

Canabidiol e epilepsia - o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas

Cannabidiol and epilepsy - the use of cannabidiol for the treatment of epileptic seizures

DOI:10.34117/bjdv7n3-811

Recebimento dos originais: 31/02/2021

Aceitação para publicação: 31/03/2021

Bruna Letícia da Silva Belgo

Cursando Superior em Farmácia, possuo MBA Gestão Financeira e Graduação em Tecnologia de Agronegócio.

Instituição: Estudante Uniesp FTGA Taquaritinga.

Endereço: Av. Guido Girol, 285, Solo Sagrado, CEP: 15808-225, Catanduva – SP.

E-mail: brunabelgo@yahoo.com.br

Pedro Tatiano Lopes de Sousa

Cursando Superior em Farmácia.

Instituição: Estudante Uniesp FTGA Taquaritinga.

Endereço: R. Alfeu Tadei, 1659, Laranjeira, CEP: 15995-272, Matão – SP.

E-mail: tatiano.pedro@hotmail.com

Graciana Aparecida Simei Bento da Silva

Mestre.

Instituição: Uniesp FTGA Taquaritinga.

Endereço: R. General Osório, 244, Centro, CEP: 15900-000, Taquaritinga – SP.

E-mail: graciana.si@gmail.com

Vera Lúcia Guimarães

Pós Graduação farmácia magistral – UNAERP.

Instituição: Uniesp FTGA Taquaritinga.

Endereço: R. General Osório, 1308, Centro, CEP: 15900-000, Taquaritinga – SP.

E-mail: veragui2@hotmail.com

Débora Raquel da Costa Milani

Doutorado em Educação Escolar – UNESP-FCLar

Instituição: Uniesp FTGA Taquaritinga.

Endereço: Fazenda Contendas, s/n, Zona Rural, CEP: 15900-000, Taquaritinga – SP.

E-mail: deb.milani@yahoo.com.br

RESUMO

Este trabalho apresenta uma análise em relação ao uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia, assim como as vantagens e desvantagens de sua utilização nos casos de epilepsia, ainda apresenta a legislação vigente no Brasil. Tem como objetivo analisar o uso do canabidiol (CBD) no tratamento das epilepsias refratárias comparando aos tratamentos com drogas antiepiléticas, observando a eficácia dos métodos de tratamentos e possíveis efeitos colaterais relacionado do CBD, através de revisão em artigos. Foi utilizado o método de pesquisa bibliográfica, a partir do levantamento de

referências teóricas já analisadas. Ao analisar vários estudos realizados, notam-se muitos relatos de diminuição nas convulsões na maioria dos pacientes, com melhora no quadro geral do paciente interferindo positivamente na qualidade de vida do paciente epilético. No entanto, mostram também, que em alguns casos não há o efeito esperado. Conclui-se que o canabidiol é promissor para o a inclusão no arsenal terapêutico para o tratamento de epilepsia, porém ainda existe a necessidade de investimento e aprofundamento no campo da pesquisa, para se ter um tratamento mais assertivo e eficaz.

Palavras-Chave: Canabidiol, CBD, THC, Epilepsia, Canabidiol para o Tratamento da epilepsia.

ABSTRACT

This paper presents an analysis in relation to the use of cannabidiol for the treatment of epilepsy, as well as the advantages and disadvantages of its use in cases of epilepsy, still presents the legislation in force in Brazil. It aims to analyze the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of refractory epilepsies compared to treatments with antiepileptic drugs, observing the effectiveness of treatment methods and possible side effects related to CBD, through review of articles. The bibliographic research method was used, based on the survey of theoretical references already analyzed. When analyzing several studies carried out, there are many reports of decreased seizures in most patients, with improvement in the patient's overall condition, positively interfering in the quality of life of the epileptic patient. However, they also show that in some cases there is no expected effect. We conclude that cannabidiol is promising for inclusion in the therapeutic arsenal for the treatment of epilepsy, however there is still a need for investment and further research in the field, in order to have a more assertive and effective treatment.

Keywords: Cannabidiol, CBD, THC, Epilepsy, Cannabidiol for Thetreatmentofepilepsy.

1 INTRODUÇÃO

O Canabidiol (CBD) é um dos ativos canabinóides da Cannabis sativa, e constitui quase metade das substâncias ativas da planta em questão, ou seja, cerca de 40% destas. Apesar de muito conhecido o Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), principal componente ativo da Cannabis sativa, e responsável por suas ações psicoativas, os efeitos farmacológicos do canabidiol são diferentes e mostram-se opostos ao deste anterior (SCHIER,2012).

Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da epilepsia do Ministério da Saúde do Brasil (2015), a epilepsia é uma doença cerebral crônica associada à perturbação da função normal do cérebro, caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Possui ainda, etiologia variada como causas genéticas, metabólicas ou estruturais, com consequências neurobiológicas, cognitivas,

psicológicas e sociais que prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado.

