

NOEMI DE CASTRO TORRES

**O USO DO CANABIDIOL COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO
DA EPILEPSIA COM ÊNFASE NA INFÂNCIA: Uma Revisão Integrativa**

MACEIÓ, ALAGOAS
2023

NOEMI DE CASTRO TORRES

**O USO DO CANABIDIOL COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO
DA EPILEPSIA COM ÊNFASE NA INFÂNCIA: Uma Revisão Integrativa**

Monografia apresentada a Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alagoas, como um dos requisitos exigidos para obtenção do certificado de conclusão de graduação, modalidade Bacharelado.

Orientação: Prof. Dr. Olagide Wagner de Castro

MACEIÓ, ALAGOAS
2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

T693u Torres, Noemi de Castro.

O uso do canabidiol como terapia alternativa no tratamento da epilepsia com ênfase na infância : uma revisão integrativa / Noemi de Castro Torres. – Maceió, 2023.

49 f. : il.

Orientador: Olagide Wagner de Castro.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas: bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 41-45.

Anexos: f. 47-49.

1. Convulsões. 2. Canabidiol. 3. Epilepsia - Tratamento. 4. Canabinoides. I. Título.

CDU: 582.635.38:616.853

Noemi de Castro Torres

O Uso do Canabidiol como Terapia Alternativa no Tratamento da Epilepsia com Ênfase na Infância: Uma Revisão Integrativa

Prof. Dr. Olagide Wagner de Castro (Orientador)

Profa. Mykaella Andrade de Araújo

Profa. Edite Santos Siqueira

Universidade Federal de Alagoas – UFAL

2023

“A Ciência pode classificar e nomear os órgãos de um sabiá, mas não pode medir seus encantos. Quem acumula muita informação pede o condão de adivinhar: divinare. Os sabiás divinam!”

Manoel de Barros

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma síndrome caracterizada por crises recorrentes e espontâneas (CREs), podendo apresentar manifestações comportamentais como movimentos involuntários que podem ter intensidade, repetição e duração variável. A ocorrência da epilepsia na infância é inconstante, com taxas variantes. Os pacientes diagnosticados com epilepsia geralmente apresentam crises convulsivas mais graves nos primeiros anos de vida, podendo comprometer seu desenvolvimento e qualidade de vida. Importante ressaltar que os tipos de epilepsia que acometem crianças possuem um alto índice de refratariedade o que estimula diversos grupos de pesquisa a buscar por terapias alternativas. Neste cenário, o uso do canabidiol (CBD), uma substância obtida da *Cannabis sativa*, tem sido alvo de estudos por grupos de pesquisas, por apresentar diversas propriedades medicinais. **Objetivo:** fazer uma revisão integrativa de estudos publicados entre os anos de 2016 e 2022, a fim de analisar o uso do CBD como terapia alternativa ao tratamento anticonvulsivante em pacientes com epilepsia, com ênfase na infância. **Métodos:** Optou-se por uma revisão integrativa com análise sintética e crítica. O levantamento da pesquisa foi realizado nos seguintes bancos de dados: Pubmed, Google Acadêmico, Crochane, SciELO e Lilacs. Foram selecionados estudos e artigos que abordassem o tema, seguindo descritores previamente elaborados e conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-fixados, tanto para a análise sintética quanto para a análise crítica. **Resultados:** a maior parte dos estudos selecionados para a análise crítica foi encontrada na base de dados Pubmed. Os artigos e demais referências bibliográficas selecionados para servir de base para análise sintética dessa pesquisa foram satisfatórios. Em 50% dos estudos achados o canabidiol, utilizado como tratamento anticonvulsivante, teve resultado $\geq 50\%$ para a redução das crises epiléticas. Em 75% foram encontrados efeitos adversos que variaram de diarreia, sonolência e vômito a concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas. E 50% dos estudos selecionados orientaram para a necessidade de maiores pesquisas para confirmar a eficácia e a segurança do uso do canabidiol, bem como sua padronização. **Considerações Gerais:** os resultados dos estudos demonstraram que o tratamento com canabidiol, principalmente para epilepsia infantil, reduz a frequência das crises convulsivas, porém é mais eficaz nos casos de Síndrome de Dravet (SD) e Síndrome de *Lenox-Gastau* (SLG). Alguns estudos apontam para reações adversas de moderadas a graves, o que reduz a segurança do risco-benefício para os demais tipos de epilepsia. Até o presente ainda não foi possível estabelecer uma padronização no tratamento da epilepsia com CBD, o que indica a necessidade de mais estudos. Portanto, não há ainda evidências robustas quanto à segurança, a eficácia e a padronização do uso terapêutico do CBD para tratamento da epilepsia.

PALAVRAS CHAVES: Convulsões; Canabidiol; Epilepsia; Canabinóides; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a syndrome characterized by recurrent and spontaneous seizures (SRCs), which may have behavioral manifestations such as involuntary movements that can vary in intensity, repetition and duration. The occurrence of childhood epilepsy is inconsistent, with varying rates. Patients diagnosed with epilepsy usually have more severe seizures in the first years of life, which may compromise their development and quality of life. It is important to emphasize that the types of epilepsy that affect children have a high refractoriness rate, which encourages several research groups to search for alternative therapies. In this scenario, the use of cannabidiol (CBD), a substance obtained from *Cannabis sativa*, has been the subject of studies by research groups, as it has several medicinal properties. **Objective:** to carry out an integrative review of studies published between 2016 and 2022, in order to analyze the use of CBD as an alternative therapy to anticonvulsant treatment in patients with epilepsy, with emphasis on childhood. **Methods:** We opted for an integrative review with synthetic and critical analysis. The research survey was carried out in the following databases: Pubmed, Google Scholar, Crochane, SciELO and Lilacs. Studies and articles that addressed the theme were selected, following previously elaborated descriptors and according to the pre-set inclusion and exclusion criteria, both for the synthetic analysis and for the critical analysis. **Results:** most of the studies selected for critical analysis were found in the Pubmed database. The articles and other bibliographical references selected to serve as a basis for the synthetic analysis of this research were satisfactory. In 50% of the studies found, cannabidiol, used as an anticonvulsant treatment, had a result $\geq 50\%$ for the reduction of epileptic seizures. In 75%, adverse effects were found, ranging from diarrhea, drowsiness and vomiting to elevated concentrations of liver aminotransferases. And 50% of the selected studies pointed to the need for further research to confirm the efficacy and safety of using cannabidiol, as well as its standardization. **General considerations:** the results of studies have shown that treatment with cannabidiol, especially for childhood epilepsy, reduces the frequency of seizures, but is more effective in cases of Dravet Syndrome (DS) and Lenox-Gastau Syndrome (SLG). Some studies point to moderate to severe adverse reactions, which reduces the risk-benefit safety for other types of epilepsy. So far, it has not been possible to establish a standardization in the treatment of epilepsy with CBD, which indicates the need for further studies. Therefore, there is still no robust evidence regarding the safety, efficacy and standardization of the therapeutic use of CBD for the treatment of epilepsy.

KEYWORDS: Seizures; Cannabidiol; Epilepsy; Cannabinoids; Treatment.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Descritores para Pesquisa	13
QUADRO 2 – Variáveis para Coleta de Dados e Análises Sintética e Crítica	13
QUADRO 3 – Classificação da Epilepsia segundo CID-10.....	16
QUADRO 4 – Tipos de Crises Epilépticas Neo-Natais	20
QUADRO 5 – Síntese dos Estudos para Análise Crítica desta Revisão Integrativa	30
QUADRO 6 – Tabela DATASUS: Total de Casos de Epilepsia registrados entre 2016 e Jan./2022	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
1.1 Justificativa	10
1.2 Objetivos	11
1.2.1 <i>Objetivo Geral</i>	11
1.2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	11
1.3 Metodologia	12
1.1 <i>Tipo de Pesquisa e Procedimentos</i>	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Epilepsia na Infância e Adolescência	18
2.2 Crises Epilépticas na Infância	20
2.3 O Canabidiol como Terapia Alternativa no Tratamento da Epilepsia (Infantil)	23
3 RESULTADO E DISCUSSÃO	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXO	46

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais comuns, com incidência de 50,4 por 100.000 pessoas por ano (KANO; SUGAYA, 2022). Embora muitos medicamentos e tratamentos cirúrgicos estejam disponíveis para essa doença, parte considerável dos portadores de epilepsia continuam a ter convulsões não controladas, mesmo se submetendo à terapia (KANO; SUGAYA, 2022). Cerca de 30% dos pacientes com epilepsia é refratário ao tratamento com medicamentos, o que indica a necessidade de desenvolver terapias alternativas (SAIT et. al., 2020). Portanto, é urgente elucidar a etiologia da epilepsia e desenvolver novos tratamentos.

Segundo a Liga Brasileira de Epilepsia (LBE), estima-se que o mundo venha a ter 50 milhões de pessoas portadoras da doença, dentre as quais 75% vivem em países de baixos recursos ou até de extrema pobreza, países que vem a disponibilizar pouco ou até mesmo nenhum tipo de recurso para o tratamento dos indivíduos afetados (BELL; NELIGAN; SANDER, 2014). No Brasil, a doença afeta cerca de 2% da população brasileira, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (AGÊNCIA BRASIL, 2022).

Em alguns casos não há definição da causa específica das crises epiléticas, mas sabe-se que ela pode ser causada por outros fatores que atuam como agente iniciador, como por exemplo, lesões cerebrais graves, alcoolismo, Acidente Vascular Cerebral, tumores cerebral e **Estado de Mal Epiléptico Convulsivo** (CARDEAL; FUKUJIMA, 1997; FERNANDES, 2013; FREITAS et. al., 2015; HAMER; KNAKE; ROSENOW, 2007). As crises são o resultado de atividades anormais e excessivas no cérebro das células nervosas do córtex cerebral ou de regiões subcorticais, causando ao indivíduo desmaios, contrações musculares rítmicas ou espasmos, amnésia, confusão mental dentre outros sintomas que podem ser repentinos e até fatais (DAMASCENO; MARCHETTI, 2000; PUPO, 1950). Esta condição traz como consequências, além de problemas neurobiológicos, questões psicológicas e sociais podendo prejudicar direta e intimamente o modo e a qualidade de vida da pessoa afetada (HERMANN, 2000).

Definir a causa e classificar a síndrome epilética é fundamental para elaboração de um tratamento eficaz, principalmente durante a infância (MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTI, 2000). Todavia, o diagnóstico para a correta classificação das crises e síndromes epiléticas nem sempre é algo fácil (SYMONDS; ZUBERI, 2015). Algumas desenvolvem um

prognóstico bastante proveitoso, já outras apresentam complicações que dificultam o acesso a real situação da criança afetada, geralmente as classificações do prognóstico surgem após a segunda crise ou ao decorrer de mais repetições, em outros casos a criança precisa ser acompanhada por longos períodos até que seja feito o diagnóstico correto (ENGELS JR., 2006).

É a partir desse diagnóstico que se busca o tratamento mais eficaz para cada caso. Nesse sentido, destaca-se o tratamento convencional que é baseado nas drogas anticonvulsivantes, comumente chamadas de drogas antiepilépticas (DAEs), que fornecem um alívio parcial das convulsões em epilepsias resistentes ao tratamento (TRE), muitas vezes à base de efeitos adversos graves, por isso busca-se tratamento que tenha eficácia e segurança garantidas para dar maior qualidade de vida a esses pacientes (PERRY, 2019). Nessa procura de tratamentos alternativos a *Cannabis* tem-se destacado, porém seu uso para fins medicinais não é novo, tendo sido relatada em textos antigos da China e da Mesopotâmia para tratamento de epilepsia, espasticidade e depressão, descrita um pouco mais cientificamente por O'Shaughnessy no início de 1800 (PERRY, 2019).

A *Cannabis* é originária da Ásia e as duas espécies mais conhecidas são a *C. sativa* e *C. indica* (RAYMUNDO; SOUZA, 2007). A *Cannabis C. sativa* é a espécie predominante no Brasil e chegou ao país em 1500 com as caravelas portuguesas, por meio dos escravos que traziam as sementes em bonecas de pano (CARLINI, 2006; RAYMUNDO; SOUZA, 2007). A capacidade terapêutica das plantas é baseada em mais de 420 compostos, incluindo vitaminas, pigmentos, fitocanabinóides, compostos de nitrogênio, aminoácidos, proteínas, hidrocarbonetos, álcoois, ésteres, esteróides, açúcares, terpenos, fenóis não-cannabinóides, glicosídeos, aldeídos, cetonas, ácidos simples e ácidos graxos (MEDEIROS et. al., 2020).

Conhecida por vários nomes no mundo, sendo no Brasil chamada de maconha, a *C. sativa* é usada há milhares de anos para fins recreativos e medicinais, o que levou a grandes esforços para extrair seus ingredientes ativos (PERRY, 2019). O canabidiol (CBD), que se tornou um assunto de intenso interesse nos últimos anos, foi extraído com sucesso pela primeira vez em 1940 (ADAMS; HUNT; CALRK, 1940) e o Δ -9-tetrahydrocannabinol, o principal componente psicoativo da *Cannabis sativa*, em 1964 (GAONI; MECHOULAM, 1964). Os receptores acoplados aos canabinóides tipo 1 (CB₁) e tipo 2 (CB₂), foram clonados em 1990 e 1993, respectivamente (KANO; SUGAYA, 2022). Recentemente, surgiu a possibilidade de que existem outros receptores, além do CB₁ e CB₂ para os endocanabinóides,

e é nessa linha de pesquisa que os estudos a partir do ano de 2020, passaram a caminhar (KANO; SUGAYA, 2022).

