

## Uso do canabidiol para o tratamento de pacientes com epilepsia resistente a tratamento: revisão sistemática

## Use of cannabidiol for the treatment of patients with treatment-resistant epilepsy: a systematic review

DOI:10.34117/bjdv8n4-559

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

### **Azriel Correia Patricio de Moraes**

Graduando em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: Av. Sete de Setembro, 700, Centro, Porto Velho, RO, CEP: 76801-084

E-mail: azrielcpm@gmail.com

### **Juvenal Cavalcante Neves Neto**

Graduando em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. Jacy Paraná, 3526, Nova Porto velho. Porto Velho,RO, CEP: 76820-170

E-mail: juvenalneto671@gmail.com

### **Neuza Biguinati de Barros**

Doutora

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP: 76811-678

E-mail: neuzabiguinati@gmail.com

### **Rogelio Rocha Barros**

Docente

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP: 76811-678

E-mail: rogel.lio@hotmail.com

### **Jose Francisco C. de Carvalho**

Docente

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho, RO

E-mail: jfchavesc@gmail.com

## **RESUMO**

Introdução: O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o canabidiol para analisar as evidências experimentais de seus efeitos em pacientes com epilepsia refratária. Para a pesquisa contamos com o auxílio da ferramenta de pesquisa Medical Subject Headings (MeSH) ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) e BVS/Bireme (Biblioteca Virtual de Saúde) [www.Bvsalud.org](http://www.Bvsalud.org) onde foram selecionados artigos científicos publicados em inglês entre os anos de 2007 e 2021. A coleta eletrônica na base de dados BVS/Bireme (Biblioteca Virtual de Saúde) foi realizada utilizando os seguintes descritores: cannabidiol AND epilepsy AND (fulltext:"1") AND db:"MEDLINE" OR

"LILACS") AND mj:("Cannabidiol" OR "Anticonvulsants" OR "Epilepsy" OR "Drug Resistant Epilepsy") AND type\_of\_study: ("clinical\_trials") AND la:("en")) AND (year\_cluster:[2015 TO 2021]). Os artigos de interesse foram estudos que possuíam texto completo disponíveis na íntegra, gratuito e ensaios clínicos publicados entre 2007 a 2021. Foram excluídos teses, dissertações, monografias, artigos de revisão, estudos com animais ou que disponibilizavam apenas o resumo para consulta, ano da publicação não estabelecido. Dessa forma foram selecionados 15 artigos envolvendo pacientes com epilepsia. Os resultados clínicos sugerem que o canabidiol reduz a frequência das crises e pode ser adequadamente seguro em crianças e adultos jovens com altamente resistente ao tratamento. Os eventos adversos mais frequentes incluíram diarreia, vômito, fadiga, pirexia e sonolência.

**Palavras-chave:** cannabis sativa, canabidiol, epilepsia, tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** The objective of this work is to carry out a systematic review of the literature on cannabidiol to analyze the experimental evidence of its effects in patients with refractory epilepsy. We used the Medical Subject Headings (MeSH) ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) and VHL/Bireme (Virtual Health Library) [www.Bvsalud.org](http://www.Bvsalud.org) research tool for the research, where scientific articles published in English between the years 2015 and 2021. The electronic collection in the BVS/Bireme (Virtual Health Library) database was performed using the following descriptors: cannabidiol AND epilepsy AND (fulltext:("1") AND db:("MEDLINE" OR "LILACS") AND mj:("Cannabidiol" OR "Anticonvulsants" OR "Epilepsy" OR "Drug Resistant Epilepsy") AND type\_of\_study: ("clinical\_trials") AND la:("en")) AND (year\_cluster:[2015 TO 2021]). The articles of interest were studies that had full text available in full, free of charge, and clinical trials published between 2015 and 2021. They were excluded. theses, dissertations, monographs, review articles, studies with animals or that made available only the abstract for consultation, year of publication not established. Thus, 15 articles involving patients with epilepsy were selected. Clinical results suggest that cannabidiol reduces seizure frequency and may be adequately safe in children and young adults who are highly resistant to treatment. The most frequent adverse events included diarrhea, vomiting, fatigue, pyrexia, and drowsiness.