Ainda a epilepsia é uma das principais doenças que acometem adultos e jovens. Aproximadamente, 70 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia e 90% dos portadores vivem em países em desenvolvimento, fazendo dela uma das mais comuns doenças neurológicas (BRADLEY et al, 2004).

Quando se trata das alterações nas descargas neuronais que geram as crises epiléticas, estas alterações podem ser localizadas captando um dos hemisférios cerebrais, ou seja, crises parciais ou focais ou difusas e quando ambos os hemisférios são atingidos, ou seja, crises generalizadas. Essas crises podem se manifestar de diferentes maneiras, isso depende do estado de consciência do indivíduo e do comprometimento do hemisfério afetado (FICHER, 2005).

Neste contexto, o tratamento farmacológico das epilepsias tem como objetivo interromper as crises epiléticas através da administração de fármacos anticonvulsivantes, embora segundo DALIC e COOK (2016) o tratamento seja ineficaz em até 30% dos pacientes. Atualmente, diversos fármacos estão disponíveis para o tratamento de pacientes com epilepsia. Porém, ainda não houve grande avanço em relação à eficácia terapêutica destes fármacos.

Observa-se que há uma grande demanda no campo científico para o desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes, os derivados canabinóides estão ganhando espaços, uma vez que, apresentam um mecanismo de ação distinto dos fármacos anticonvulsivantes convencionais e parecem ter efeitos colaterais bem tolerados pelos pacientes. Visando esta demanda por desenvolvimento de fármacos mais eficazes e toleráveis, existe uma busca ainda crescente de alternativas, que sejam favoráveis e a curto e longo prazo sustentáveis para o tratamento das epilepsias (DEVINSKY, 2014).

Dessa forma, o estudo em questão deseja responder a seguinte pergunta: Qual o grau de efetividade do uso do canabidiol para o tratamento das epilepsias refratárias, levando em consideração os efeitos adversos e reações indesejáveis?

2 OBJETIVO GERAL

Analisar o uso do canabidiol (CBD) no tratamento das epilepsias refratárias comparando aos tratamentos com drogas antiepiléticas, observando a eficácia dos

métodos de tratamentos e possíveis efeitos colaterais relacionado do CBD, através de revisão em artigos.

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Revisar estudos teóricos a fim de analisar e verificar as possíveis implicações do uso no Canabidiol (CBD) para o tratamento de crises epiléticas, fazendo um levantamento dos documentos exigidos por lei para se ter garantido o direito de fazer o uso de tal princípio ativo e analisando os resultados obtidos com uso do princípio ativo, comparando com outras drogas antiepiléticas.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, que pode ser definida como aquela que possibilita um amplo alcance de informações, além de permitir a utilização de dados dispersos em inúmeras publicações, auxiliando também na construção, ou na melhor definição do quadro conceitual que envolve o objeto de estudo proposto (GIL, 1994 apud LIMA; MIOTO, 2007).

A abordagem será a da pesquisa qualitativa, compreende-se que o método qualitativo busca uma melhor compreensão a cerca do fenômeno estudado, essa pesquisa qualitativa deve obter os dados de forma descritiva, e não por meio da estatística. O que interessa nesse tipo de pesquisa é a forma pela qual os dados são coletados, priorizando o contato direto do pesquisador com o objeto estudado, valorizando instrumentos como a entrevista, a análise documental e as observações diretas (GODOY, 1995). Assim procurou-se compreender o uso do canabidiol (CBD) no tratamento das epilepsias refratárias ao uso das drogas antiepiléticas. Com especificação de encontrar e analisar a eficácia dos métodos de tratamentos, bem como avaliar possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso do CBD.

Desta forma, buscou-se entender, as possíveis implicações do uso no Canabidiol (CBD) para o tratamento de crises epiléticas; fazendo-se um levantamento de quais documentos exigidos por lei são necessários para ter garantido o direito de fazer o uso de tal princípio ativo e ainda por fim analisar os resultados obtidos com uso do princípio ativo.

Quanto aos procedimentos metodológicos, a pesquisa tem basicamente, caráter bibliográfico, a partir do levantamento de referências teóricas já analisadas, e publicadas por meios escritos e eletrônicos, nos últimos dez anos, a pesquisa

bibliográfica procura explicar um problema a partir de referências teóricas publicadas em documentos (CERVO e BERVIAN,1996).Utilizou-se livros, artigos científicos, sites de bancos de dados, ScientificElectronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico,Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PUBMED).

Para fazer a busca utilizou-se como Palavras chave: (Canabidiol, CBD e Canabidiol para tratamento de epilepsia).