Quando comparados aos opióides, a *Cannabis* possui maior nível de dependência física e psíquica, porém apresenta menor risco de efeitos colaterais em relação aos canabinóides (STOELTING, 2016 apud MEDEIROS et. al., 2020). Há relatos que ela é usada desde a antiguidade para tratar várias doenças como constipação intestinal, malária, tuberculose, exspectoração, epilepsia, vários tipos de dores e sintomas psiquiátricos (MATOS et al., 2017; MEDEIROS et. al., 2020). Estudos publicados nos últimos anos vêm demonstrando que o uso terapêutico do canabidiol como tratamento alternativo anticonvulsivante tem tido resultados animadores. Sendo assim, o problema norteador dessa pesquisa é saber qual o nível de segurança, eficácia e de padronização no uso do canabidiol como tratamento alternativo em pacientes com epilepsia, principalmente na infância? E o objetivo é fazer uma revisão integrativa de alguns estudos publicados entre os anos de 2016 e 2022 e realizar um levantamento de dados bibliográficos a respeito da terapia alternativa com CDB como forma de tratamento anticonvulsivante em pacientes com epilepsia com ênfase na infância.

1.1 Justificativa

Conforme apontado no Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o início do tratamento medicamentoso com anticonvulsivantes deve ser baseado na avaliação de alguns critérios de risco, incluindo a possibilidade de possíveis efeitos colaterais dos medicamentos e consequências em caso de crise recorrentes e/ou prolongadas no paciente (BRASIL, 2021).

De acordo com os padrões clinicamente estabelecidos pelo médico responsável do paciente com epilepsia, o tratamento medicamentoso utilizado pode ser realizado de duas formas, por exemplo, uma terapia combinada contendo dois ou mais medicamentos de acordo com a necessidade do paciente (BRASIL, 2021). Esta norma fornece informações sobre as recomendações da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) (FISHER et. al., 2017). A escolha de uma terapia medicamentosa para tratamento é baseada na síndrome de classificação e faixa etária, de acordo com os dados existentes sobre a eficácia e eficiência da terapia determinada pela norma referente a essa classificação (FISHER et. al., 2017).

Algumas vezes o paciente não corresponde total ou parcialmente ao tratamento medicamentoso ou sofre com os efeitos colaterais adversos, causados por esses medicamentos. Muitos pacientes relatam cansaço ao fazer um tratamento medicamentoso prolongado, sem melhoras significativas. Não raro, crianças com epilepsia se tornam refratárias ao tratamento medicamentoso. Por essa razão, alguns procuram as terapias alternativas com produtos naturais em busca do controle das crises e da melhora da saúde. Um desses tratamentos alternativos que tem tido maior repercussão na comunidade científica, por ter alcançado resultados animadores, no que concerne à redução da frequência das convulsões em pacientes portadores de epilepsia, é o uso do canabidiol. Contudo, a utilização dessa substância ainda gera intensos debates e dúvidas na sociedade civil e científica, visto que não há certeza de sua eficácia, segurança e do risco-benefício, bem como não existe ainda uma padronização na dosagem de CBD a ser usada. Portanto, analisar estudos publicados sobre o tema, bem como artigos que tratem do uso terapêutico do canabidiol para tratamento da epilepsia, com o objetivo de reduzir a frequência das convulsões, é de interesse da sociedade e da comunidade acadêmica (DEVINSKY et. al., 2018; FISHER et. al., 2017; GURGEL et. al., 2019; PEREIRA, 2021).

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar, por meio de uma revisão integrativa, estudos sobre o uso do canabidiol como terapia alternativa ao tratamento anticonvulsivante em pacientes com epilepsia, com ênfase na infância, publicados entre os anos de 2016 e 2022.

1.2.2 Objetivos Específicos

- 1- Apresentar o que se tem relatado na literatura a respeito do Canabidiol e seu uso como tratamento alternativo da epilepsia;
- 2- Analisar, por meio de uma revisão integrativa, estudos publicados entre os anos de 2016 e 2022, que tratem do tratamento alternativo da epilepsia com o CBD;
- 3- Investigar o uso do CBD como tratamento alternativo para epilepsia infantil.

1.3 Metodologia

1.3.1 Tipo de Pesquisa e Procedimentos

Trata-se de uma Revisão Integrativa que tem como objetivo realizar uma análise crítica e sintética dos estudos selecionados. Para a análise sintética não houve delimitação de tempo. Já para a análise crítica os estudos selecionados ficaram limitados ao período de tempo de 2016 a 2022. Buscaram-se artigos e estudos que demonstrassem os resultados alcançados pelo uso da terapia alternativa do canabidiol no tratamento da epilepsia. Essa pesquisa se apoiou em múltiplas evidências de estudos primários, desenvolvida em cinco passos: 1) identificação do tema e elaboração da pergunta da pesquisa; 2) elaboração dos critérios de inclusão e exclusão; 3) avaliação dos estudos pré-selecionados e identificação dos selecionados; 4) apresentação dos resultados; 5) análise e interpretação dos estudos selecionados.

Foram selecionados como critérios de inclusão: 1) artigos ou estudos que abordassem o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia; 2) para a análise sintética não houve limitação de tempo; 3) estudos ou artigos publicados em inglês, português ou espanhol; 4) estudos ou artigos publicados nas bases de dados da Pubmed, Crochrane, Lilacs, SciELO e Google Acadêmico. Para escolha dos estudos que seriam utilizados na análise crítica desse trabalho, também foram selecionados como critérios de inclusão: 5) estudos publicados entre 2016 e 2022; 6) estudos que apresentaram no resumo e conclusão dados originais de manejo do canabidiol como terapia alternativa da epilepsia; e 7) revisões que trouxessem estudos com dados originais do manejo do CBD no tratamento da epilepsia.

Foram excluídos dessa pesquisa para a análise crítica todos os estudos ou artigos com data de publicação anterior ao ano de 2016; artigos ou estudos duplicados; aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade; aqueles onde não foi possível ter acesso a todo o documento; e aqueles que não trouxessem o canabidiol como terapia para epilepsia. Embora se tenham excluídos estudos que não trouxeram dados originais do manejo do CBD no tratamento da epilepsia, o que excluía todas as revisões, apenas 01 (uma) revisão foi incluída por trazer dados sobre Ensaio Clínico Randomizado, alguns com duplo cego e controlados por placebo, sendo completos e corroborando com os achados dessa pesquisa.

A pesquisa para seleção dos estudos e artigos foi realizada durante o mês de Fevereiro de 2022, inicialmente nas bases de dados da Pubmed, SciELO, Google Acadêmico, Cochrane Library e Lilacs, utilizando-se os seguintes descritores: canabidiol x canabinóides x tratamento x terapia x epilepsia x criança x epilepsia infantil; cannabidiol x cannabinoids x treatment x therapy x epilepsy x child x childhood epilepsy; cannabidiol x cannabinoides x tratamiento x terapia x epilepsia x niño x epilepsia infantil.

Na base de dados Cochrane foram encontrados 03 (três) estudos que abordam o uso do canabidiol como tratamento alternativo para epilepsia e somente utilizando como descritores: cannabidiol x treatment x childhood epilepsy. Já nas bases de dados Lilacs e SciELO só apareceram estudos e artigos abordando o tema quando foram utilizados os descritores canabinóides x epilepsia. Na Lilacs os estudos encontrados não tratavam especificamente do uso alternativo da *cannabis* para o tratamento da epilepsia, não atendendo assim aos critérios de inclusão. Outros foram estudos duplicados. Já na SciELO foram encontrados quatro artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Nessa base de dados, embora a quantidade satisfatória de artigos, a seleção ocorreu devido à escolha do lapso temporal de cinco anos.

Faltava ainda explorar as bases de dados da Pubmed e do Google Acadêmico, o que foi feito em seguida. Na primeira foram utilizados os descritores em português e inglês, sendo possível selecionar, após aplicação dos critérios de inclusão, seis estudos. O número de estudos e artigos que foram encontrados no Google Acadêmico, com o uso dos descritores canabidiol x canabinóides x epilepsia foi ainda maior, restando a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para selecionar cinco estudos e/ou artigos. Todavia, todos os selecionados tratavam-se de revisões, não sendo possível utilizá-los para análise crítica.

Importante salientar que para as análises crítica e sintética da presente pesquisa, foram estabelecidas algumas variáveis, divididas em dois grupos, a saber:

QUADRO 1 – Variáveis para Coleta de Dados e Análises Sintética e Crítica

Variáveis para Coleta de Dados e Análise Sintética da Revisão Integrativa	Artigos ou estudos que abordassem o uso do canabidiol como terapia para epilepsia infantil
	Artigos ou estudos que abordassem o uso do canabidiol como terapia para epilepsia, independente da idade
	Artigos ou estudos publicados entre os anos de 2016 e 2022
Variáveis para Fundamentação da Análise Crítica dos Estudos Selecionados	Autor/Ano/Base de Dados
	Objetivo
	Método
	Síntese do Resultado
	Síntese da Conclusão

FONTE: Elaborado pela Autora.

Após o levantamento da pesquisa no Pubmed foram encontrados 12 estudos envolvendo o tema canabidiol e epilepsia. Desses, 02 foram excluídos por se tratarem de revisões sistemáticas, 01 por trazer apenas um comentário sobre três estudos com evidências sobre a eficácia do uso do CBD como anticonvulsivante, 01 traz apenas um comentário sobre o tema e 01 se trata do estudo do canabidiol em canais de íons, todavia sem foco no uso do CBD como terapia para epilepsia. Restaram, portanto, 06 estudos selecionados do Pubmed que foram anexados a essa pesquisa para análise crítica do tema.

Na base de dados SciELO foram encontrados 24 estudos que tratavam da *cannabis sativa*, todavia apenas 03 se referiam ao canabidiol como tratamento medicinal. Apesar do número grande de trabalhos observou-se que se tratava de revisões. Tendo sido selecionada apenas 01 por ser mais completa e corroborar com os achados nos estudos encontrados na Pubmed e essa foi a exceção para o critério de exclusão. Já na base de dados Cochrane passaram pela pré-seleção 03 estudos, mas somente 01 foi selecionado, visto que os demais se tratavam de revisões, não passando pelos critérios de exclusão e inclusão pré-definidos. As bases de dados da Lilacs e Library apresentaram estudos duplicados ou revisões. Na base de dados do Google Acadêmico, a maioria das pesquisas apresentadas eram revisões ou pesquisas bibliográficas, sendo utilizadas apenas na análise sintética desse estudo.

Foram um total de 08 estudos selecionados, cujos resultados estão resumidos no Quadro 5 que traz o autor e o ano da publicação, o objetivo do estudo selecionado, o método utilizado, os resultados alcançados e a conclusão. Pela análise dos estudos selecionados percebeu-se que todos os tipos de epilepsias interrompem a sinalização elétrica dos canais de sódio, causando as convulsões. Daí os estudos científicos sobre o canabidiol, publicados por volta do ano de 2014, notadamente a partir de 2016, começaram a ter como foco esses canais. Por isso, a escolha pelo lapso temporal de 2016 a 2022 para a seleção dos estudos que seriam analisados nessa pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A epilepsia é uma síndrome caracterizada por episódios de convulsões recorrentes oriundas de alterações elétricas de um ou mais grupos de células nervosas, causando transmissões sinápticas excessivas e descompensação assíncrona (ONUNews, 2017). A Liga Internacional Contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy* - ILAE) divide essa síndrome em três categorias principais: 1) quando a fonte da descarga elétrica começa no ponto cortical e se espalha bilateralmente para outras áreas do cérebro diz-se generalizada ou sistêmica; 2) a focal, aparece em redes limitadas aos hemisférios cerebrais; e 3) a combinada, possui uma combinação de características generalizadas e focais ou pode ser desconhecido (FISHER et al., 2017). O termo ‘desconhecido’ é usado quando os médicos não têm evidências suficientes para classificar a síndrome como focal ou generalizada/sistêmica, mas indica a presença de epilepsia no paciente (FISHER et al., 2017).

É importante distinguir a crise epilética e a epilepsia, propriamente dita. A crise caracteriza-se com “a presença de sinais e/ou sintomas transitórios resultantes de uma atividade neuronal síncrona e excessiva” (FISHER et. al., 2017, p. 03). Ainda segundo o autor, a crise epilética é a “ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de uma atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona no cérebro” (FISHER et. al., 2017, p. 07). A crise é, portanto, um evento ocasional que pode ocorrer, por exemplo, numa febre alta. Já a epilepsia é a doença cerebral que está associada a essas crises, que ocorrem espontaneamente.

A epilepsia é uma doença cerebral, caracterizada pela ocorrência de, pelo menos, duas crises epiléticas não provocadas ou reflexas com intervalo mínimo de 24h. Para Liberalesso (2018, p. 56), a crise epilética é “um evento transitório, paroxístico e involuntário, que se manifesta por sinais e sintomas motores, sensitivos, sensoriais, autonômicos, psíquicos, com ou sem alteração da consciência, provocada por atividade neuronal síncrona e excessiva no tecido cerebral”. O autor ainda esclarece que as crises convulsivas são relatadas há mais de 5.000 anos e, antes da Era Cristã, eram tidas como manifestações demoníacas ou castigos divinos (LIBERALESSO, 2018). Nesse período não havia tratamento clínico para as crises epiléticas, o que só ocorreu com Charles Locock, em 1857 que propôs tratamento com brometo de potássio. O primeiro fármaco antiepilético (FAE) eficaz só surgiu em 1902, e foi comercializado a partir de 1912: o fenobarbital (LIBERALESSO, 2018).

Registre-se que não há um conceito único de epilepsia, pois sua definição acompanha a evolução da neurociência. As crises epiléticas, por sua vez, são eventos transitórios que podem ser classificados como provocadas ou sintomáticas agudas. Segundo Liberalesso (2018, p. 57), elas ocorrem “quando temporalmente relacionadas a uma condição que, de forma transitória, alterou o funcionamento cerebral, como hemorragia, isquemia, infecção, alteração metabólica ou abstinência aguda”. A princípio não se pode dizer que essas crises sejam epilepsia. As ‘não provocadas’ ocorrem quando não existe um fator causador imediato identificado, o que caracteriza a epilepsia.