**Keywords:** cannabis sativa, cannabidiol, epilepsy, treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

O interesse no uso de *cannabis* para o tratamento da epilepsia é antigo. No entanto, somente em tempos recentes foram concluídos estudos controlados adequadamente, que permitiram avanços que permitem o adequado entendimento da sua utilização na saúde humana. O canabidiol (CBD), é um componente não psicoativo da *cannabis*, usado no tratamento da epilepsia (GASTON; SZAFLARSKI, 2018). Canabinóide tem por constituinte psicoativo primário é o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) O canabidiol é um composto com atividade no sistema nervoso central e, ao contrário de outros

canabinoides (por exemplo, tetrahydrocannabinol), não produz euforia. O canabidiol tem baixa afinidade com os receptores canabinóides endógenos e pode modular a hiperexcitabilidade neuronal através de outros mecanismos. Os possíveis mecanismos de ação anticonvulsiva incluem um efeito anti-inflamatório no sistema nervoso, agonismo inverso (ou antagonismo) nos receptores canabinóides, modulação dos canais neuronais e aumento da ação da anandamida (MEIER, et al., 2012).

O canabidiol e o THC exercem efeitos fisiológicos muito diferentes. Mais importante ainda, o canabidiol não é psicoativo. Nos últimos anos, os usos médicos da *cannabis* se concentraram no canabidiol, tanto por sua natureza não psicoativa quanto porque se mostra promissor no tratamento de doenças. No entanto, nos estados onde a *cannabis* medicinal é legal, o canabidiol está atualmente disponível apenas em preparações de plantas inteiras que contêm todos os seus componentes, incluindo o THC. Isso apresenta riscos significativos ao administrar a *cannabis* enriquecida com canabidiol a crianças epiléticas. Primeiro, o uso de *cannabis* durante o desenvolvimento foi correlacionado com efeitos deletérios no desenvolvimento cerebral e na cognição, principalmente devido ao THC. Em segundo lugar, o THC pode ser pró-convulsivo em cérebros epiléticos (PORTER; JACOBSON, 2013).

A epilepsia é caracterizada como uma disfunção cerebral, onde ocorrem crises convulsivas periódicas, que não podem ser previstas, e acabam interferindo na qualidade de vida do indivíduo e de sua família (MCNAMARA, 1994). Apresenta modificações temporárias do comportamento causadas através do disparo desordenado, sincrônico e rítmico de diversos neurônios. Estas modificações podem ocorrer através de alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hiper sincronismo das atividades neuronais as quais se manifestam de formas diferentes, dependendo das estruturas neuronais que estão envolvidas (ENGEL, 1995).

Externamente, as convulsões propriamente ditas, manifestam-se por seus efeitos motores, entre os quais estão incluídos: descontrole motor e espasmos musculares, autonômicos (salivação, desordens sensoriais e de estado de consciência, como crises de ausência ou perda transitória da consciência), parestesias (sensação de formigamento, picada, queimadura ou choque elétrico), alterações na percepção visual (geralmente, como flashes de luz), escurecimento da visão, bem como alucinações coloridas da visão, fantosmia (alucinações olfativas), alucinações gustativas, entre outras manifestações (SHORVON S, WALKER M, 2005).

Apesar da disponibilidade de várias opções de tratamento, um estudo observacional prospectivo de 470 crianças, adolescentes e adultos com epilepsia não tratados anteriormente mostrou que apenas 47% dos pacientes tiveram resposta à monoterapia inicial e apenas 13% adicionais responderam a uma segunda monoterapia. Dos 70 pacientes que receberam terapia combinada, apenas 23% dos pacientes que receberam dois medicamentos não tiveram crises; além disso, nenhum paciente que recebeu três drogas estava livre de convulsões. Portanto, permanece uma necessidade não atendida de novos tratamentos (KWAN, BRODIE, 2000).

Nos últimos anos, um enorme interesse tem sido gerado pela mídia social e de notícias sobre os efeitos benéficos da maconha medicinal não purificada, com alta proporções de canabidiol e de tetrahydrocannabinol, em crianças com epilepsias resistentes ao tratamento, especialmente síndrome de Dravet. Ensaio controlado randomizado sugeriram que uma formulação farmacêutica administrada por via oral de CBD purificado como um complemento aos medicamentos antiepilépticos (AEDs) existentes tem eficácia no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet (SD) e convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (DEVINSKY, et al., 2018).