Acredita-se que esta abordagem seja a mais indicada para esta pesquisa, pois a pesquisa qualitativa, de acordo com Silveira & Córdova (2009) preocupa-se com aspectos da realidade que não são quantificáveis.

5 DESENVOLVIMENTO

Diante de diversos estudos observa-se que as crises epilépticas ocorrem devido às descargas elétricas anormais que podem ter origem em várias regiões do cérebro, causando alteração no comportamento, consciência e sensações (ALVARENGA, 2007).

Ainda a epilepsia, pode também desenvolver-se devido uma anormalidade neuronal, uma instabilidade entre neurotransmissores excitatórios e inibidores, ou ainda, uma associação destas dinâmicas. A epilepsia apresenta-se a partir de uma rede neural hiperexcitação e hipersincrônica e geralmente abrange ambas as estruturas corticais e subcorticais. No entanto, devido à grande variação de tipos de epilepsia, é classificado como um transtorno do espectro (PEDLEY et al., 2006).

Observa-se na epilepsia a principal característica para sua determinação é pela ocorrência de, pelo menos, uma manifestação convulsiva, indicando a predisposição cerebral permanente para gerar crises epilépticas. Indivíduos com epilepsia demonstram condições neurobiológicas, cognitivas e sociais alteradas, podendo sofrer estigmas, exclusão, restrição, superproteção e isolamento, além de consequências psicológicas para si mesmos e para os familiares (ALVES, 2005).

Ainda de acordo com Alves (2005), estimasse que aproximadamente 1% da população mundial é acometida pela epilepsia, observa-se que a epilepsia causa grandes danos ao indivíduo, inclusive sua qualidade de vida fica afetada devido à doença, causando danos cerebrais, principalmente no período de desenvolvimento. A grande preocupação é que caso não seja tratada corretamente e no período adequado,

as repetições serão menos espaçadas e causarão um transtorno ainda maior ao indivíduo.

Segundo Porto e outros (2007), as drogas administradas com a finalidade de diminuir a incidência ou a severidade de crises epiléticas em portadores de epilepsia por um período de tempo são chamadas de drogas epiléticas. Ao longo dos tempos muitas drogas foram utilizadas com essa finalidade até o surgimento das drogas antiepiléticas (DAEs). As principais DAEs podem ser vistas na tabela a seguir:

Tabela 1. Principais drogas antiepiléticas utilizadas, seus mecanismos de ação e indicações

Droga	Efeitos Adversos	Mecanismo de Ação	Indicação clínica
Barbitúricos (Fenobarbital)	Depressão; acidose respiratória; hipotensão; bradicardia; hipotermia; erupção; sonolência; letargia; ataxia.	Modulação alostérica de GABA(A)	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais
Benzodiazepínicos (Diazepam)	Sedação, tolerância	Aumento da ação de GABA	Ausência; convulsões parciais e febris
Carbamazepina	Sedação, ataxia, retenção hídrica, pode haver graves reações de hipersensibilidade	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Convulsões tônico-clônicas generalizadas, parciais e da epilepsia do lobo temporal
Etossuximida	Náusea e anorexia	Bloqueio de canais de Ca ²⁺ dependentes de voltagem tipo T	Convulsões parciais e crises de ausência
Felbamato	Visão dupla, tontura, náuseas, dor de cabeça, exantema e leucopenia	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem e bloqueando os canais de Ca ²⁺ do tipo T	Convulsões parciais e generalizadas
Gabapentina	Sedação leve, náuseas, efeitos no comportamento, distúrbios de movimento, ganho de peso	Agonismo GABAérgico	Convulsões parciais
Hidantoínas (Fenitoína)	Sedação e anemia megaloblástica	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais
Lamotrigina	Rash, diplopia, sedação, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem e o bloqueio indireto da liberação do Glutamato	Coadjuvante para convulsões parciais em adultos; síndrome de Lennox-Gastaut; epilepsia generalizada
Leviracetam	-	Mecanismo desconhecido	Convulsões parciais e generalizadas
Oxcarbazepina	Sonolência, fadiga, cefaléia, tontura, ataxia e vômito	Mecanismo desconhecido	Convulsões parciais

Primidona	Anemia megaloblástica, interações farmacológicas por indução enzimática	Metabolização a barbituratos	Convulsões parciais e generalizadas
Topiramato	Alterações do pensamento, dificuldade de encontrar as palavras, perda de peso, parestesias, nefrolitíase	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem e antagonismo do receptor do glutamato	Coadjuvante no tratamento de crises parciais em adultos e crianças; epilepsia generalizada
Tiagabina	nervosismo, tonteiras, perda de peso	Inibição seletiva da recaptação de GABA	Coadjuvante de crises parciais em adultos
Valproatos	Hepatotoxicidade, perda de pêlos, mal formações fetais	Interfere com a excitação mediada pelo glutamato e bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Epilepsias generalizadas idiopáticas, mioclônicas e crises de ausência
Vigabatrina	Sedação, náuseas, ganho de peso, depressão, psicose, diminuição do campo visual	Aumento dos níveis de GABA, pela inibição da GABA transaminase	Crises parciais e generalizadas

Fonte: PORTO et al 2007.