Entre as subcategorias de crises sistêmicas ou parciais, os principais nomes atualmente usados e aceitos pela ILAE e LBE (Liga Brasileira contra Epilepsia), incluem: crises de ausência ou pequeno mal (a pessoa durante a crise tende a se desligar da realidade por alguns segundos); crises parciais simples (acarreta a existência de uma distorção das percepções ou também podem ocorrer movimentos desvairados de uma parte do corpo); parcial complexa ou grande mal (começa com distorção das percepções ou movimentos assíncronos acarretando a perda de consciência) (FISCHER et. al., 2017).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) divide a epilepsia em grupos de acordo com os seguintes códigos, com o padrão de definição de G40.0 a G40.7, dispostos no Quadro 1 a seguir:

QUADRO 2 – Classificação da Epilepsia segundo CID-10

G40.0	Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal
G40.1	Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples
G40.2	Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas
G40.3	Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas;
G40.4	Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas
G40.5	Síndromes epiléticas especiais
G40.6	Crise de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)
G40.7	Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal
G40.8	Outras epilepsias
G40.9	Epilepsia, não especificada

FONTE: BRASIL, 2019, p. 08.

No entanto, essa classificação inclui diferentes grupos de crises e síndromes epiléticas, que se manifestam em diferentes formas, sintomas e recorrências ao longo da vida de uma pessoa (BRASIL, 2019). A etiologia dessas síndromes pode ser de origem congênita estrutural, hereditária, infecciosa, metabólica, neoplásica, neurológica, medicamentosa, idiopática ou multifatorial (DEVINSKY et. al., 2018). De acordo com o PCDT, divulgado em 2010 e atualizado em 2015, a prevalência estimada de epilepsia ativa na população mundial está entre 0,5 e 1,0 (BRASIL, 2021).

Há cerca de 20 anos, os dados epidemiológicos do Brasil são muito diferentes (SILVA, 2017). No levantamento de Ferreira e Silva (2009) sobre obituários de 1980 a 2003, estimou-se que 1,4% da população brasileira teve epilepsia no mesmo período. Nesse mesmo intervalo de tempo 32.655 mortes foram registradas como causadas ou decorrentes de eventos relacionados a complicações da epilepsia. Dentre elas, a região Norte respondeu por 3,98%, a região Nordeste por 17,28%, a região Sudeste por 51,02%, a região Sul por 20,70% e as regiões centro e oeste por 7,02% (SILVA, 2017).

Investigando o número de casos de epilepsia entre os anos de 2016 e 2022 no Brasil, registrados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), foram encontrados os seguintes dados, conforme o Anexo (Quadro 6): 48,92% dos casos concentraram-se na região sudeste; 20,77% na região sul; 19,38% na região nordeste; 7,3% no centro-oeste e 3,63% na região norte do país (BRASIL, 2022). Pelos registros do DATASUS (anexo) é possível extrair que a região sudeste é aquela que detém o maior número de casos de epilepsia no Brasil, sem redução significativa ao longo dos anos de 2016 a 2022. Os casos registrados de epilepsia na região sudeste do país se manteve na média de 21 a 22 milhões por ano e inicia 2022 com o padrão do mês de janeiro dos anos anteriores. É nessa região do país que se concentram o maior número de casos de epilepsia (BRASIL, 2022).

Na maioria dos casos, é possível obter o diagnóstico por meio de exames clínicos, com ênfase nas áreas neurológicas e psiquiátricas, fazendo exames físicos e observando a história detalhada do paciente (BRASIL, 2019). Explica-se:

A ocorrência de uma aura (manifestação sensorial inicial de uma crise), bem como fatores precipitantes da crise, deve ser registrada. Idade de início, frequência de ocorrência das crises, e intervalos entre as crises (o mais curto e o mais longo obtido na história do paciente) devem ser caracterizados, muitas vezes com o auxílio de um diário de crises. A história deve cobrir ainda a existência de eventos pré-perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família. Trauma craniano, infecção ou intoxicações prévias também devem ser investigados (BRASIL, 2019, p. 08-09).

Outros exames devem ser feitos para um diagnóstico correto, devendo-se considerar “distúrbios paroxísticos da consciência, como síncope e crises não epiléticas psicogênicas, bem como manifestações neurológicas focais súbitas, como isquemia cerebral aguda e enxaqueca” (BRASIL, 2019, p. 09). O principal exame complementar para o diagnóstico de epilepsia é o eletroencefalograma (EEG), que serve para identificar a atividade epileptiforme, orientar na classificação da síndrome epilética e na escolha do fármaco (BRASIL, 2019). Exames de imagem também são testes disponíveis atualmente: a tomografia computadorizada (TC) de crânio e a ressonância magnética (RC) cerebral, são essenciais para casos de suspeita de lesão, visto que essas são indicativas de refratariedade ao tratamento medicamentoso (DAMASCENO; MARCHETTI, 2000; BRASIL, 2019).

Como dito, no diagnóstico clínico, exames psiquiátricos e neurológicos detalhados são realizados com base no exame físico e na história médica detalhada durante o período desde o início das crises epiléticas, bem como na duração e frequência dessas crises (BRASIL, 2019). Concluído o diagnóstico, o paciente é orientado a iniciar a medicação, incluindo anticonvulsivantes.

2.1 Epilepsia na Infância e Adolescência

A febre é uma causa comum de crises epiléticas em crianças. As crises que ocorrem durante um episódio febril são chamadas de ‘crises febris’ (FISHER, 2017). As crises febris são consideravelmente comuns na infância e a ocorrência de crises isoladas não significa que a criança tem epilepsia ou desenvolverá a doença no futuro (FISHER, 2017). Existem outras causas isoladas de crises nessa faixa etária, incluindo traumatismo craniano, infecções do sistema nervoso central e distúrbios metabólicos (MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTTI, 2000).

Apesar de muitas crianças com epilepsia não apresentarem muitos problemas em seu desenvolvimento social e cognitivo, a literatura evidencia que a epilepsia está associada a um risco aumentado de vários problemas de aprendizagem e comportamentais (BEBIN et. al., 2018; MASANOBO; SUGAYA, 2022; MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTTI, 2000). Em crianças com epilepsia, geralmente há uma incompatibilidade entre desempenho acadêmico e inteligência, relacionado ao desenvolvimento emocional e comportamental (MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTTI, 2000).

Há indícios que indicam que os problemas comportamentais em crianças com epilepsia aumentaram, embora esses problemas sejam análogos ao grupo de crianças com outros problemas crônicos, como diabetes e asma (MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTTI, 2000). Comportamentos como o de insegurança, falta de autonomia, imaturidade, vício, nervosismo, irritabilidade e baixa autoestima são frequentes (SOUZA, 1999). A epilepsia tem um impacto significativo na infância, e determina os fatores que controlam o amadurecimento cognitivo e social necessários para formular planos de intervenção eficazes (SOUZA, 1999).

O uso de drogas antiepilépticas é a base do tratamento da epilepsia na infância e adolescência. Segundo o *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs*, infelizmente, o tratamento medicamentoso da epilepsia não pode descartar eventuais efeitos colaterais e reações adversas relacionadas ao tratamento da patologia (SOUZA, 1999; BRASIL, 2019). Os efeitos adversos e colaterais são comuns, especialmente porque afetam crianças em estágios críticos de amadurecimento e aprendizagem.

Atribui-se grande importância à avaliação emocional e cognitiva para obter a melhor dosagem do medicamento para controlar as crises sem efeitos colaterais (BRASIL, 2019). Especificamente, o tratamento da epilepsia infantil tem se concentrado na neurologia, e não apenas nos aspectos psicossociais. A redução das crises é vista como a única medida de saúde. A combinação de recursos e informações em saúde mental, bem como informações sobre o controle de crises, pode controlar variáveis que influenciam no tratamento de crianças com epilepsia (SOUZA, 1999).

Muitas ferramentas foram criadas para avaliar particularmente a qualidade de vida (QV) em programas de epilepsia para adultos. Para avaliar a qualidade de vida de crianças com determinadas doenças, foram desenvolvidas várias escalas, mas poucas para crianças com epilepsia (SOUZA, 1999). Importante que se diga que a qualidade de vida abrange aspectos psicológicos, emocionais, sociais, culturais, físicos, cognitivos e familiares. É comum considerar no tratamento da epilepsia apenas o aspecto neurológico, não dando ênfase às questões psicossociais. No caso de pacientes portadores de epilepsia, o conceito de QV deve considerar, além dos aspectos já referenciados, àqueles relacionados à síndrome (tipo, frequência, gravidade das crises e etiologia) (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2007).

Segundo Schlindwein-Zanini (2007), há importantes escalas que servem para estimar aspectos intimamente ligados à QV de pessoas com epilepsia, tais como:

Escala de Gravidade de Crises de Liverpool, Escala de Gravidade de Crises de Hague, Escala de Gravidade de Crises de Chalfont, Escala de Gravidade de Crises do Hospital Nacional, Inventário Psicossocial de Crises de Washington (*Washington Psychosocial Seizure Inventory WPSI*), Inventário de Cirurgia de Epilepsia (*Epilepsy Surgery Inventory ESI-55*) e Qualidade de Vida no Inventário de Epilepsia (*Quality of Life in Epilepsy Inventory QOLIE*) (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2007, p. 10).

Em 2006, Alonso et. al. desenvolveram e validaram a versão em português do ESI-55 (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2007). Ainda de acordo com a autora, há ainda outros testes capazes de avaliar a qualidade de vida de crianças com outros distúrbios, além da epilepsia, como por exemplo: WHOQOL-bref, instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS, e o AUQEI, questionário de avaliação de qualidade de vida em crianças e adolescentes (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2007). Em Souza (1999), encontram-se também as seguintes escalas, que avaliam as áreas físicas, mental, social e saúde geral dos pacientes: *Pediatric Health e Function Scale*; *The Rand Corporation Measure of Health for Children*; e *Ontário Child Health Study*.

2.2 Crises Epilépticas na Infância

Devido à sua natureza precoce, as crises epilépticas neonatais apresentam desafios especiais em relação à identificação, à determinação de sua causa e à avaliação preditiva. A maioria das síndromes epilépticas começam na infância e aproximadamente 50% dos casos com diagnóstico de epilepsia ocorrem em crianças com menos de 05 anos de idade (MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTTI, 2000).

Do ponto de vista clínico, de acordo com Volpe (apud MUSZKAT; VILANOVA; RIZZUTTI, 2000), existem seis tipos diferentes de crises neonatais, podendo ser distinguidos, conforme demonstrado no quadro 2 a seguir:

QUADRO 3 – Tipos de Crises Epilépticas Neo-Natais

Sutis ou mínimas	É caracterizada por movimentos anormais dos olhos, mastigação, tremores, até mesmo alterações na frequência respiratória, como hipoventilação, hiperventilação e ataques de apneia paroxística.
Clônicas focais	Os sintomas se manifestam como movimentos clônicos assíncronos e instáveis que afetam uma ou mais partes do corpo.
Multifocais	Estes incluem contrações de membros inferiores e da face e /ou espasmos dos membros superiores, e atividades de migração segmentar rápida que não seguem um padrão fixo.
Mioclônias	Os sintomas se manifestam como contrações únicas, múltiplas ou de curta duração, embora sejam raros no período neonatal e sua presença indique encefalopatia metabólica.

Crises tônicas	Tipificada pelos movimentos de extensão ou flexão das extremidades inferiores e /ou superiores, com ou sem movimentos oculares anormais, cianose e apnéia. Comumente indica deterioração grave do estado cerebral, que é mais comum em bebês prematuros e indica a presença de doenças intracranianas hemorragia.
Hemigeneralizadas	As contrações e / ou convulsões são limitadas a um lado, mas são raras em recém-nascidos, indicando lesão cerebral local.
Tônico-clônicas	Raras em recém-nascidos

FONTE: Adaptado de Muszkat, Rizzutti e Vilanova, 2000, p. 108-109.

Vale citar a Síndrome de West, que foi descrita pela primeira vez em 1841, na Revista *The Lancet*, por W. J. West, que descobriu a crise em seu próprio filho. É frequente no primeiro ano de vida da criança e caracteriza-se por crises epiléticas de espasmos, atraso do DNPM e padrão de hipsarritmia no EGG (LIBERALESSO, 2018). É predominante no sexo masculino e sua prevalência varia entre 1,4 e 2,5% das epilepsias infantis. A síndrome de Landau-Kleffner (SLK) que é uma epilepsia-afasia, descoberta por Landau e Kleffner em 1957, sendo considerada pouco frequente (LIBERALESSO, 2018). Também predomina no sexo masculino e o diagnóstico surge, normalmente, entre os 03 e 07 anos de idade (LIBERALESSO, 2018). Embora a etiologia não seja definida, Liberalesso (2018, p. 59) esclarece que na SLK identificam-se lesões na estrutura cerebral, “como malformações do desenvolvimento cortical e lesões decorrentes de traumatismos ou infecções centrais”.

Destaque-se ainda, dentre as síndromes epiléticas, a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), foi descrita por Gastaut e colaboradores em 1966, classificava-se como uma síndrome epilética generaliza sintomática e é mais frequente no sexo masculino (LIBERALESSO, 2018). Clinicamente, caracteriza-se por crises atônicas, tônicas e ausência atípica (LIBERALESSO, 2018). Na SLG pode-se encontrar crises parciais simples, parciais completas ou tônico-clônicas generalizadas e geralmente tem início antes dos 08 anos de idades, principalmente aos 03 ou 04 anos (LIBERALESSO, 2018). É comum aparecerem distúrbios de comportamentos, hiperatividade, agitação motora e impulsividade, por isso não raro desenvolvem transtorno de espectro autista (LIBERALESSO, 2018).