## 2 METODOLOGIA

A pesquisa é uma revisão sistemática realizada por busca em dados eletrônicos, que selecionou artigos científicos publicados em inglês entre os anos de 2015 e 2021. Para selecionar os descritores, contamos com o auxílio da ferramenta de pesquisa Medical Subject Headings (MeSH) ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) e BVS/Bireme (Biblioteca Virtual de Saúde) [www.Bvsalud.org](http://www.Bvsalud.org). Após acessar o Pubmed, foi pesquisado em seu banco de dados os termos *Cannabis sativa*, canabidiol e epilepsia, utilizando o filtro para a selecionar apenas de artigos que possuíam texto completo disponíveis na íntegra, gratuito e ensaios clínicos publicados entre 2015 e 2021.

Para a coleta eletrônica utilizando a base de dados BVS/Bireme (Biblioteca Virtual de Saúde) foram utilizados os seguintes descritores: canabidiol e epilepsia, Canabidiol ou Anticonvulsivantes, Epilepsia Resistente a Medicamentos e tipos de estudos (tentativas clínicas). Foram excluídos teses, dissertações, monografias, artigos de revisão, estudos com animais ou que disponibilizavam apenas o resumo para consulta, ano da publicação não estabelecido.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Desta forma pode-se observar que o tema possui uma regularidade no decorrer dos anos. Alguns estudos foram realizados concomitantemente em países diferentes, o maior índice de estudos foi nos EUA com doze, Reino Unido com 4, Polônia, Austrália, Holanda com 2, Nova Zelândia, Jerusalém, Espanha e com 1 estudo realizado, cada.

<b>Orrin Devinsky et al., 2017</b>	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	Estados Unidos e na Europa,
<b>Ingrid E. Scheffer et al., 2021</b>	Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies A Nonrandomized Controlled Trial	Austrália e Nova Zelândia
<b>Orrin Devinsky et al., 2018</b>	Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome	Estados Unidos e Reino Unido
<b>Tyler E. Gaston et al., 2019</b>	Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy	Birmingham, EUA, USA
<b>James W. Wheless et al., 2019</b>	Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy	EUA
<b>Linda C. Laux et al., 2019</b>	Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results	EUA
<b>Ian Miller et al., 2019</b>	Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome A Randomized Clinical Trial	EUA, Espanha, Polônia, Holanda, Austrália e Israel
<b>Orrin Devinsky et al., 2016</b>	Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial	EUA
<b>Elizabeth A Thiele et al., 2018</b>	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	EUA, Holanda e Polônia,
<b>Ian Miller et al., 2020</b>	Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome A Randomized Clinical Trial	Miami, USA
<b>Orrin Devinsky et al., 2018</b>	Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome	Estados Unidos, Espanha, Reino Unido e na França
<b>Yong D. Park et al., 2020</b>	Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program	EUA
<b>Michael Privitera et al., 2021</b>	Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials	Estados Unidos e na Europa

### 3.1 CANABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA

A epilepsia é caracterizada como uma disfunção cerebral, onde ocorrem crises convulsivas periódicas, que não podem ser previstas, que acabam interferindo na qualidade de vida do indivíduo e de sua família (MCNAMARA, 1994). Apresenta modificações temporárias do comportamento, sendo causadas através do disparo desordenado, sincrônico e rítmico de diversos neurônios. Essas modificações ocorrer através de alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hiper sincronismo da atividade neuronais, as quais se manifestam de formas diferentes, dependendo das estruturas neuronais que estão envolvidas (ENGEL, 1995).

Como caracterizado por Shorvon S e Walker M (2005), externamente, as convulsões propriamente ditas, manifestam-se por seus efeitos motores, entre os quais estão incluídos: descontrole motor e espasmos musculares, autonômicos (salivação, desordens sensoriais e de estado de consciência, como crises de ausência ou perda transitória da consciência), parestesias (sensação de formigamento, picada, queimadura ou choque elétrico), alterações na percepção visual (geralmente, como flashes de luz), escurecimento da visão, bem como alucinações coloridas da visão, fantosmia (alucinações olfativas), alucinações gustativas, entre outras manifestações .