Constatou-se em diversos estudos feito com o canabidiol, que este se mostrou eficaz e seguro no tratamento de epilepsia refratarias, de forma que este pode ser o primeiro canabinóides a ser uma alternativa em seu tratamento. Porém a necessidade de estudos clínicos farmacocinéticos controlados é de extrema importância para determinar as doses ideais e descobrir possíveis interações com drogas antiepilépticas e outros medicamentos que possam causar toxicidade ou diminuir sua eficácia (KRUSE, 2015).

Analisando a literatura constatou-se que o primeiro estudo clínico que demonstrou o efeito anticonvulsivante do canabidiol foi conduzido no Brasil, pelo grupo do renomado Dr. Elisaldo Carlini. Esse estudo duplo-cego foi realizado com 15 pacientes que sofriam pelo menos uma crise generalizada por semana, mesmo recebendo algum outro anticonvulsivante (CUNHA, 1980).

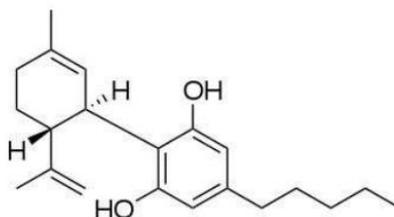
Ainda segundo Trembly (1990) observa-se em seu estudo que do total, oito paciente receberam entre 200-300mg/dia de canabidio l(CBD) puro por via oral, durante oito semanas. Destes pacientes, apenas um não obteve nenhuma melhora clínica, entre os demais, quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas durante o período em que tomaram CBD e três tiveram redução significativa na frequência das crises.

As informações apresentadas, até então, indicam o CBD como potencialmente apto para ser incluído no arsenal terapêutico, porém os estudos de até então não elucidam o seu mecanismo de ação, nem se mostram seguros sobre a utilização da substância por período prolongado. Isto porque, no tratamento epilético, a maior parte dos acometidos é composta de jovens, ainda em período de desenvolvimento cognitivo (TREMBLY, 1990).

Portanto, mais pesquisas sobre o canabidiol devem ser realizadas para elucidar seu mecanismo de ação no organismo humano, gerando maior segurança na administração de uso para pacientes, cuidadores e prescritores (ANVISA, 2016).

O canabinóide, proveniente da *Cannabis sativa*, teve sua estrutura química elucidada na década de 60, no entanto, o composto foi isolado na década de 40 (GONTIJO et al, 2016). Sua estrutura química pode ser observada na figura a seguir.

Figura 1: Estrutura química do Canabinóide.



Fonte: GONTIJO et al, 2016.

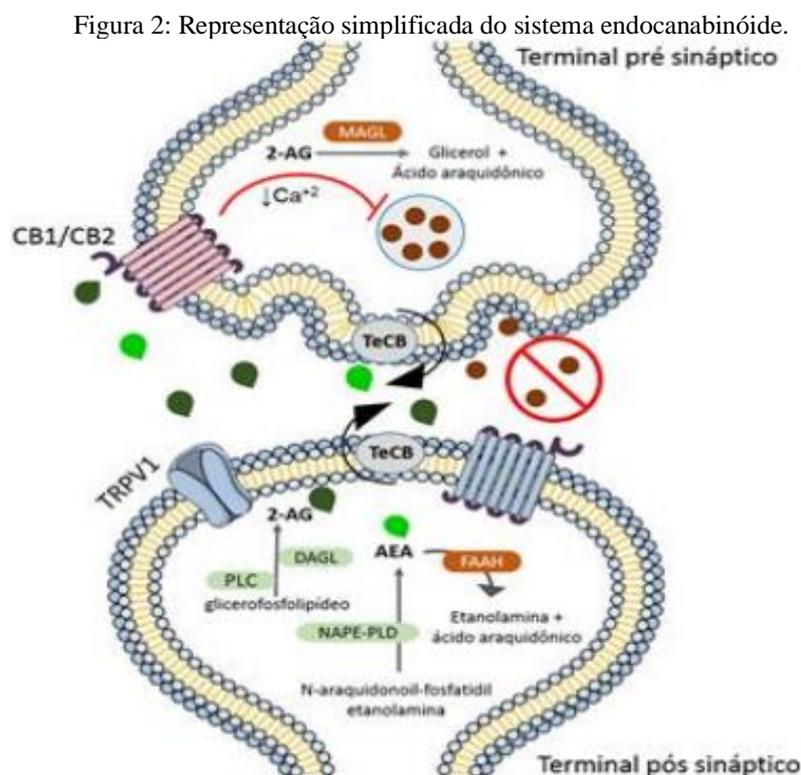
Analisando o mecanismo de ação dos canabinóides, não se pode deixar de falar dos receptores endocanabinóides denominados CB1 (receptor canabinóide tipo 1) e CB2 (receptor canabinóide tipo 2), reforçado pelo isolamento dos dois ligantes endógenos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e Naraquidonoil-etanolamida (MASSI, 2013).