Por último, a Síndrome de Dravet (SD), descoberta por Charlotte Dravet, em 1978, é denominada de epilepsia mioclônica severa da infância ou ainda epilepsia mioclônica grave do lactente (OZMEN et. al., 2011; LIBERALESSO, 2018). É uma síndrome rara, predominante no sexo masculino e de etiologia genética. Normalmente, surgem no primeiro ano de vida, são diagnosticadas como crises clônicas que comprometem parte do corpo, podendo ou não ter febre. Após, desenvolvem-se para crises mioclônicas generalizadas ou fragmentadas, conforme expõe Liberalesso (2018):

As crises iniciam no primeiro ano de vida e semiologicamente são classificadas como clônicas, comprometendo metade do corpo e podendo evoluir para CTCG, com ou sem febre. Posteriormente, associam-se crises mioclônicas generalizadas ou fragmentadas, tônicas, CTCG e ausências atípicas, geralmente tendo febre como gatilho. A epilepsia tem comportamento refratário e é acompanhada por estagnação e regressão do DNPM, distúrbio do comportamento, hiperatividade, impulsividade e transtorno do espectro autista (LIBERALESSO, 2018, p. 60)

De 3% a 5% das crises epiléticas em crianças até 01 ano de idade é SD e nos primeiro três anos de vida ela surge em 6,15 a 7% das crianças (OZMEN et. al., 2011). A síndrome de Dravet apresenta convulsões generalizadas ou hemiclônicas no primeiro ano de vida. No primeiro ano de vida da criança com SD o desenvolvimento da fala e psicomotor é normal, porém pode apresentar atrasos a partir do segundo ano (OZMEN et. al., 2011)

A SLG e a SD foram as mais encontradas nos estudos selecionados para essa pesquisa, avaliando satisfatoriamente o uso do canabidiol como tratamento alternativo para pacientes portadores dessas síndromes para redução da frequência das crises epiléticas, em relação ao risco-benefício.

Para a obtenção do diagnóstico clínico, deve-se ser feita a avaliação diagnóstica do recém-nascido, que tende a incluir uma história médica pré-natal e perinatal completa, exames neurológicos e físicos bastante detalhados e também exames laboratoriais e de imagem para etiologia (BRASIL, 2019; MUSZKAT; RIZZUTTI; VILANOVA, 2000).

O tratamento da epilepsia foca no controle das crises, o que é importante porque, se a doença não for tratada de forma adequada, o intervalo entre as crises convulsivas será cada vez menor (LIBERALESSO, 2018). Por essa razão, é importante o diagnóstico preciso para que seja prescrito o fármaco adequado à cada tipo de epilepsia, sobretudo considerando que cerca de 30% dos pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso.

Nos últimos 30 anos o número de medicamentos anticonvulsivantes disponíveis no mercado aumento, permitindo maior opção para o tratamento da epilepsia. De acordo com Nóbrega (2021), durante esse período foram definidas diretrizes para a escolha do tratamento, baseadas em evidências que incluem “diretrizes publicadas pela *International League Against Epilepsy*, *American Academy of Neurology/American Epilepsy Society*, entre outros”. Apesar das diretrizes estarem baseadas nas melhores evidências, a ausência de estudos comparativos de eficácia controlados tornam essas diretrizes limitadas.

Segundo Nóbrega (2021), a escolha da droga antiepilética (DAE) está relacionada ao perfil de efeitos colaterais e potencial efeito benéfico ou adverso, em relação à comorbidade do paciente; ao potencial para interações medicamentosas ou a falta delas; à facilidade de uso

e às características de cada paciente (idade, comorbidades, gravidez, dentre outras). O autor também alerta para o fato de que a maioria dessas drogas têm um potencial efeito adverso no sistema nervoso central, causando sonolência, fadiga e tontura, porém existem alguns efeitos adversos específicos que precisam ser evitados em pacientes mais vulneráveis.

Os anticonvulsivantes mais utilizados são: levetiracetam, clobazam, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, topiramato, vigabatrina, lamotrigina, etosuximida, felbamato, o ácido valpróico, valproato, oxcarbazepina, lamotrigina, carbamazepina, pregabalina, primidona, tiagabina e zonizamida (BRASIL, 2019; NÓBREGA, 2021; LIBERALESSO, 2018).

Após o início do tratamento, a maioria dos pacientes precisa ajustar a dose dos medicamentos para evitar a diminuição da frequência das crises, que é causada principalmente pela tolerância ao medicamento que o paciente geralmente desenvolve ao longo do tratamento ou por indução enzimática (BRUCKI, 2015). Nesse sentido, recomenda-se que o paciente esteja atento aos hábitos de vida e evite situações que possam desencadear crises, como a privação do sono ou o alcoolismo (BRASIL, 2019).

O critério decisivo para a não adesão ao tratamento medicamentoso prescrito pelo médico é a ocorrência de efeitos colaterais, pois estes afetam diretamente o conforto posológico e a qualidade de vida do paciente e podem causar danos graves e irreversíveis (BRASIL, 2019; NÓBREGA, 2021). Aproximadamente um terço dos pacientes portadores da epilepsia são resistentes aos tratamentos medicamentosos existentes, essa condição é chamada de ‘epilepsia refratária ou resistente a medicamentos’, e o desenvolvimento de novos medicamentos ou alternativas como as terapias naturais são muito importantes no controle das crises e nas comorbidades associadas a epilepsia (FREITAS, 2015; LIBERALESSO, 2018; GURGEL, 2019).

2.3 O Canabidiol como Terapia Alternativa no Tratamento da Epilepsia (Infantil)

Alguns dos registros mais antigos do uso medicinal da *Cannabis sativa* foram encontrados na Índia, no ano 1.000 a.C. (PEREIRA et. al., 2021). Na China, há registros do uso da *C. sativa* para tratamento de malária, tuberculose e epilepsia, que datam do ano de 2.700 a.C. (PEREIRA et. al., 2021). A planta era utilizada como sedativo desde o início do século XX pela Alemanha, Estados Unidos da América e Inglaterra (PEREIRA et. al., 2021).

Embora desde 1843 a ciência oriental conheça as propriedades anticonvulsivantes do CBD, foi somente em 1960 que os componentes da *C. sativa* passaram a ser estudados, sendo seu principal o canabidiol, com o professor israelense Raphael Mechoulam, que confirmou a potência do CBD como antagonista aos efeitos psicóticos do $\Delta 9$ -THC (PEREIRA et. al., 2021). Os estudos que sucederam ao do professor Mechoulam revelaram, principalmente a partir da década de 1980, que o CBD não é psicoativo e age de forma antiepiléptica (PEREIRA et. al., 2021).

Os primeiros estudos sobre o uso terapêutico da *C. sativa* no Brasil foram apresentados pelo psicofarmacólogo Elisaldo Luiz de Araújo Carlini, ainda na década de 1970. Esses trabalhos ajudaram a compreender que os efeitos da *cannabis* não poderiam ser conhecidos apenas pela ação da $\Delta 9$ -THC. Foi a partir desses estudos que se descobriu a linha de pesquisas que se segue até hoje, a de que o CBD tem efeito ansiolítico e antipsicótico (CARLINI; ORLANDI-MATTOS, 2011; MARQUES; SOUSA; VIEIRA, 2020).

A epilepsia é um dos distúrbios mais comuns na infância. Apesar disso, estabelecer um diagnóstico não é fácil, por causa das múltiplas formas de apresentação clínica das crises, que dependem da faixa etária e que nos adultos se manifestam de forma diferenciada (YACUBIAN, 2002). A escolha do tipo de tratamento mais apropriado a cada caso depende do diagnóstico, da identificação do tipo de crise, devendo-se ter como base a avaliação dos benefícios clínicos e dos potenciais efeitos colaterais (YACUBIAN, 2002).

Segundo Yacubian (2002), cerca de metade das crianças portadoras de epilepsia apresentam uma segunda crise epilética. Isso é importante para o diagnóstico da doença e para distinguir o tipo de droga antiepiléptica (DAE) que será utilizada. O número de crianças que chegam a ter a segunda convulsão epilética depende do tipo de crise. Em Camfield et. al. (1993), um estudo realizado com crianças da Nova Escócia, no Canadá, com uma população de aproximadamente 850.000 pessoas, foi identificado por meio do EEG aquelas que haviam tido uma ou mais crises afebris. O resultado apontou que das 168 crianças que apresentaram uma crise, 52% tiveram recorrência, dentre as quais 79% apresentaram a terceira crise, mesmo seguindo algum tipo de tratamento. Também constataram que o aumento da recorrência após a primeira crise focal com comprometimento da consciência foi de 79% (CAMFIELD et. al., 1993).

Apesar da raridade, as crises epiléticas na infância podem causar lesões neurológicas no cérebro (CAMFIELD et. al., 1993). O *status epilepticus* febril também pode provocar

esclerose mesial temporal, embora numa frequência baixa, segundo estudos de Falconer et. al., 1964 e Shultz et. al., 2001 (apud YACUBIAN, 2002) e Camfield et. al. (1993). Embora com ocorrência também baixa, outros estudos apontaram o surgimento de edema hipocampal seguido de atrofia (CAVAZOS et. al., 1998 apud YACUBIAN, 2002). Inobstante o fato de que poucos estudos avaliaram a ocorrência de deteriorização intelectual em crianças com crises epiléticas, Bourgeois et. al., 1984 (apud YACUBIAN, 2002), investigaram 72 crianças que passaram por avaliações neuropsicológicas por vários anos. O estudo de Bourgeois et. al. (1984) demonstrou que a maioria das crianças não sofreram danos cognitivos, porém 11% daquelas que apresentaram esses danos com $QI \geq 10$ pontos tiveram eventos de intoxicação com o medicamento anticonvulsivante que estava sendo ministrado (YACUBIAN, 2002).

Apesar dessas e de outras complicações provenientes das crises epiléticas na infância, pelo baixo índice de casos, não parece ser indicado promover o medicamento antiepilético a partir da primeira crise, conforme atestam os estudos de Camfield et. al. (1993), Kwan et. al. (2000 apud YACUBIAN, 2002), Camfield e Camfield (2000 apud YACUBIAN, 2002) e Beghi et. al. (1997 apud YACUBIAN, 2002). Esses e outros estudos demonstraram que não há vantagem significativa em aplicar o medicamento antiepilético após a primeira crise, pois isso não impede a remissão na maior parte dos casos (CAMFIELD, 1993; YACUBIAN, 2002).

Alguns tipos de epilepsias são consideradas graves na infância, pois evoluem para *déficits* neurológicos progressivos e para deteriorização cognitiva (PATEL et. al., 2016). Essas formas epiléticas mais graves promovem mutações em isoformas cerebrais de canais de sódio dependentes de voltagem, tendo sido identificadas já 700 dessas mutações em pacientes com fenótipos epiléticos distintos (PATEL et. al., 2016; YACUBIAN, 2002). Essas alterações nos circuitos cerebrais são de caráter permanente, portanto essas formas de epilepsia infantil grave carecem de uma maior atenção, pois causam crises generalizadas e focais. Dentre esses tipos de epilepsias destaca-se nesse trabalho a Síndrome de Dravet (SD) e a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), contudo não se pode deixar de citar outras formas graves, já informadas nesse trabalho, como: a encefalopatia mioclônica precoce, as síndromes de Ohtahara, de West, de Landau-Kleffner e a epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono lento (YACUBIAN, 2002).

No estudo apresentado por Patel et. al. (2016), demonstrou-se que as mutações causadas pela Síndrome de Dravet ocorre no gene (*SCN1A*) que codifica $Na_v 1.1$, que leva a

um truncamento de proteínas e substituições de aminoácidos em todo o canal, causando principalmente, a perda de atividade do canal. Essa perda de atividade do canal $\text{Na}_v 1.1$ provoca a diminuição da excitabilidade de neurônios GABAérgicos e, consequentemente, um aumento na excitabilidade do circuito, o que leva à convulsões que imitam o fenótipo da SD (PATEL et. al., 2016).

De acordo com o estudo de Patel et. al. (2016), a encefalopatia epiléptica infantil precoce grave causa mutações no gene *SCN8A* que codifica o canal de sódio $\text{Na}_v 1.6$. Embora em alguns casos tenham sido identificadas perda na atividade do canal, a maioria das mutações provoca ganho de atividade (BLANCHARD et. al., 2015; DE KOVEL et. al., 2014; ESTACION et. al., 2014; VEERAMAH et. al., 2012 apud PATEL et. al., 2016). As mutações provocadas nesses dois canais de sódio causam síndromes epiléticas distintas e, portanto, compreendê-las pode auxiliar na redução das crises. Patel et. al. (2016), compreendendo a importância dessas descobertas e considerando que cerca de 30% dos pacientes com epilepsia são refratários aos medicamentos antiepiléticos, estudaram o uso do canabidiol como tratamento alternativo na epilepsia infantil, investigando sua ação nos canais de sódio $\text{Na}_v 1.1$ e $\text{Na}_v 1.6$, devido à gravidade dos fenótipos clínicos associados a essas mutações.

Portanto, o tratamento e a terapia medicamentosa da epilepsia infantil para controlar ou coibir as crises convulsivas são fundamentais não apenas para melhorar a qualidade de vida das crianças, mas também para impedir que casos raros de lesões neurológicas cerebrais ocorram. Diante da dificuldade em medicar crianças portadoras de epilepsia, uma vez que apresentam altos índices de refratariedade a drogas disponíveis no mercado, aliado a diversas comorbidades associadas à epilepsia (BRAGATTI, 2015; CAMFIELD et. al., 1993; DE SILVA et. al., 1996; YACUBIAN, 2002), terapias alternativas baseadas em produtos naturais têm sido estudadas por diversos grupos de pesquisas (MUSZKAT; RIZZUTTI; VILANOVA, 2000). Neste contexto, subprodutos da *Canabis*, como o Canabidiol tem sido alvo de diversos estudos que tem demonstrado propriedades anticonvulsivantes deste isolado.