Até o momento, existe, aproximadamente, 25 anticonvulsivantes disponíveis no mercado para o tratamento da epilepsia. No entanto, um terço dos pacientes com epilepsia são resistentes à terapia medicamentosa, o que constitui o grupo da chamada epilepsia refratária ou resistente a medicamentos (WEAVER, et al., 2013).

Os dois fitocannabinóides mais pesquisados para o tratamento de epilepsias são delta-9-tetrahydrocannabinol (THC - principal composto psicoativo) e especialmente canabidiol (CBD - principal composto não psicoativo), que são úteis na prevenção de convulsões e redução da mortalidade, com baixa toxicidade e alta tolerabilidade (BITENCOURT, et al., 2021).

Conforme os estudos de Tyler; Gaston et al 2019, que avaliaram a qualidade de vida (QOLIE-89) em adultos inscritos em um estudo aberto de canabidiol (CBD) altamente purificado em solução oral para epilepsia resistente ao tratamento, verificou-se a melhora desde a inscrição até o acompanhamento. Também foi visto melhorias em frequência de convulsões (SF), perfil de estado de humor (POMS), perfil de eventos adversos (AEP), e na escala de gravidade de convulsão de Chalfon (CSSS). Os resultados da regressão multivariada mostraram QOLIE-89 no acompanhamento associado a melhorias no POMS no acompanhamento, mas não com AEP, CSSS ou SF. A melhora

na qualidade de vida após o tratamento com CBD está associada à melhora do humor, mas não a alterações na FC, gravidade das convulsões ou AEP. O canabidiol pode ter efeitos benéficos na qualidade de vida e no humor que são independentes da resposta ao tratamento.

### 3.2 CANABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA RESISTENTE AO TRATAMENTO

Conforme os estudos de Wheless, et al (2019), que teve como objetivo avaliar a farmacocinética e a segurança de uma solução oral sintética de canabidiol em pacientes pediátricos (com idades entre 1 e 17 anos) com epilepsia resistente ao tratamento, utilizando uma dose única (5, 10 ou 20 mg/kg) no dia 1 e duas doses diárias nos dias 4 a 10 (10 mg/kg [coorte 1], 20 mg/kg [coorte 2], ou dose diária total de 40 mg/kg, mostrou que houve uma tendência de aumento da exposição ao canabidiol com o aumento da dosagem da solução oral de canabidiol, mas com exposição geral variável.

Aproximadamente 2 a 6 dias de administração, duas vezes ao dia, forneceram concentrações de canabidiol no estado de equilíbrio. A administração concomitante de clobazam com 40 mg/kg/dia de solução oral de canabidiol resultou em um aumento de 2,5 vezes na exposição média ao canabidiol. As concentrações plasmáticas médias de clobazam foram 1,7 e 2,2 vezes maiores em pacientes que receberam clobazam concomitantemente com 40 mg/kg/dia de solução oral de canabidiol em comparação com 10 mg/kg/dia e 20 mg/dia. Os valores médios de norclobazam no plasma foram 1,3 e 1,9 vezes maiores para pacientes que tomaram clobazam mais 40 mg/kg/dia de solução oral de canabidiol em comparação com os grupos de 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia. Todas as doses foram geralmente bem toleradas e os eventos adversos comuns que ocorreram em >10% foram sonolência (21,3%), anemia (18,0%) e diarreia (16,4%) (WHELESS, et al., 2019).

Outro estudo conduzido por Devinsky, et al (2016) que buscou estabelecer se a adição de canabidiol aos regimes antiepilépticos existentes seria segura, tolerada e eficaz em crianças e adultos jovens (com idade entre 1 e 30 anos) com epilepsia resistente ao tratamento. Os pacientes receberam canabidiol oral a 2-5 mg/kg por dia, titulado até intolerância ou até uma dose máxima de 25 mg/kg ou 50 mg/kg por dia. O desfecho primário de eficácia foi a mudança percentual mediana na frequência média mensal de convulsões motoras em 12 semanas. A redução mediana nas convulsões motoras mensais foi de 36,5% (IQR 0-64,7). 0 na linha de base e 15,8 (5,6-57,6) durante o período de