Dessa interação entre os canabinóides e os receptores endocanabinóides que se tem o efeito farmacológico. Os receptores CB1 são amplamente distribuídos no organismo e encontrados principalmente pré-sinápticamente no sistema nervoso central em áreas ligadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides (RUSSO, 2006).

Já os receptores CB2 localizam-se principalmente no sistema imunológico e em áreas específicas do sistema nervoso central, como a microglia e na região pós-sináptica. Podem estar associados à regulação da liberação de citocinas provenientes

de células imunitárias e de migração das mesmas, atenuando a inflamação e alguns tipos de dor (MATOS, 2017).

Pode-se observar através da figura a seguir, que é uma representação simplificada do sistema endocanabinóide que exemplifica seu mecanismo de ação, que o 2-AG e anandamina (AEA) são endocanabinóides sintetizados nos neurônios pós-sinápticos. Eles agem nos receptores canabinóides nos neurônio pré-sinápticos ao fundir-se na fenda sináptica. No caso do 2-AG ocorre a síntese nos neurônios pós-sináptico pelas enzimas localizadas na membrana plasmática, a fosfolipase C (PLC) e diacilglicerol lipase (DAGL), e são catabolizadas pela monoacilglicerol lipase (MAGL) que estão nos neurônios pré-sinápticos. Já a anandamina tem sua biossíntese em neurônios pós-sinápticos, através da enzima N-acil-fosfatidiletanolaminafosfolipase D (NAPE-PLD), cujo catabolismo ocorre por meio da amidohidrolase de ácidos graxos, localizada nos neurônios pré-sinápticos. A recaptação dos eCBs é facilitada pelos transportadores de membrana dos eCBs (TeCB) localizados em neurônios pré e pós-sinápticos. Ao serem ativados os receptores canabinóides levam a diminuição da excitabilidade do neurônio pré-sináptico, com redução da liberação de neurotransmissores por meio da despolarização (CARVALHO et al, 2017).



Fonte: CARVALHO et al, 2017.

De acordo com Matos (2017) a ativação dos receptores endocanabinóides promove a alteração de vários neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, a dopamina, o GABA, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e opioides endógenos, em condições fisiológicas normais. A descoberta do sistema endocanabinóide forneceu novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador que pode proporcionar melhores opções de tratamento para uma grande variedade de distúrbios neurológicos, por participar de diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos.

Quando se analisa os benefícios da aplicação terapêutica do CBD é a ausência de efeitos adversos e tóxicos em diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da administração do CBD em ampla faixa de concentrações. Além disso, administração aguda de CBD, por diversas vias, não produziu efeitos tóxicos significativos em humanos; e a administração crônica por um mês em voluntários saudáveis, não provocou nenhuma alteração em exames neurológicos, psiquiátricos ou clínicos (LOPES, 2014).

Verifica-se que em diversos países do mundo já existe a comercialização para uso medicinal do canabidiol, a seguir na tabela 2, podemos observar os derivados da planta para tratar ou aliviar os sintomas (dor, espasticidade, náuseas e vômitos) de uma doença específica com, por exemplo, a epilepsia. Alguns países, tais como Canadá, EUA e Holanda, dispõem de produtos herbais, preparações farmacêuticas derivadas de Cannabis para uso medicinal, bem como medicamentos alopáticos (CARVALHO et al, 2017).

Tabela 2: Canabinóides derivados da Cannabis e produtos sintéticos disponíveis para uso medicinal.

Canabinóides	Nome comercial	Vias de administração	Indicação terapêutica	País em que se encontra disponível
22%: <1% (THC: CBD)	Bedrocan®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
13,5%: <1% (THC: CBD)	Bedrobinol®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
14%: <1% (THC: CBD)	Bedica®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
6,5 %: 8% (THC: CBD)	Bediol®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia

0,4%: 9% (THC: CBD)	Bedrolite®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
Diferentes % e proporções de THC e CBD	Cannimed®	Vaporização, óleo	Dores inflamatórias	Canadá
2,7 mg de THC e 2,5 mg (por µl)	Sativex®	Oromucosa (spray)	Dores neuropáticas e inflamatórias	Reino Unido
Dronabinol (2,5 – 10 mg/cps)	Marinol®	Oral (cápsulas)	Náuseas, vômitos, anorexia relacionada à AIDS	EUA, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, África do Sul
Nabilona (1mg/cps)	Cesamet®	Oral (cápsulas)	Náuseas, vômitos	EUA, Canadá, Alemanha, Austrália, Reino Unido
0 %: 98 % (THC: CBD)	Epilodex®	Solução oral	Epilepsias raras (ex. Síndromes de Lennox- Gastaut e Dravet)	Estudos Clínicos multicêntricos em fase III

Fonte: CARVALHO et al 2017.