No estudo de Patel et. al. (2016), descobriram que mutações associadas à epilepsia no canal de sódio $\text{Na}_v 1.6$ aumentaram a geração de corrente ressurgente enquanto mutações no canal de sódio $\text{Na}_v 1.1$ não, o que sugeriu que mutações nessas isoformas de canais estão agindo por mecanismos distintos para induzir as crises epiléticas. Também descobriram que o canabidiol pode inibir seletivamente a corrente ressurgente sobre a corrente gerada pelo $\text{Na}_v 1.6$ de tipo selvagem, bem como a corrente ressurgente e persistente aberrante gerada

pelos canais mutantes $Na_v 1.6$ (PATEL et. al., 2016). Por fim, os achados desse estudo sugere que o canabidiol age mecanicamente, em parte, nesses canais de sódio para reduzir a atividade convulsiva e que a corrente de sódio ressurgente pode ser um alvo terapêutico promissor para tratamento das síndromes epiléticas usando o CBD (PATEL et. al., 2016). Essa linha de pesquisa para reduzir o número de crises epiléticas tem ganhado espaço nos últimos anos.

A expectativa da terapêutica no uso do canabidiol no tratamento de transtornos psiquiátricos atribui-se a sua boa tolerabilidade no organismo, ausência de efeitos toxicodependentes e psicoativos, bons resultados em ensaios clínicos e efeitos colaterais adversos de menor proporção em relação à terapia medicamentosa (CIPRIANO; PINTO, 2015).

A existência de receptores naturais específicos no organismo humano permite a ação e interação dos canabinóides. O principal componente canabinóide psicoativo da planta é o delta-9-THC, que é responsável pelos efeitos alucinógenos da *Cannabis sativa*, mas quando se trata do uso do canabidiol para fins terapêuticos é importante ressaltar que a quantidade de óleo extraída da planta tem um teor baixíssimo de THC (VANJURA, 2018), o que para Pedrazzi (2014), poderia antagonizar alguns dos seus efeitos principais, como a sinalização cerebral, facilitando a interação e eficiência do CBD.

Atualmente, o novo regulamento da ANVISA, a RDC nº 327/2019 permite que pacientes que tenham recomendação e receita médica para uso de produtos que tenham como princípio ativo o canabidiol, possam comprar esses medicamentos nas farmácias, bem como permite a fabricação deles no Brasil (BRASIL, 2019). Não há ainda, no país, aprovação legal para a plantação da *cannabis sativa*, portanto as farmacêuticas interessadas ainda precisam importar o canabidiol para fabricarem o medicamento, o que onera ainda mais o preço do produto para o consumidor final. Importante ressaltar que os fabricantes devem comprar a matéria-prima semielaborada, não sendo permitida a compra da planta (BRASIL, 2019). A ANVISA também liberou a fabricação e comercialização do tetra-hidrocanabidiol (THC), presente na *C. sativa*, por reduzir a dor, náuseas e vômitos, assim como também auxilia no tratamento da anorexia, da AIDS e do Glaucoma. Segundo Pereira et. al. (2021), a única exigência do órgão são as seguintes:

A Anvisa exige das indústrias boas práticas como: autorização especial para seu funcionamento, certificado de Boas Práticas de Fabricação, documentação técnica da qualidade dos produtos, condições operacionais para realizar análises de controle de qualidade dos produtos em território brasileiro, conhecimento da concentração dos principais canabinóides presentes na fórmula do

produto. A prescrição poderá ser de dois tipos, isso vai depender da concentração da substância. [...] Nas formulações em que a concentração de THC for menor que 0,2%, o medicamento deverá ser prescrito por receituário tipo B e a renovação de receita deverá ser feita em até 60 dias. O receituário do tipo A é para casos mais restritos, e o padrão segue como da morfina, os produtos que possuem concentração de THC maior que 0,2% só poderão ser prescritos para pacientes em estado terminal ou que não tenham mais tratamentos eficazes no seu quadro (PEREIRA et. al., 2021, p. 435-436).

Apesar da liberação da ANVISA, alguns estados podem continuar negando o fornecimento do medicamento à base de canabidiol aos pacientes, ainda que atendam às exigências do órgão responsável (PEREIRA et. al., 2021). Melo e Santos (2016) já orientavam para que os pacientes buscassem a Justiça em caso de negativa de fornecimento pelo Estado e essa recomendação ainda deve ser levada em consideração, embora a existência da RDT nº 327/2019 da ANVISA.

De acordo com a legislação vigente, o uso recreativo da *Cannabis* é proibido devido seus vários efeitos psicoativos gerados no organismo (PEREIRA et. al., 2021). Com o número crescente de estudos que demonstram as amplas probidades medicinais da *C. sativa* para fins terapêuticos, atualmente o canabidiol passou a ser aceito (PEREIRA et. al., 2021). Mas, o uso do canabidiol como tratamento terapêutico ainda carrega um longo tabu, uma vez que sabido da presença das propriedades psicoativas na planta, poderiam também estar presentes no óleo essencial do canabidiol, criando uma ideia de que o paciente tratado com o CBD possa desenvolver um vício ou alguma dependência a substância (MORI, 2018).

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Foi possível observar que em 50% dos estudos encontrados o canabidiol, utilizado como tratamento anticonvulsivante, teve resultado $\geq 50\%$ para a redução das crises epiléticas. Em 75% foram encontrados efeitos adversos que variaram de diarreia, sonolência e vômito a concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas. E em 50% dos estudos selecionados houve orientação para maiores pesquisas para confirmar a eficácia e a segurança do uso do canabidiol para epilepsia, considerando o risco-benefício.

Embora não tenha sido possível definir a dosagem segura para uso do canabidiol, os estudos demonstraram que doses acima de 20mg/kg/dia favorece o aparecimento de efeitos adversos. Os Efeitos Adversos (EA) mais comuns relatados nos estudos selecionados foram: sonolência, diarreia, vômito, diminuição de apetite e perda de peso. Entre os EA raros apresentados, surgiram: concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas (principalmente, em crianças e adolescentes), níveis elevados de alanina aminotransferase (quando ministrado juntamente com o vaproato), mal epilético, catatonia e hipoalbuminemia.

Os estudos selecionados para essa pesquisa permitiu confirmar que o uso do canabidiol como tratamento alternativo para reduzir as crises epiléticas é eficaz em alguns casos sendo, portanto, uma terapia promissora. Contudo, não foi possível definir nem na literatura, nem nos estudos selecionados, dados importantes como a descrição pormenorizada do perfil químico da *Cannabis sativa* e sua definição farmacológica, o que dificulta a fabricação de novos medicamentos à base de canabidiol.

Concluiu-se que o CBD necessita de maiores estudos com ensaios randomizados controlados por placebo para que se tenha certeza de sua eficácia e segurança, da dosagem correta a ser aplicada e do público alvo. Por enquanto, seu uso é aconselhado para casos mais graves e em pacientes com convulsões refratárias a drogas antiepiléticas.

O Quadro 5, a seguir, traz o resumo dos estudos selecionados com objetivo, método aplicado e resultados alcançados, tendo todos como base de tratamento anticonvulsivante o canabidiol, dando ênfase a pacientes ainda na infância.

QUADRO 4 – Síntese dos Estudos para Análise Crítica desta Revisão Integrativa

Autor/Ano	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
Cochrane				
PIETRAFUSA et. al. (2019)	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do óleo CBD medicinal artesanal em pacientes com encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento (DEE) no centro terciário de epilepsia do Hospital Infantil Bambino Gesù em Roma, Itália.	Estudo de centro único, prospectivo e aberto. Foram incluídos pacientes de 1 a 18 anos com DEE e convulsões refratárias a drogas antiepilépticas apropriadas (DAEs) e outros tratamentos alternativos (ou seja, estimulador do nervo vago e dieta cetogênica). O pó de CBD de extrato cristalino (98-99% puro) em uma formulação artesanal de óleo foi adicionado ao regime de base AED em uma dosagem de 2-5 mg/kg/dia dividida para administração duas vezes ao dia, depois titulada até intolerância ou um foi atingida a dose máxima de 25 mg/kg/dia. Os pacientes foram tratados por pelo menos 6 meses. A eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento com CBD foram avaliadas através da avaliação da frequência de convulsões e relatos de efeitos adversos.	Vinte e nove pacientes foram incluídos neste estudo (41,4% do sexo masculino). A duração média da exposição ao CBD artesanal foi de 11,2 meses [intervalo de 6-25 meses; desvio padrão (DP) $\pm$ 4,4 meses]. A idade média no início do estudo foi de 9,3 anos (variação 1,9-16,3 anos; DP $\pm$ 4,7 anos). Onze dos 29 pacientes (37,9%) tiveram melhora $\geq$ 50% na frequência de crises; um paciente ficou livre de convulsões. Nenhum dos pacientes relatou piora na frequência de crises; no entanto, 18 pacientes (62,1%) não experimentaram nenhum efeito benéfico em relação à frequência das crises. Efeitos adversos foram relatados em sete pacientes (24,14%), mais comumente sonolência, diminuição do apetite e diarreia. Os eventos adversos foram leves e transitórios, e nenhuma modificação de dose de CBD ou outros AEDs foi necessária.	Esses dados sugerem que o CBD pode ter efeitos benéficos em pacientes com DEE e um perfil de segurança aceitável. Ensaios randomizados controlados por placebo devem ser conduzidos para avaliar formalmente a segurança e eficácia do CBD em pacientes com DEE.
Pubmed				
PATEL et. al. (2016)	Investigar a capacidade dos canabinóides de modular as correntes de sódio dos canais de sódio dependentes de voltagem do tipo selvagem e mutantes associados à epilepsia.	Foi utilizada a cultura de células com o uso de células de rim embrionário humano 293T (HEK293T), aprovado pelo Comitê de Biossegurança Institucional. Também foram usadas Construções humanas otimizadas para Na _v 1.1 e Na _v 1.6 (hNa _v 1.1 e hNa _v 1.6) foram projetadas internamente e adquiridas da Genscript. Os procedimentos foram realizados em	O estudo descobriu que o canabidiol pode direcionar preferencialmente as correntes de sódio ressurgentes sobre as correntes transientes de pico geradas pelo Na _v 1.6 do tipo selvagem, bem como a corrente ressurgente e persistente aberrante gerada pelo Na _v 1.6 canais mutantes. Para validar ainda mais os achados, foram examinados os efeitos do canabidiol nas correntes endógenas de sódio dos neurônios	Esses achados sugerem que o canabidiol pode estar exercendo seus efeitos anticonvulsivantes, pelo menos em parte, por meio de suas ações nos canais de sódio dependentes de voltagem, e a corrente ressurgente pode ser um alvo terapêutico promissor para o tratamento de

		camundongos.	estriatais e, da mesma forma, encontraram uma inibição da corrente ressurgente e persistente pelo canabidiol. Além disso, as gravações atuais do grampo mostram que o canabidiol reduz o disparo geral do potencial de ação dos neurônios estriatais.	síndromes epiléticas.
BEBIN et. al. (2018)	Relatar resultados provisórios sobre a segurança e eficácia do CBD em pacientes com EAP tratados até dezembro de 2016.	Foram incluídos no estudo 25 centros de EAP baseados nos EUA inscreveram pacientes com TRE tomando doses estáveis de drogas antiepiléticas (AEDs), totalizando 607 pacientes. Durante o período inicial de 4 semanas, os pais/cuidadores mantiveram diários de todos os tipos de crises contáveis. Os pacientes receberam CBD oral começando com 2-10 mg/kg/d, titulado até uma dose máxima de 25-50 mg/kg/d. As visitas dos pacientes foram a cada 2-4 semanas até 16 semanas e a cada 2-12 semanas depois.	Os desfechos de eficácia incluíram a alteração percentual da linha de base na frequência média mensal de convulsões e totais, e porcentagem de pacientes com reduções $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% nas convulsões versus a linha de base. Os dados foram analisados descritivamente para o conjunto de análise de eficácia e usando o método da última observação realizada para contabilizar os dados ausentes. Eventos adversos (EA s) foram documentados em cada visita. O número médio de DAEs concomitantes foi 3 (intervalo, 0-10). A dose mediana de CBD foi de 25 mg/kg/d; a duração média do tratamento foi de 48 semanas.	A adição de CBD reduziu as crises convulsivas mensais médias em 51% e as crises totais em 48% em 12 semanas; as reduções foram semelhantes ao longo de 96 semanas. A proporção de pacientes com reduções $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% nas crises convulsivas foi de 52%, 31% e 11%, respectivamente, em 12 semanas, com taxas semelhantes ao longo de 96 semanas. O CBD foi geralmente bem tolerado; EA mais comuns foram diarreia (29%) e sonolência (22%).