tratamento de 12 semanas. A redução mediana nas convulsões motoras mensais foi de 36,5% (IQR 0-64,7). 0) na linha de base e 15,8 (5,6-57,6) durante o período de tratamento de 12 semanas. A redução mediana nas convulsões motoras mensais foi de 36,5% (IQR 0-64,7). Os eventos adversos relatados em mais de 10% dos pacientes foram sonolência (n=41 [25%]), diminuição do apetite (n=31 [19%]), diarreia (n=31 [19%]), fadiga (n=21 [13%]) e convulsão (n=18 [11%]). Dessa forma os achados sugerem que o canabidiol pode reduzir a frequência das crises e pode ter um perfil de segurança adequado em crianças e adultos jovens com epilepsia altamente resistente ao tratamento. Ensaios controlados randomizados são garantidos para caracterizar o perfil de segurança e a verdadeira eficácia deste composto.

### 3.3 CANABIDIOL EM CRIANÇAS E ADULTOS COM SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT RESISTENTE AO TRATAMENTO.

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma forma rara e grave de encefalopatia epiléptica com início na infância. A síndrome geralmente se manifesta por volta dos 8 anos de idade, com pico de incidência entre 3 e 5 anos. atividade de pico e onda lenta em eletroencefalogramas e comprometimento cognitivo. A síndrome de Lennox-Gastaut é tipicamente uma condição vitalícia na qual o fenótipo e a natureza das convulsões geralmente variam com a idade. Embora 20-60% dos pacientes com síndrome de Lennox Gastaut apresentem atraso no desenvolvimento cognitivo no início da doença, 75-95% dos pacientes tornam-se cognitivamente prejudicados com o aumento da idade (THIELE, et al., 2018).

Pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, são frequentemente resistentes ao tratamento aos medicamentos disponíveis. Dessa forma, Thiele, et al (2018) avaliaram a eficácia e a segurança do canabidiol como terapia anticonvulsivante adicional em de pacientes de (2-55 anos) em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo utilizando 20 mg/kg de canabidiol oral diariamente ou placebo combinado por 14 semanas. A redução percentual mediana na frequência mensal de crises de queda desde a linha de base foi de 43,9% (IQR -69,6 a -1,9) no grupo canibidiol e 21,8% (IQR -45,7 a 1,7) no grupo placebo. A diferença mediana estimada entre os grupos de tratamento foi de -17,21 (IC 95% -30,32 a -4,09; p = 0,0135) durante o período de tratamento de 14 semanas. Eventos adversos ocorreram em 74 (86%) de 86 pacientes no grupo canabidiol e 59 (69%) de 85 pacientes no grupo placebo; a maioria era leve ou moderada. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e



vômitos. Sendo assim o canabidiol mostrou-se eficaz para o tratamento de pacientes com convulsões associadas à síndrome de Lennox Gastaut e geralmente é bem tolerado. A eficácia e segurança a longo prazo do canabidiol estão atualmente sendo avaliadas na extensão aberta do estudo.

Um estudo conduzido por Privitera, et al (2021) buscou estimar o tempo de início do efeito do tratamento com canabidiol (CBD) (redução de convulsões e eventos adversos [EAs]), realizando análises post hoc de dados de dois ensaios randomizados, controlados por placebo, de Fase 3, de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut onde pacientes receberam formulação farmacêutica derivada de plantas de CBD altamente purificado (Epidiolex, 100 mg/ml solução oral) a 10 mg/kg/dia (CBD10; GWPCARE3) ou 20 mg/kg/dia (CBD20; ambos os ensaios) ou placebo por 14 semanas. O tratamento começou com 2,5 mg/kg/dia para todos os grupos e atingiu 10 mg/kg/dia no Dia 7 e 20 mg/kg/dia (CBD20 e placebo apenas correspondente) no dia 11 (PRIVITERA, et al., 2021).