No Brasil com a publicação da RDC 327/19, que entrou em vigor em 10 de março de 2020, a ANVISA estabeleceu uma nova categoria de produtos: os derivados de Cannabis. Apesar de não serem considerados medicamentos, eles possuem autorização sanitária para serem comercializados no Brasil. A seguir a tabela apresenta os produtos disponíveis no Brasil e as suas particularidades:

Tabela 3: Canabinóides derivados da Cannabis e produtos sintéticos disponíveis para uso medicinal no Brasil.

Canabinóides	Nome Comercial	Vias de Administração	Indicação Terapêutica	País Disponível
27mg:25mg a cada 10ml (THC:CBD)	Mevatyl®	pulverização bucal	Esclerose múltipla	Brasil, Reino Unido(comercializado com o nome de Sativex ®)
200mg/ml CBD	Canabidiol Prati- Donaduzzi	Solução Oral	-	Brasil

Fonte: Elaborado pelos autores.

A legislação brasileira para o uso do canabidiol é bem recente. A RDC foi atualizada e publicada no diário oficial da união em 11 de dezembro de 2019. Trata-se da RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019. A mesma conta com todos os procedimentos para a concessão de autorização sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a

dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de cannabis para fins medicinais e entrou em vigor em 10 de março de 2020 (ANVISA, 2019).

A RDC 327 ainda dispõe que os produtos de cannabis, devem possuir predominantemente canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC), o teor de THC só poderá ser maior desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e sem situação clínicas irreversíveis ou terminais (ANVISA, 2019).

Em relação à dispensação dos produtos cannabis, estes produtos devem ser dispensados exclusivamente em farmácias sem manipulação ou drogarias, e exclusivamente por um profissional farmacêutico. Ainda a dispensação deve ser mediante a apresentação de Notificação de Receita específica, emitida exclusivamente por profissional médico, legalmente habilitado, seguindo as determinações da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações (ANVISA, 2019).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os extratos padronizados com alto teor de CBD tem se mostrado eficaz na redução da frequência e severidade das convulsões, principalmente em crianças com tipos raros de epilepsia (DEVINSKY, 2014).

Diante disso a Agência nacional de Vigilância Sanitária Anvisa (2016), que tendo constado esses indícios e a crescente pressão pela regulamentação do uso clínico, particularmente de extratos padronizados contendo CBD e THC, para o tratamento de casos graves de epilepsia no Brasil, desenvolveu a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17 de 06/05/2015, que define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

Segundo Cílio et al. (2014), acredita-se que o canabidiol possa inibir as crises, sendo o maior psicoativo da cannabis, o Δ -9-tetrahydrocannabinol ocasionando efeitos psicossensoriais e agindo como agonista parcial dos receptores CB1.

Quando se observa o estudo com ratos para fazer uma análise de modulação com monoaminas e as catecolaminas, para assim ser constatado como efeito anticonvulsivante (GHOSH; BHATTACHARYA, 1978). Com os estudos feitos anteriormente dos canabinóides, pode ser notada uma grande eficácia sobre os tipos pré-clínicos de convulsões focada no Δ -9- THC (ANDREW et al., 2013).

Segundo o estudo de Carvalho e outros (2017), há muitas evidências quanto ao potencial terapêutico do canabidiol (CBD) e Δ -9-tetraidrocanabinol para o tratamento da epilepsia, principalmente em crianças com casos raros de epilepsia e utilizando extratos com alto teor de princípio ativo. Nesses casos houve uma redução nas convulsões, tanto na sua frequência como na severidade das mesmas.

Já de acordo com a nota técnica nº 2/2015 da Academia Brasileira de Neurologia o canabidiol é uma promessa no tratamento de alguns tipos de epilepsias (intratáveis), porém pode apresentar respostas que variam de excelente a razoável, chegando até a não apresentar resposta. Dessa forma, não existem evidências ainda sobre a utilização do canabidiol para a epilepsia, muito embora já exista regulamentação para que seja importada.