GHOVANLO O, et. al. (2018)	Caracterizar, em detalhes, os efeitos biofísicos do CBD nas isoformas dos canais de sódio do sistema nervoso central e periférico.	Foi utilizada a metodologia patch-clamp manual e automatizado, usando perfusão contínua do composto, correlacionada com os dados de Qube, por meio células de suspensão HEK-293.	Os resultados iniciais obtidos nos experimentos de seletividade nos canais hNav sugeriram que o CBD é de fato um inibidor da corrente de sódio. No entanto, esta inibição é relativamente não seletiva por natureza e tem uma inclinação média íngreme de Hill, sugerindo múltiplas interações. Assim como o CBD, o estudo descobriu que o THC também inibe o hNav1.2, embora com uma inclinação de colina menos íngreme. Os resultados indicaram que o CBD previne a ativação dos canais de sódio a partir do repouso, ao mesmo tempo em que estabiliza os estados inativados desses canais sem alterar a dependência da ativação da voltagem. O CBD e o THC já demonstraram inibir o hNav1.2 com potências semelhantes, no entanto, a inclinação da inibição do THC foi menos acentuada do que a do CBD	O CBD tem uma afinidade fraca pelos receptores CB; assim, suas propriedades anticonvulsivantes são atribuídas a modulações de outros alvos, incluindo canais iônicos. O estudo sugere que a família de canais Nav está entre os possíveis alvos de canais iônicos do CBD.
DEVINSKY et. al. (2019)	Investigar a eficácia e segurança do canabidiol adicionado a um regime de medicação antiepiléptica convencional para tratar convulsões em pacientes com a síndrome de Lennox-Gestaut, uma encefalopatia epiléptica grave do desenvolvimento.	Estudo duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 30 centros clínicos, designando aleatoriamente pacientes com síndrome de Lennox-Gestaut (faixa etária de 2-55 anos) que tiveram 2 ou mais crises de queda por semana durante um período de 28 dias. Período basal para receber a solução oral de canabidiol na dose de 20mg/kg de peso corporal (grupo canabidiol 20 mg) ou 10 mg/kg (grupo canabidiol 10 mg) ou placebo correspondente, administrado em 2 doses igualmente divididas diariamente por 14 semanas.	Um total de 225 pacientes foram inscritos; 76 pacientes foram designados para o grupo de 20 mg de canabidiol, 73 para o grupo de 10 mg de canabidiol e 76 para o grupo de placebo. A redução percentual mediana da linha de base na frequência de queda de crises durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de 20 mg de canabidiol, 37,2% no grupo de 10 mg de canabidiol e 17,2% no grupo placebo ($P = 0,005$ para os 20 –mg grupo canabidiol vs grupo placebo, e $P = 0,002$ para o grupo de 10 mg de canabidiol vs grupo placebo). Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes nos grupos de canabidiol foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia; esses eventos ocorreram com mais frequência	Entre crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gestaut, a adição de canabidiol na dose de 10 ou 20 mg/kg/d a um regime antiepiléptico convencional resultou em maiores reduções na frequência de convulsões do que o placebo. Os eventos adversos com canabidiol incluíram concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas.

			no grupo de dose mais altas. Seis pacientes no grupo de 20 mg de canabidiol e 1 paciente no grupo de 10 mg de canabidiol descontinuaram a medicação do estudo devido a eventos adversos e foram retirados do estudo. Quatorze pacientes que receberam canabidiol (9%) apresentaram concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas.	
SANDS et. al. (2019)	Avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo do canabidiol em crianças com epilepsia.	Estudo prospectivo aberto por meio de programas de acesso expandido e de pacientes individuais entre abril de 2013 e dezembro de 2014. Incluiu pacientes de 1 a 17 anos com frequência de convulsões basal avaliadas no período de 28 dias. O canabidiol foi administrado como terapia adjuvante a 5 mg/kg/dia e titulado semanalmente em incrementos de 5 mg/kg até uma dose de 25 mg/kg/ dia. A frequência das convulsões foi relatada pelos pais ou cuidadores no diário.	Foram inscritas vinte e seis crianças com epilepsia genéticas e frequência diária ou semanal de convulsões. Todas eram TER e tomavam em média duas drogas antiepilépticas. Em 80,8% houve relatos de efeitos adversos que variou de redução de apetite (28,4%), diarreia (34,6%) e perda de peso (30,7%). Quatro pacientes apresentaram alterações nas concentrações de drogas antiepilépticas e três apresentaram níveis elevados de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase quando o CBD foi administrado juntamente com valproato. Eventos adversos graves também foram relatados em seis, que incluíram mal epilético, catatonía e hipoalbuminemia. Após 24 meses apenas 09 pacientes continuavam a utilizar o CBD como terapia coadjuvante.	Durante um período de 4 anos, o canabidiol foi eficaz em 26,9% das crianças com epilepsia refratária. Foi bem tolerado em cerca de 20% dos pacientes, mas 80,8% tiveram eventos adversos, incluindo 23,1% com eventos adversos graves. A diminuição do apetite e a diarreia foram frequentes, juntamente com a perda de peso que se tornou evidente apenas mais tarde no tratamento.
SAIT et. al. (2020)	Demonstrar a natureza detalhada das interações entre o CBD e o canal de sódio dependente de voltagem NavMs e a eletrofisiologia para mostrar os efeitos funcionais da ligação do CBD a esses canais.	Estudo cristalográfico de Raio X de alta resolução de um complexo de canal de sódio-CBD, combinado com estudos funcionais de CBD.	Foi demonstrado que o CBD inibe NavMs de forma menos potente e com uma inclinação de Hill ligeiramente mais rasa do que os outros canais Nav estudados anteriormente. A variação moderada na potência de inibição do CBD entre Navs e NavMs humanos é consistente com relatos anteriores usando outros bloqueadores de Nav. No geral, esses resultados mostram que o CBD inibe os NavMs de forma semelhante a outros canais Nav e, portanto, suporta a	Este estudo forneceu evidências estruturais de alta resolução, juntamente com estudos funcionais, elucidando a base molecular das interações do CBD, um medicamento recentemente aprovado para o tratamento da epilepsia, com um alvo de canal de sódio dependente de voltagem.

			interação proposta dentro do poro representado na estrutura dos NavMs como sendo funcionalmente relevante.	
--	--	--	--	--

FONTE: Adaptado pela Autora, a partir dos dados coletados no banco de dados da Cochrane, SciELO e Pubmed.

A maioria dos trabalhos, publicados a partir de 2016, envolvem pesquisas com o canabidiol que tiveram como objetivo aprofundar os estudos dos efeitos anticonvulsivantes do CBD, a partir das pesquisas sobre os efeitos do CBD como potencial modulador dos canais de sódio (Nav). Isso ocorreu, devido à necessidade de avaliar os mecanismos terapêuticos e a segurança do uso do CBD em relação às suas interações com alvos no sistema nervoso central, visto que os canabinóides exógenos e endógenos têm como alvo os canais de sódio dependentes de voltagem e o canabidiol recentemente recebeu atenção por sua potencial eficácia no tratamento de epilepsias infantis. Embora os estudos de Ghovanloo et. al. (2018) e Sait et. al. (2020) não tratem especificamente do uso da terapia com CBD em pacientes epiléticos, os resultados encontrados demonstram que o CBD inibe as correntes $Na_v1.1$, o que sugere sua eficácia no uso terapêutico para epilepsia. Mesmo resultado encontrado dois anos antes, em Patel et. al. (2016).

Cabe explicar que a *Cannabis sativa* contém muitos compostos relacionados conhecidos como fitocanabinóides, psicoativos e não psicoativos, sendo os principais o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), respectivamente, também conhecidos como canabinóides (GHOVANLOO et. al., 2018; SAIT et. al., 2020). Esses canabinóides são compostos hidrofóbicos produzidos pela planta *cannabis*. Importante salientar que embora o THC tenha sido associado ao uso de drogas psicoativas, o CBD têm demonstrado ter aplicações terapêuticas para o tratamento de condições epiléticas, tendo sido aprovado em 2017 pela Agência Europeia de Medicamentos e pela *Federal Drug Administration* para uso em crianças para o tratamento da Síndrome de Dravet (SD) e Síndrome de *Lenox-Gastau* (SLG) (SAIT et. al., 2020). O canabidiol é um dos 113 canabinóides identificados extraídos da planta de *cannabis*.

No Brasil ainda não existe autorização para a comercialização do canabidiol no tratamento de epilepsia em crianças e adolescentes, tendo sido autorizado em 2015 seu uso e exportação pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2019, todavia algumas demandas pelo CBD continuam sendo decididas judicialmente (GURGEL et. al., 2019). No ano de 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) apresentou um estudo, onde não recomendou o uso do canabidiol, por considerar a eficácia muito baixa. A Conitec buscou avaliar a eficácia, efetividade e a segurança do CBD no tratamento da epilepsia, por meio da análise de estudos que envolviam a terapia com canabidiol em crianças e

adolescentes na faixa etária de 3 a 17 anos com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos, tendo baseado sua avaliação em três ensaios clínicos randomizados (ECR) controlados por placebo, que incluíam a Síndrome de Dravet e a Síndrome de *Lenox-Gastau*. Além desses ECR também foram avaliados 06 (seis) estudos observacionais sem grupo controle e uma revisão sistemática com meta-análise dos resultados dos ECR, sendo no total 1.487 pacientes, que foram acompanhados no período entre 12 e 144 semanas (BRASIL, 2021).

Apesar da redução da frequência das crises epiléticas em até 50% num total que varia de 40% a 60% dos pacientes, mais de 80% tiveram efeitos adversos e, desse total, entre 20% e 40% foram graves (BRASIL, 2021). Diante dessas e outras evidências, a Conitec entendeu que a evidência de eficácia do uso do canabidiol é de moderada a baixa. Mesmo assim, a Conitec considera que em pacientes com SD e SLG, a redução da frequência de crises epiléticas foi significativa, sendo recomendável o uso do canabidiol (BRASIL, 2021). Assim, é possível conseguir o canabidiol para tratamento da epilepsia, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, porém em sendo negado, será necessário recorrer à Justiça.

Os estudos apresentados a partir do ano de 2016 sobre epilepsia se voltaram para os canais de sódio e o CBD. Esse interesse se dá justamente pelo fato de que apesar do aumento dos relatos do uso do canabidiol como agente anticonvulsivante não há consenso sobre o modo de ação bem definido para os efeitos antiepiléticos do CBD, pois a base molecular de suas interações com canais iônicos e receptores ainda permanece obscura (GHOVANLOO et. al., 2018; SAIT, 2020). De acordo com Ghovanloo et. al. (2018), um ensaio clínico em humanos indicou que o CBD (dosado a 20 mg/kg/dia) é eficaz contra convulsões resistentes a medicamentos na SD. Outros estudos indicavam que “o CBD diminui significativamente a frequência do potencial de ação em neurônios do hipocampo CA1 de rato e a densidade de corrente Nav em células de neuroblastoma humano e neurônios corticais de camundongo” (GHOVANLOO et. al., 2018).

Tanto a Síndrome de Dravet quanto a Síndrome de *Lenox-Gastau* são raras epilepsias associadas a canais de sódio, sendo comum pacientes com SD apresentar mutações no gene *hNav1.1 SCN1A* (SAIT et. al., 2020). É a corrente transitória de sódio que inicia potenciais de ação em neurônios, músculos esqueléticos e músculos cardíacos. Portanto, qualquer alteração das propriedades de disparo desses canais pode causar condições extremamente limitantes de vida, algumas vezes letais (GHOVANLOO et. al., 2018).

Vale ressaltar que tanto as epilepsias mais leves quanto as mais graves como a SD, a SLG e a encefalopatia epiléptica infantil precoce, interrompem a sinalização elétrica dos canais de sódio, provocando as crises convulsionantes. Daí a importância de se estudar os efeitos biofísicos do CBD nas isoformas dos canais de sódio do sistema nervoso central e periférico, conforme apresentou os estudos de Sait et. al. (2020) e Ghovanloo et. al. (2018). Por isso, os estudos científicos sobre o canabidiol, publicados a partir do ano de 2016, comecem a ter como foco esses canais.

O estudo de Sait et. al. (2020), demonstrou a natureza das interações do canabidiol e um canal de sódio dependente de voltagem, mostrando que a ligação do CBD bloqueia a via transmembrana para a translocação de íons de sódio, fornecendo um mecanismo potencial para o funcionamento do CBD nos canais de sódio. O estudo sugere uma possível base molecular para os efeitos medicinais do canabidiol no tratamento de epilepsias, visto que os canais de sódio demonstraram estar relacionais aos vários tipos de epilepsias humana.

No estudo de Patel et. al. (2016) foi possível elucidar o mecanismo potencial por onde as mutações associadas à epilepsia no canal de sódio levam à hiperexcitabilidade patológica, distinta de outras mutações. Esse estudo descobriu que o canabidiol pode inibir a corrente de sódio ressurgente gerada por esses canais, inclusive em suas mutações, sugerindo que o CBD está agindo mecanicamente, em parte, reduzindo a atividade convulsiva, sendo a corrente de sódio ressurgente um alvo terapêutico promissor para tratamento de epilepsias.

Para Lattanzi et al. (2021), o canabidiol, que é um dos principais constituintes da planta *C. sativa*, tem propriedades anticonvulsivantes e não produz efeitos colaterais eufóricos ou intrusivos. Uma formulação de CBD derivada de plantas, altamente purificada, com uma composição conhecida e constante, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* dos EUA para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e complexo de esclerose tuberosa (LATTANZI et. al., 2021). Na União Europeia, o medicamento foi autorizado pela Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet e à síndrome de Lennox-Gastaut, em conjunto com o clobazam, e está sob revisão regulatória para o tratamento de convulsões em pacientes com esclerose tuberosa complexo (LATTANZI et. al., 2021).

No estudo de Bebin et. al. (2018), que ainda está em andamento, cuja primeira parte foi realizada entre os anos de 2014 e 2016, a média foi de 25 mg/kg/dia tendo a proporção de redução de crises convulsivas de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% , respectivamente, de 52%, 31% e 11%

no lapso temporal de 12 semanas. Essas taxas foram semelhantes ao longo de 96 semanas. Esse estudo também relatou efeitos adversos, sendo os mais comuns diarreia e sonolência (BEBIN et. al., 2018).

O estudo de Devinsky et. al. (2019), um duplo-cego controlado por placebo, trouxe resultados semelhantes ao de Bebin et. al. (2018), em relação à dosagem do CBD. O objetivo desse estudo de Devinsky et. al. (2019) era investigar a eficácia e segurança do canabidiol adicionado a uma medicação antiepiléptica convencional em pacientes com síndrome de Lennox-Gestaut. Ficou demonstrado que entre crianças e adultos a adição de 10 ou 20 mg/kg/dia do CBD associado a outra medicação anticonvulsivante resultou em maiores reduções na frequência das crises convulsivas.

Em 2021, foi publicada uma revisão com uma abrangência significativa, contendo 244 estudos pesquisados. Nessa revisão foi possível atestar, mais uma vez, que a eficácia e a segurança do uso do canabidiol é reduzida e requer maiores estudos. Os efeitos adversos nos estudos revisados por Gonçalves, Remtula e Silva (2021) também surgiram, sendo um dado preocupante, principalmente a longo prazo. Considerando que a amostra dos estudos analisados por Gonçalves, Remtula e Silva (2021) foram adultos com dor crônica, independente da etiologia, submetidos à terapia com canabidiol e os EA apresentados foram problemas gastrointestinais e nas funções cognitivas e motoras, sendo a maioria dos casos em pacientes que tomaram dosagens altas de tetrahydrocannabinol. Essa revisão concluiu que há necessidade de mais ensaios clínicos com acompanhamento a longo prazo dos pacientes.

