiroz, A. K. S. et al. Síndrome de Lennox-Gastaut: relato de caso. *Archives Of Health Investigation*, v. 6, n. 2, 22 fev. 2017.

Oliveira Costa, L. L.; Brandão, E. C.; Segundo, L. M. B. M. Update on epilepsy: literature review. *Rev Med*, v. 99, n. 2, p. 170–81, 2020.

Devinsky, O.; Cross, J. H.; Laux, L. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 21, p. 2011–2020, 25 maio 2017.

Devinsky, O.; Patel, A. D.; Thiele, E. A. et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, v. 90, n. 14, p. e1204–e1211, 3 abr. 2018a.

Devinsky, O.; Patel, A. D.; Cross, H. J. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 17 maio 2018b.

Fernandes De Souza, A. A.; Silva, A. F. M.; Silva, T. F. et al. Cannabis sativa: Uso de fitocanabinóides para o tratamento da dor crônica. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 2, n. 1, p. 20, 11 jan. 2019.

Grosso, A. F. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. *Journal of Human Growth and Development*, v. 30, n. 1, p. 94–97, abr. 2020.

Hill, K. P. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*, v. 313, n. 24, p. 2474–2483, 23 jun. 2015.

Lopes, J. M. *Apoio Social e Qualidade de Vida em Pessoas com Epilepsia*. Tese-doutorado, Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana. BAHIANA, Bahia, Brasil. 116p. Disponível em: <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/76632021>. Acessado em 14 de janeiro de 2024.

Lopes, L. A.; Carli, B. P.; Moura, C. S. et al. O Uso de Canabinoides de Cannabis Sativa L. no Tratamento da Epilepsia: Uma Revisão Integrativa. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, v. 34, n. 1, p. 25–33, 8 abr. 2022.

MAIA, C.; Moreira, A. R.; Lopes, T. et al. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children. *Jornal de Pediatria*, v. 93, p. 281–286, jun. 2017.

Manganelli, L. A. G.; Fonseca, Y. S.; Correia, A. P. et al. *Uso Terapêutico de canabinóides no tratamento de epilepsia em crianças no Brasil*. Editora Científica Digital, 2020. Disponível em: <https://www.editoracientifica.com.br/artigos/uso-terapeutico-de-canabinoides-no-tratamentode-epilepsia-em-criancas-no-brasil> Acesso em: 28 out. 2024

Matos, R. L. A.; Spinola, L. A.; Barboza, L. L. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, 4 mar. 2017.

Mellis, C. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 54, n. 1, p. 101–102, 2018.

Menezes, C. E. G.; Santos, D. L.; Nery, E. S. et al. Everolimus as a therapeutic option in refractory epilepsy in children with tuberous sclerosis: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, p. 392–398, 5 jun. 2023.

Miller, I.; Scheffer, I. E.; Gunning, B. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 5, p. 613–621, 1 maio 2020.

Moreira, G. A.; Neto, R. M.; Ribeiro, R. G. et al. Canabidiol para o tratamento de epilepsia refratária em crianças: uma revisão crítica da literatura. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 41, p. e2021197, 6 jul. 2022.

Oguni, H. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures, also known as Doose syndrome: Modification of the diagnostic criteria. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 36, p. 37–50, 1 jan. 2022.

Oshiro, C. A. & Castro, L. H. M. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, p. 182–192, 12 ago. 2022.

Penha, E. M.; Cardoso, D. D. S.; Coelho, L. P. et al. A Regulamentação de Medicamentos Derivados da Cannabis sativa no Brasil. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 9, n. 1, p. 125–145, 26 dez. 2019.

Pierro, N. P. A.; Pierro, L. M. C.; Fernandes, S. T. Cannabis: 12.000 anos de experiências e preconceitos. *BrJP*, v. 6, p. 80–84, 25 set. 2023.

Pittau, F.; Korff, C. M.; Nordli, D. R. Epileptic spasms in epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome). *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, v. 18, n. 3, p. 289–296, 1 set. 2016.

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, 1 dez. 2013.

Rastin, C.; Schenkel, L. C.; Sadikovic, B. Complexity in Genetic Epilepsies: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 14606, 2023.

Raymundo, P. G. & Souza, P. R. K. Cannabis Sativa L. Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 39, n. 3, 2007.

Samanta, D. Management of Lennox-Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy & Behavior*, v. 114, 1 jan. 2021.

Schurman, L. D.; Lu, D.; Kendall, D. A. et al. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. Substance Use Disorders: From Etiology to Treatment. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 323–353.

Silva, C. R. A.; Cardoso, I. S. Z. O.; Machado, N. R. Considerações sobre epilepsia. *Boletim Científico de Pedriatra, Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul*. v. 2, n. 3, p. 71–76, 2013.

Sirven, J. I. Epilepsy: A Spectrum Disorder. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 5, n. 9, p. a022848, 9 jan. 2015.

Thiele, E. A.; Marsh, E. D.; French, J. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, 17 mar.

2018.

Tzadok, M.; Uliel-Siboni, S.; Linder, I. et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*, v. 35, p. 41–44, fev. 2016.

WEYH, A. *Aspectos epidemiológicos e moleculares da epilepsia: análise da mortalidade por epilepsia no Brasil e de mecanismos moleculares em um estudo de biologia de sistemas*. Tese-doutorado, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRS, Rio Grande do Sul, Brasil. 58p. 2023. Disponível em <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/265080>. Acessado em 23 de outubro de 2024.

Zou, S. & Kumar, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 3, p. 833, 13 mar. 2018.

Zuberi, S. M.; Wirrell, E.; Yozawitz, E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, v. 63, n. 6, p. 1349–1397, 2022.