Santos e outros (2019) realizou um estudo utilizando a revisão de vários artigos sobre o uso do canabidiol e os resultados encontrados demonstram que o princípio ativo em questão, possui ação anticonvulsivante, no entanto, em relação à segurança e mecanismo de ação há muita divergência.

De acordo com Devinsky (2014), o CBD apresenta efeito anticonvulsivante mais em quadro agudo que em casos crônicos quando aplicado em animais, sendo bem tolerados também em humanos. Relata ainda que, mesmo havendo muitos estudos sobre o uso do Canabidiol para epilepsia e outros transtornos, não há dados randomizados que demonstrem sua eficácia.

Um estudo com 139 pacientes com epilepsia, relata que os tratamentos atualmente disponíveis não controlam efetivamente as crises convulsivas em muitos casos, pioram as convulsões, já com a utilização do canabidiol houve uma redução de 50 a 60% da gravidade das crises convulsivas (SZAFIARSKI et al, 2018).

Em um estudo onde foi medido a qualidade de vida em crianças e outros pacientes com epilepsia, observou-se melhora nas condições dos pacientes analisados com o uso do CBD, tanto nas funções cognitivas, como interações sociais, fadiga, comportamento e dimensões físicas, mostrando uma melhora na qualidade de vida desses pacientes (ROSENBERG et al, 2017).

Um estudo australiano realizado por meio de entrevistas às famílias de crianças com epilepsia mostrou a eficiência do extrato de canabidiol na redução de crises convulsivas e melhora no quadro global dos pacientes (SURAEV et al, 2018).

No estudo de McCOY e outros (2018), realizado com vinte crianças, o tratamento também demonstrou diminuição na frequência de crises convulsivas, melhoria na qualidade de vida, e ainda, relata segurança no uso de canabinóides.

Observa-se que muitos estudos relatam diminuição nas convulsões na maioria dos pacientes, e ainda, melhora no quadro geral do paciente o que interfere diretamente na qualidade de vida do paciente epilético. No entanto, mostram também, que em alguns casos não há o efeito esperado.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se com o estudo bibliográfico acerca do canabidiol que esta substância é promissora para ser incluída no arsenal de medicamentos para o tratamento de epilepsia. Ainda de acordo com as bibliografias podemos verificar que o efeito anticonvulsivo do canabidiol revela-se capaz de reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes epiléticos farmacorresistentes, também evitar os irreversíveis danos cerebrais e impedir os efeitos retrógrados no desenvolvimento de crianças e adolescentes.

Porém, ainda necessita de uma aprofundação e investimento em pesquisas que confirme além da forma empírica os benefícios e malefícios do uso de tal substância e ainda, é necessário que estudos clínicos, envolvendo um elevado número de pacientes, sejam realizados em prol da análise minuciosa das qualidades farmacocinéticas do canabidiol, para ocorrer uma indicação mais segura e acertiva.

REFERÊNCIAS

ANDREW, J.; HILL, T.D.M.; WALLEY, B.J. The development of cannabinoid based therapies for epilepsy. In Murillo-Rodríguez Eso E, Darmani NA, Wagner E (Eds) Endocannabinoids: molecular, pharmacological, behavioral and clinical features. Oak Park, IL: Bentham Science, 2013:164–204.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Canabidiol e THC: norma permitirá registro de produto. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 327, 09/12/2019 . Fabricação, importação, comercialização, prescrição e dispensação de produtos derivados da Cannabis. Diário oficial da união 11 de Dez. 2019.

ALVARENGA, K. G.; GARCIA, G. C.; Ulhôa, A. C.; OLIVEIRA, A. J. Epilepsia Refratária: A Experiência do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) no período de março de 2003 a dezembro de 2006. Journal Of Epilepsia And Clinical Neurophysiology. Brasil, Jan. 2007.

ALVES, D. Tratamento da epilepsia. Revista Portuguesa de Clínica Geral 2005, 21, 315. Disponível em <<https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10144>>. Acesso em 20 de Maio de 2020.

BRADLEY et al. Neurology in Clinical Practice. Ed Elsevier, Fifth edition, 2004 In: POSENATO, N. O temperamento em pacientes com epilepsia temporal mesial refratária: análise qualitativa e impacto de variáveis epileptiformes. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre 2012. Disponível em <<http://repositorio.pucrs.br/dspace/handle/10923/4369>>. Acesso em 04 de Abril de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da epilepsia. Retificada em 27 de novembro de 2015. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/01/PT-SAS-N---1319-Epilepsia-RETIFICADA.pdf>>. Acesso 07 de Abr. 2020.

CARVALHO, C. R.; HOELLER, A. A.; FRANCO, P. L. C.; EIDT, I.; WALZ, R. Canabinóides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Vittalé – Revista de Ciências da Saúde 29 n.1 54-63, 2017.

CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A. Metodologia Científica. 4.ed.; São Paulo: Makron Books, 1996.