A grande maioria dos estudos pesquisou a eficácia e segurança do uso do CBD como terapia anticonvulsivante em pacientes com síndrome de Dravet e/ou síndrome de Lennox-Gastaut. Percebeu-se que a dosagem eficaz contra a síndrome de Dravet é em torno de 20 mg/kg/dia (HUANG et. al., 2021). No entanto, o mecanismo subjacente à eficácia do CBD e suas alterações biofísicas associadas nas canalopatias permanecem indefinidos.

Os efeitos adversos do canabidiol quando associado a algum medicamento é algo que preocupa. Ainda há carência de estudos que demonstrem a sua posologia e por quanto tempo deve ser ministrado. Alguns estudos relatam efeitos adversos de moderados à graves em parte considerável dos pacientes, como se pode observar em Sands et. al. (2019). Dos 26 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento com medicamentos anticonvulsivantes que aceitaram participar do estudo de Sands et. al. (2019), apenas 09 concluíram, após 24 meses, devido aos efeitos adversos que surgiram que variaram desde perda de peso, diarreia e sonolência até

níveis elevados de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase (quando administrado com valproato), mal epilético, catatonia e hipoalbuminemia. O resultado desse estudo indica a necessidade de mais ensaios clínicos que possam não apenas comprovar a eficácia e a segurança do uso coadjuvante do canabidiol no tratamento da epilepsia, mas também a definição de como deve ser administrado.

No mesmo sentido o estudo de Pietrafusa et. al. (2019), que tinha como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do uso do CBD em óleo em pacientes com encefalopatia epilética e do desenvolvimento, concluiu que apenas 37,9% dos pacientes apresentaram melhora e que 62,1% não tiveram nenhum efeito benéfico na frequência das crises epiléticas. Os pacientes desse estudo também tiveram efeitos adversos, levando à conclusão de que são necessários ensaios randomizados controlados por placebo para avaliar a segurança e a eficácia do uso do CBD como tratamento alternativo em epilepsias.

Os estudos selecionados nessa pesquisa puderam demonstrar que há uma redução considerável na frequência das crises convulsivas em pacientes epiléticos, tanto em adultos quanto em crianças, principalmente entre aqueles acometidos pela Síndrome de Dravet ou pela Síndrome de Lennox-Gestaut. Devido aos casos de efeitos adversos de moderados a grave, o risco-benefício não indica esse tipo de tratamento para todos os tipos de epilepsia, ainda que refratárias ao tratamento com medicamentos antiepiléticos. Além disso, ainda há a necessidade de estabelecer uma padronização no tratamento com canabidiol, o que depende da elucidação da etiologia da epilepsia e estudos mais aprofundados, sugerindo a necessidade de ensaios randomizados que confirmem a segurança, eficácia e padronização do uso do CBD em pacientes com epilepsia refratária ao uso de medicamentos anticonvulsionantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos estudos que demonstram a eficácia do CBD na redução da frequência das crises epiléticas, notadamente em crianças e adolescentes, a terapia carece de evidências de qualidade tanto para a eficácia quanto para a segurança de seu uso, além de não existir uma forma de tratamento padronizada e regulamentada. Essa carência ainda não foi suprida, mesmo com o aumento do número de estudos e ensaios clínicos que têm fornecido os dados necessários que permitem que o canabidiol seja visto como um tratamento viável para a epilepsia, além de abrir caminho para o estudo de outros compostos da planta *cannabis* no futuro. No entanto, é preciso registrar que, até o momento, os dados têm sido amplamente observacionais, abertos, sem padronização e potencialmente tendenciosos.

O presente trabalho demonstrou que o uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia infantil auxilia na redução das crises epiléticas, porém não é recomendável para todos os tipos de epilepsia, devido ao risco de ocorrência de efeitos adversos de moderado a grave. Como se pode observar nos estudos selecionados a observância na etiologia e fisiopatologia da epilepsia é fundamental para a definição do tipo de epilepsia que acomete o paciente. O cuidado com o diagnóstico, com a escolha do tipo de tratamento e com o medicamento a ser utilizado pelo paciente é essencial para o sucesso do tratamento com o CBD, visto que seu uso com outra droga anticonvulsivante pode aumentar o risco de efeitos adversos.

Concluiu-se que o tratamento alternativo da epilepsia para pacientes refratários a medicamentos anticonvulsivantes, a base do canabidiol é promissor e favorável na Síndrome de Dravet e na Síndrome de Lennox-Gestaut, considerando o risco-benefício. Contudo, necessita de maiores estudos com ensaios randomizados controlados por placebo para que se tenha certeza de sua eficácia e segurança, da dosagem correta a ser aplicada e do público alvo. Por enquanto, seu uso é aconselhado para casos mais graves e em pacientes com convulsões refratárias a drogas antiepiléticas.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J.H. **Estrutura do canabidiol, um produto isolado do extrato de maconha do cânhamo selvagem de Minnesota**. I. *J. Am. Química Soc.*, vol. 62, 1940, p. 196-200. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01858a058>. Acesso em: 22 Mar. 2022.
- AGÊNCIA BRASIL. **Março Roxo quer conscientizar a população sobre epilepsia**: campanha é promovida pela Associação Brasileira de Epilepsia. GANDRA, Alana. 16 Mar. 2022. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2022-03/marco-roxo-quer-conscientizar-populacao-sobre-epilepsia>. Acesso em: 01 Abr. 2022
- BBC News Brasil. **Como o uso de maconha medicinal tem crescido no Brasil**. MORI, Letícia, 29 Maio 2018. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-44283537>. Acesso em: 28 Mar. 2022.
- BEBIN, E. M. et. al. **Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results**. *Epilepsia*, n. 59, vol. 8, p.1540-1548, 2018. doi:10.1111/epi.14477. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175436/>. Acesso em: 19 de Fev. 2022.
- BELL, G. S.; NELIGAN, A.; SANDER, J. W. *An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy*. vol. 55, n. 7, *Epilepsia*, Jun./2014, p. 958-962.
- BRAGATTI, J. A. **O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia**. Universidade Federal do Rio grande do Sul. Porto Alegre: Revista da AMRIGS, n. 59, vol. 1, p. 60, 2015.
- BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**: medicamentos excepcionais. Brasília, DF: Ministério da Saúde [2002], Série A Normas e Manuais Técnicos, 2002.
- BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia**. Brasília, DF: Ministério da Saúde [2019], Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2019.
- BRASIL. **Relatório de Recomendações - Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos**. Brasília-DF: Ministério da Saúde [2021], Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2021.
- BRASIL. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde [2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def> . Acesso em: 05 Abr. 2022.
- BRUCKI, S. M.D. et. al. **Canabinoides e seu uso em neurologia – Academia Brasileira de Neurologia**. *Arq. Neuropsiquiatr.* vol. 73, n. 4, 2015, p. 371-374.

CAMFIELD, C. S. et. al. **Predicting the outcome of childhood epilepsy: a population based study yielding a simple scoring system.** *The Journal of Pediatrics*, vol. 122, ed. 6, jun./1993, p. 861-888.

CARDEAL, J. O.; FUKUJIMA, M. M.. **Características das crises epiléticas após acidente vascular cerebral isquêmico.** *Curr Opin Neurol*, n. 9, p. 424-428, Vilemure JG, Tribolet N. *Epilepsy in patients with central nervous system tumors*. UNIFESP, 1997.

CARLINI, E. A.. **A história da maconha no Brasil.** vol. 55, n. 4, J. Bras. Psiquiatr., 2006, p. 314-317.

CARLINI, E. L. A.; ORLANDI-MATTOS, P. E.. **Cannabis sativa L (Maconha): Medicamento que renasce?** *Revista Brasília Médica*, vol. 48, n. 4, Revista Brasília Médica, 2011.

CIPRIANO, V. T. F.; PINTO, W. S.. **Uso terapêutico de canabinoides:** perspectivas e implicações no contexto forense. vol. 1, n. 4, *Revista Acta de Ciências e Saúde*, 2015, p. 13-30.

COSTA, A. F.. **Farmacognosia.** 3ª ed., Lisboa: Fundação Caloust Gulbenkian, 1975.

DAMASCENO, B.P.; MARCHETTI, R.L. **Epilepsia: Psicopatologia e comportamento.** In: Guerreiro, C.A.M.; Guerreiro, M.M.; Cendes, F. et al. (eds.) *Epilepsia*, Editora Lemos, São Paulo, 2000, p.231-42.

DE SILVA, M. et. al. **Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy.** *The Lancet*, vol. 347, Mar./1996, p. 709-713.

DEVINSKY, O. et. al. **Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome.** *The New England Journal of Medicine*, n. 378, p. 1888-1897, 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714631>. Acesso em: 14 de Fev. 2022.

ENGEL JR, J.. **Report of the ILAE classification core group.** *Epilepsia*, vol. 47, n. 9, 2006, p. 1558–1568.

FERNANDES, P. T.; LI, L. M.. **Percepção de estigma na epilepsia.** vol. 12, n. 4, *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol*, 2006, p. 207-218.

FISHER, R. S. et. al. **The new Classification of Seizures by the International League Against.** vol. 17, n. 6, *Epilepsy*, Jun./2017, p. 48.

FREITAS, M. R. G. et. al. **Convulsões relacionadas ao alcoolismo: atualização.** vol. 51, n. 2, *Revista Brasileira de Neurologia*, 2015.

GAONI, Y.; MECOULAM, R. **Isolamento, estrutura e síntese parcial de um constituinte ativo do haxixe.** *Geléia. Química Soc.*, vol. 86, 1964, p. 1646-1647. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01062a046>. Acesso em: 22 Mar. 2022.

GHOVANLOO, M.R. et. al. ***Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents***. *J Biol Chem.*, n. 293, vol. 43, p.16546-16558. doi:10.1074/jbc.RA118.004929, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204917/>. Acesso em: 08 Fev. 2022.

GONÇALVES, T. C.; REMTULA, S. P.; SILVA, R. G.. **Canabinóides na dor Crônica: uma revisão baseada na evidência**. *Rev. Port. Med. Geral Farm.*, vol. 37, 2021, p. 133-144.

GONTIJO, E. C. et. al. **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas**. vol. 5, n. 1, *Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres: REFACER*, 2016.

GUEKHT, A. et. Al. ***The road to a World Health Organization global action plan on epilepsy and other neurological disorders***. vol. 62, n. 5, *Epilepsia*, 2021, p. 1057-1063.

GURGEL, H. L. C. et. al. **O uso terapêutico do canabidol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil**. vol. 28, n. 3, *Saúde Soc.: São Paulo*, 2019, p. 283-295.

HAMER, H. M.; KNAKE, S.; ROSENOW, F.. ***The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus***. vol. 48, n. 8, *Epilepsia*, Out./2007, p. 82-84.

HERMANN, B. ***Whitman S. Psychopathology in epilepsy: multi-etiological model***. In: Whitman S, Hermann B, editors. *Psychopathology in epilepsy: social dimensions*. Oxford: Oxford University Press, n. 5, vol. 37, 2000.

HUANG, CW. et. al. ***Cannabidiol Selectively Binds to the Voltage-Gated Sodium Channel Na_v1.4 in Its Slow-Inactivated State and Inhibits Sodium Current***. *Biomedicines*. n. 9, vol. 9, p. 1141, 2021. doi:10.3390/biomedicines9091141. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465134/>. Acesso em: 26 de Fev. 2022.

LATTANZI, S. et. al. ***Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome***. *CNS Drugs*, n. 35, vol. 3, p. 265-281, 2021. doi:10.1007/s40263-021-00807-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005394/>. Acesso em: 09 Fev. 2022.

LIBERALESSO, P. B. N.. **Síndromes Epiléticas na Infância- Uma abordagem prática**. vol. 08, n. 1, *Residência Pediátrica*, 2018, p. 56-63.

MARQUES, A. E. F.; SOUSA, V. A.; VIEIRA, L. S.. **O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura**. vol. 2, n. 2, Rio Branco: *Scientia Naturalis*, 2020, p. 901-919.

MASANOBO, K.; SUGAYA, Y.. ***Endocannabinoid-Mediated Control of Neural Circuit Excitability and Epileptic Seizures***. *Front Neural Circuits*, n. 15, vol. 781113, 2022. doi:10.3389/fncir.2021.781113. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8762319/>. Acesso em: 10 de Fev. 2022.

MATOS, R. L. A. et. al. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.** vol. 9, n. 2, Niterói, RJ: Revista Virtual de Química, 2017, p. 786-814.

MEDEIROS, F. C. et. al. **Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia.** vol. 6, n. 6, Curitiba: *Brazilian Journal Development*, jun. 2020, p. 41510-41523.

MELO, L. A.; SANTOS, A. O. **O uso do Canabidiol no Brasil e o posicionamento do órgão regulador.** vol. 5, n. 2, Brasília, DF: Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário, 2016, p. 43-55.

MUSZKAT, M.; RIZZUTTI, S.; VILANOVA, L. C. P.. **Epilepsias na Infância.** vol. 8, n. 3, Revista Neurociência, 2000, p. 108-116.

NÓBREGA, F. R.. **A seleção de medicamentos anticonvulsivantes para tratamento da epilepsia.** Pubmed, Out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.com.br/a-selecao-de-medicamentos-anticonvulsivantes-para-o-tratamento-da-epilepsia/>. Acesso em: 08 Abr. 2022.

ONU NEWS. **OMS diz que 50 milhões sofrem de epilepsia no mundo.** JUNIOR, Edgard, Nova York, 14 fev. 2017. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2017/02/1577201-oms-diz-que-50-milhoes-sofrem-de-epilepsia-no-mundo>. Acesso em: 25 Mar. 2022.

OZMEN, M. et. al. **Epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet): características clínicas e genéticas de nove pacientes turcos.** vol. 14, n. 3, *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2011, p. 178-181.

PATEL, R. R. et. al. **Aberrant epilepsy-associated mutant *Nav1.6* sodium channel activity can be targeted with cannabidiol.** *Brain*, 139(Pt 8):2164-2181. doi:10.1093/brain/aww129, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958898/>. Acesso em: 08 de Fev. 2022.

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

PEREIRA, P. G. et. al. **O uso do canabidiol em paciente com epilepsia.** vol. 7, n. 9, São Paulo: Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, set./2021, p. 432-441.

PERRY, M. S.. **Don't Fear the Reefer-Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy.** *Epilepsy Curr*, n. 19, vol. 2, p.93-95, 2019. doi:10.1177/1535759719835671. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610406/>. Acesso em: 10 de Fev. 2022.

PIETRAFUSA, N. et. al. **Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy.** *Paediatr Drugs*. vol. 21, n. 4, 2019, p. 283-290. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179531/>. Acesso em: 23 Mar. 2022.

PUPO, P. P. **O conceito da escola neurológica de Montreal sobre a epilepsia.** Arq. Neuro-Psiquiatr, n. 8, vol. 3, 1950.

RAYMUNDO, P. G.; SOUZA, P. R. K.. ***Cannabis sativa L.***: Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso. ano III, nº 13, Revista Brasileira de Ciências da Saúde, jul/set 2007, p. 23-30.

RIZZUTTI, S. et. al. **Epilepsias** - tratamentos alternativos. vol. 7, n. 1, Revista Neurociências, 1999, p. 32-38.

SAIT, L. G. et. al. ***Cannabidiol interactions with voltage-gated sodium channels.*** *ELife*, vol. 9, e58593, 22 Out. 2020, doi:10.7554/eLife.58593. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204917/>. Acesso em: 08 de Fev. 2022.

SANDS, T. et. al. ***Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US.*** *CNS Drugs*, n. 33, vol. 1, p. 47-60, 2019. doi: 10.1007/s40263-018-0589-2. PMID: 30460546. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-018-0589-2>. Acesso em: 20 de Fev. 2022.

SCHLINDWEIN-ZANINI, R.. **Qualidade de vida da criança com epilepsia e de seu cuidador.** 129f. Tese (Doutorado em Clínica Médica e Ciências da Saúde), Faculdade de Medicina, Porto Alegre: Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul (PUC-RS), 2007.

SILVA, G. O.. **Aspectos Terapêuticos e Toxicológicos no Sistema Endocanabinóide em portadores de Epilepsia.** 33f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Itabuna: União Metropolitana de Educação e Cultura, 2017.

SILVA, J. E.; SILVA, S. P.. **Descriminalização ou Legalização do Uso da Maconha? E os Projetos de Lei sobre a Maconha Descriminalizar ou Legalizar?** vol. 3, n. 1, Cadernos de Graduação, Ciências Humanas e Sociais - FACIPE, 2017, p. 21-34.

SOUZA, E. A. P.. **Qualidade de vida na epilepsia infantil.** vol. 57, n. 1, Arq. Neuropsiquiatr. , 1999, p. 34-39.

SYMONDS, J. D.; ZUBERI, S. M.. **Atualização sobre o diagnóstico e tratamento de epilepsias da infância.** vol. 91, n. 1, *The Journal of Pediatrics*, 2015, p. 567-577.

VANJURA, M. O. et. al. **Drogas de Abuso: Maconha e Suas Consequências.** vol. 9, ed. esp. Revista Científica FAEMA: Faculdade de Educação e Meio Ambiente, maio/jun. 2018, p. 565-569.

YACUBIAN, E. M. T.. **Tratamento da Epilepsia na Infância.** vol. 78, Supl. 1, Jornal de Pediatria, 2002, p. 19-27.

ANEXO

ANEXO

QUADRO 5 – Tabela DATASUS: Total de Casos de Epilepsia registrados entre 2016 e Jan./2022

Morbidade Hospitalar do SUS - por local de residência - Brasil						
Valor total por Ano/mês processamento e Região						
Lista Morb CID-10: Epilepsia						
Período: Jan/2016-Jan/2022						
Ano/mês processamento	1 Região Norte	2 Região Nordeste	3 Região Sudeste	4 Região Sul	5 Região Centro-Oeste	Total
2016	1.684.362,51	7.060.792,53	21.021.235,14	8.620.042,1	2.482.829,84	40.869.262,12
Janeiro/2016	104.905,43	474.773,35	1.876.424,1	649.749,38	155.794,96	3.261.647,22
Fevereiro/2016	135.135,4	580.231,53	1.678.672,84	651.857,43	191.692,18	3.237.589,38
Março/2016	113.900,51	536.437,65	1.787.892,44	793.389,94	176.953,8	3.408.574,34
Abril/2016	181.573,08	695.579,77	1.697.084,7	715.425,26	188.437,44	3.478.100,25
Maior/2016	85.954,84	575.131,21	1.662.084,2	681.993,54	216.531,37	3.221.695,16
Junho/2016	137.567,44	567.288,33	1.751.520,78	716.636,8	2.984,03	3.471.416,35
Julho/2016	126.500,33	61.5676,2	1.792.981,29	647.952,95	189.146,95	3.372.257,72
Agosto/2016	104.833,59	509.897,25	2.010.475,12	744.987,41	266.505,9	3.636.699,27
Setembro/2016	135.697,93	643.030,12	1.636.295,55	726.614,8	183.116,22	3.324.754,62
Outubro/2016	189.692,03	684.887,07	1.692.130,52	781.194,86	224.806,47	3.572.710,95
Novembro/2016	184.667,41	670.221,5	1.714.373,16	768.720,75	168.663,6	3.506.646,42
Dezembro/2016	183.934,52	507.638,55	1.721.300,44	741.518,98	222.777,95	3.377.170,44
2017	1.561.178,71	8.179.535,06	20.709.747,92	8.900.542,07	2.794.400,06	42.145.403,82
Janeiro/2017	131.691,5	589.606,63	1.737.811,64	774.413,12	234.892,87	3.468.415,76
Fevereiro/2017	117.896,05	557.132,13	1.661.584,8	614.042,21	216.756,01	3.167.411,2
Março/2017	153.526,43	574.186,05	1.665.400,25	739.537,63	203.701,7	3.336.352,06
Abril/2017	149.977,4	646.029,45	1.522.722,85	816.306,75	313.173,95	3.448.210,4
Maior/2017	95.253,62	616.101,41	1.940.476,13	811.887,37	240.087,86	3.703.806,39
Junho/2017	73.727,74	791.778,74	1.623.880,92	794.403,62	180.157,29	3.463.948,31
Julho/2017	226.462,81	728.646,74	1.743.641,28	765.890,04	193.852,38	3.658.493,25
Agosto/2017	150.367,83	71.2031,3	1.853.023,14	728.579,72	225.939,63	3.669.941,62
Setembro/2017	142.228,74	755.200,32	1.667.450,71	655.056,25	263.883,3	3.483.819,32
Outubro/2017	104.358,11	694.872,6	1.777.329,74	743.687,22	289.212,71	3.609.460,38
Novembro/2017	120.022,82	813.282,67	1.778.047,01	785.694,41	213.275,59	3.710.322,5
Dezembro/2017	95.665,66	700.667,02	1.738.379,45	671.043,73	219.466,77	3.425.222,63

2018	1.726.730,19	8.405.036,91	22.054.668,41	9.390.386,13	2.959.202,55	44.536.024,19
Janeiro/2018	134.255,34	602.857,4	1.933.761,51	750.191,52	216.042,4	3.637.108,17
Fevereiro/2018	141.273,99	708.715,81	1.481.890,66	850.507,73	2.331.69,97	3.415.558,16
Março/2018	174.489,59	747.260,96	1.842.214,82	679.652,64	338.570,28	3.782.188,29
Abril/2018	145.994,33	731.120,86	2.141.611,33	846.350,41	213.575,72	4.078.652,65
Maio/2018	108.754,48	756.952,2	1.822.759,82	726.824,05	219.722,91	3.635.013,46
Junho/2018	163.964,86	626.423,3	1.698.720,8	754.787,51	205.443,36	3.449.339,83
Julho/2018	117.103,35	679.897,72	1.762.859,82	782.210,46	244.079,36	3.586.150,71
Agosto/2018	148.676,18	725.115,3	1.913.663,34	897.221,39	232.375,99	3.917.052,2
Setembro/2018	125.294,79	660.345,92	1.723.467,88	782.238,95	317.223,55	3.608.571,09
Outubro/2018	130.851,28	718.388,65	2.231.141,62	771.301,27	252.764,45	4.104.447,27
Novembro/2018	162.790,83	728.998,35	1.747.245,82	782.497,86	238.589,15	3.660.122,01
Dezembro/2018	173.281,17	718.960,44	1.755.330,99	766.602,34	247.645,41	3.661.820,35
2019	1.762.763,62	8.181.825,63	22.207.370,14	10.176.698,52	36.553,67	45.984.024,91
Janeiro/2019	247.604,44	653.200,64	2.015.331,3	843.908,36	364.136,98	4.124.181,72
Fevereiro/2019	156.998,56	496.199,1	1.847.527,23	823.026,96	325.566,31	3.649.318,16
Março/2019	93.605,47	673.693,76	1.802.368,67	817.282,82	235.266,82	3.622.217,54
Abril/2019	153.877,21	586.835,07	1.867.034,81	729.591,38	303.005,64	3.640.344,11
Maio/2019	134.393,47	727.611,34	1.882.726,18	872.779,8	318.847,46	3.936.358,25
Junho/2019	100.651,23	662.105,13	1.672.361,57	736.599,52	292.635,89	3.464.353,34
Julho/2019	136.575,58	704.732,05	1.917.311,32	733.226,62	263.404,72	3.755.250,29
Agosto/2019	162.251,6	778.866,7	1.814.536,13	829.023,7	307.826,76	3.892.504,89
Setembro/2019	153.595,65	784.930,19	1.803.560,3	949.156,99	358.930,89	4.050.174,02
Outubro/2019	142.719,73	699.723,47	1.921.030,11	1.048.959,61	33.4018,9	4.146.451,82
Novembro/2019	114.762,68	677.749,44	1.957.398,14	919.033,03	255.773,56	3.924.716,85
Dezembro/2019	16.572,8	736.178,74	1.706.184,38	874.109,73	295.953,07	3.778.153,92
2020	1.414.246,26	8.724.526,6	21.176.089,31	8.836.808,85	3.540.500,39	43.692.171,41
Janeiro/2020	142.618,48	870.773,54	1.977.868,47	843.910,11	350.123,26	4.185.293,86
Fevereiro/2020	124.348,27	586.248,62	1.900.061,65	883.424,07	340.780,58	3.834.863,19
Março/2020	182.218,39	719.078,27	1.746.690,66	850.084,77	319.925,91	3.381.799,8
Abril/2020	102.227,92	630.875,62	1.652.489,61	777.469,9	298.236,09	34.612.99,14
Maio/2020	94.054,62	643.005,15	1.487.336,52	631.470,17	283.067,09	3.138.933,55
Junho/2020	125.010,75	629.064,87	1.675.305,01	605.038,44	304.827,06	3.339.246,13
Julho/2020	100.408,94	830.613,21	1.677.903,46	670.509,4	240.410,49	3.519.845,5
Agosto/2020	122.726,72	705.248,75	1.718.546,56	682.469,27	252.308,57	3.481.299,87

Setembro/2020	125.890,5	755.632,94	1.702.337,39	579.336,06	253.618,57	3.416.815,46
Outubro/2020	80.433,77	848.796,84	1.785.714,29	913.879,46	317.899,16	3.946.723,52
Novembro/2020	125.042,45	718.804,17	1.975.518,96	846.082,76	266.080,34	3.931.528,68
Dezembro/2020	89.265,45	786.384,62	1.876.316,73	553.134,44	313.223,27	3.618.324,51
2021	1.496.774,5	10.445.478,12	21.990.209	8.984.534,63	3.760.935,41	46.677.931,66
Janeiro/2021	73.030,17	764.936,01	1.814.788,3	585.775,73	241.346,8	3.479.877,01
Fevereiro/2021	104.672,36	866.248,47	1.740.752,95	800.274,59	322.712,15	3.834.660,52
Março/2021	93.034,98	638.103,59	1.632.357,73	610.956,99	375.626,49	3.350.079,78
Abril/2021	120.573,63	677.520,96	1.477.755,72	599.207,26	290.342,21	3.165.399,78
Maio/2021	150.452,97	864.810,51	1.908.771,79	639.617,2	297.355,71	3.861.008,18
Junho/2021	159.954,76	728.941,52	1.765.638,89	696.587,41	349.855,39	3.700.977,97
Julho/2021	157.009,38	779.745,12	1.837.771,41	676.044,84	291.184,57	3.741.755,32
Agosto/2021	151.310,83	908.811,81	1.799.462,66	886.554,68	303.747,19	4.049.887,17
Setembro/2021	110.434,65	1.026.953,09	1.977.412,71	770.164,68	325.149,99	4.210.115,12
Outubro/2021	126.956,61	1.094.707,29	2.075.341,22	852.459,13	397.171,04	4.546.635,29
Novembro/2021	134.292,81	1.052.532,82	1.877.686,65	918.389,55	281.900,3	4.264.802,13
Dezembro/2021	115.051,35	1.042.166,93	2.082.468,97	948.502,57	284.543,57	4.472.733,39
2022	83.480,92	898.935,61	1.817.400,49	718.282,21	333.208,6	3.851.307,83
Janeiro/2022	83.480,92	898.935,61	1.817.400,49	718.282,21	333.208,6	3.851.307,83
Total	9.729.536,71	51.896.130,46	130.976.720,4	55.627.294,51	19.526.443,85	267.756.125,9

FONTE: BRASIL, 2022.