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

CONTIJO, E. C.; CASTRO, G. L.; PETITO, A. D. C.; PETITO, G. 2016. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/316254603_CANABIDIOL_E_SUAS_APLICACOES_TERAPEUTICAS_CANNABIDIOL_AND_ITS_THERAPEUTIC_APPLICATIONS>. Acesso em 22 de Maio de 2020.

CUNHA, J.; CARLINI, E.; PEREIRA, A.; RAMOS, O.; PIMENTEL, C.; GAGLIARDI, R. et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*; 21 (3) : 175-185. 1980.

DALIC L, COOK M. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; Volume 12:2605-2616.

DEVINSKY O., CILIO M., CROSS H., FERNANDEZ-RUIZ J., FRENCH J., HILL C. et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.

FISHER R., BOAS W., BLUME W., ELGER C., GENTON P., LEE P. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472.

GHOSH, P.; BHATTACHARYA, S.K. Anticonvulsant action of cannabis in therat: role of brain monoamines. *Psychopharmacology* 1978;59:293.

GODOY, A. S. “Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades”. *Revista de Administração de Empresas, São Paulo*, mar.-abr. 1995, v. 35, n. 2, pp. 57-63.

KRUSE, M.; SOUZA, P.; TOMA, Walber. A importância do princípio ativo canabidiol (CBD) presente na Cannabissativa L. no tratamento da epilepsia, 2015. Disponível em <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos/noticias/simposio/15/SCF014_15.pdf>. Acesso em 02 de Mai. 2020.

LIMA, T. C. S de; MIOTO, R. C. T. Procedimentos metodológicos na construção do conhecimento científico: a pesquisa bibliográfica. *Katál, Florianópolis*, v.10, spe, 2007.

LOPES, M. R. Canabinóides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Revista da Biologia*, 13, 43, 2014.

MASSI, P.; SOLINAS, M.; CINQUINA, V.; PAROLARO, D. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75, 303. 2013.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L.; GARCIA, D. R.; FRANÇA, T. C. C.; AFFONSO, R. S. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual Quim.*, 2017, 9 (2), no prelo. Disponível em <<http://rvq.s bq.org.br>> Acesso em 19 de Mai. de 2020.

MCCOY, B. et al. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2018; 5(9): 1077– 1088. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144444/>> Acesso em 24 de Ago. 2020.

OLIVEIRA, H. C. 2015. O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças. Disponível em <<http://www2.ebserh.gov.br/documents/17018/1037975/nota-tecnica-n022015-referente-ao-uso-de-canabidio-%5B520-011215-SES-MT%5D+%281%29.pdf/cd9c69f7-c34d-48bd-9183-b58d4f8d3e14>> Acesso em 24 de Ago. de 2020.

PEDLEY, T. A.; BAZIL, C. W.; MORRELL, M. J. Epilepsia. In: M.D., Lewis P. Rowland. Merritt Tratado de Neurologia. 10. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 140, p.705-722, 2006.

PORTO, L. A.; SIQUEIRA, J. S.; SEIXAS, L. N.; ALMEIDA, J. R. G. S.; JÚNIOR, L. J. Q. 2007. O Papel dos Canais Iônicos nas Epilepsias e Considerações Sobre as Drogas Antiepilépticas – Uma breve revisão. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13(4):169-175. Disponível em <<https://www.scielo.br/pdf/jecn/v13n4/a05v13n4.pdf>> Acesso em 20 de Mai. de 2020.

ROSENBERG, E. C. et al. Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patient enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*, 58(8):e96–e100, 2017. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617940/>> Acesso em 20 de Jul. de 2020.

RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*, 66, 234. 2006.
SANTOS, A. B. et al. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. 2019. Disponível em <http://www.siga.fiocruz.br/arquivos/ss/documentos/editais/2_VIGILANCIA%20SANTARIA%20-%20202.pdf> Acesso em 20 de Jul. de 2020.

SCHIER, A. R. et al. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 34, supl. 1, p. 104-110, Jun. 2012.

SILVEIRA, D. T.; CÓRDOVA, F. P. A Pesquisa Científica. In: GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D. T. (Orgs). *Métodos de Pesquisa*. Porto Alegre, RS: Editora da UFRGS, 2009, p. 31-42.

SURAEV, A. et al. Composition and Use of Cannabis Extracts for Childhood Epilepsy in the Australian Community. 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033872/>> Acesso em 23 de Jun. 2020.

SZAFLARSKI, J. P. et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. 2018. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100226/>> Acesso em 20 de Ago. 2020.

TREMBLY, B.; SHERMAN, M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. *Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids*; 1990 July 8-11; Kolympari, Crete. International Association for Cannabinoid Medicines, 1990: section 2-page 5. 1990.