Dessa forma 235 pacientes receberam CBD e 161 receberam placebo. A idade média (variação) foi de 15,3 anos, os pacientes haviam descontinuado anteriormente uma mediana (intervalo) de seis (0-28) drogas antiepilépticas (AEDs) e estavam atualmente tomando uma mediana de três (0-5) AEDs. As diferenças na redução das convulsões entre placebo e CBD surgiram durante o período de titulação e tornaram-se nominalmente significativas no Dia 6 ( $p = 0,008$ ) para grupos de tratamento de CBD agrupados. A separação entre placebo e CBD em taxa de resposta  $\geq 50\%$  surgiu no Dia 6. Em virtude disso os autores concluíram que o efeito do tratamento (eficácia e EAs) do CBD pode ocorrer dentro de 1 semana após o início do tratamento. Embora os EAs tenham durado mais para o CBD do que o placebo, a maioria foi resolvida no período de 14 semanas (PRIVITERA, et al., 2021).

Devinsky e colaboradores Investigaram a eficácia e segurança do canabidiol adicionado a um regime de medicação antiepiléptica convencional para tratar convulsões em pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut (faixa etária de 2 a 55 anos) para receber a solução oral de canabidiol em uma dose de 20 mg por quilograma de peso corporal (grupo canabidiol 20 mg) ou 10 mg por quilograma (grupo canabidiol 10 mg) ou placebo correspondente, administrado em duas doses igualmente divididas diariamente durante 14 semanas (DEVINSKY, et al., 2018).

O estudo resultou em maiores reduções na frequência de convulsões do que o placebo. Os eventos adversos com canabidiol incluíram concentrações elevadas de

aminotransferases hepáticas. A redução percentual mediana da linha de base na frequência 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 (DEVINSKY, et al., 2018).

### 3.4 CANABIDIOL EM CRIANÇAS E ADULTOS COM SÍNDROME DE DRAVET DE RESISTENTE AO TRATAMENTO.

A síndrome de Dravet é uma rara encefalopatia epiléptica e de desenvolvimento resistente ao tratamento, causada por variantes patogênicas em *SCN1A* (OMIM [182389](#)), o gene que codifica a subunidade  $\alpha$  do canal de sódio 1 em aproximadamente 80% dos pacientes diagnosticados. Estima-se que 1 em 15.500 crianças tenha síndrome de Dravet relacionada a *SCN1A*. O início geralmente ocorre aos 15 meses de idade em lactentes com desenvolvimento normal e tipicamente começa com hemiclônico febril ou estado de mal epiléptico generalizado, frequentemente desencadeado por febre. O desenvolvimento é normal no primeiro ano de vida, mas depois diminui, levando à deficiência intelectual de gravidade variável. Apesar do tratamento com múltiplas drogas antiepilépticas (DAEs), os pacientes com síndrome de Dravet geralmente permanecem resistentes ao tratamento (HARKIN, et al., 2007; CHIRON, DULAC., 2011).

DEVINSKY, et al., (2017) descreveu em seu estudo duplo-cego, controlado por placebo, designando aleatoriamente 120 crianças e adultos. Nesse estudo, avaliou o canabidiol para o tratamento de convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet. Os pacientes receberam uma solução oral de canabidiol na dose de 20 mg por quilograma de peso corporal por dia ou placebo, além do tratamento antiepiléptico padrão. O desfecho primário foi a mudança na frequência de crises convulsivas durante um período de tratamento de 14 semanas, em comparação com um período inicial de 4 semanas. Os eventos adversos que ocorreram com mais frequência no grupo canabidiol do que no grupo placebo incluíram diarreia, vômito, fadiga, pirexia, sonolência e resultados anormais nos testes de função hepática.

Miller et al (2020) avaliaram a eficácia e segurança de uma formulação farmacêutica de canabidiol, 10 e 20 mg/kg/d, versus placebo para tratamento adjuvante de convulsões em pacientes com síndrome de Dravet. Os pacientes tinham idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com diagnóstico confirmado de síndrome de Dravet e pelo menos 4 crises convulsivas durante o período basal de 4 semanas enquanto

recebiam pelo menos 1 fármaco antiepilético. Os pacientes receberam solução oral de canabidiol na dose de 10 ou 20 mg/kg por dia (grupos CBD10 e CBD20, respectivamente) ou placebo combinado em 2 doses igualmente divididas por 14 semanas. Todos os pacientes, cuidadores, investigadores e indivíduos que avaliaram os dados foram cegos para a atribuição do grupo.

Como resultado observou-se uma redução percentual da linha de base na frequência de crises convulsivas foi de 48,7% para o grupo CBD10 e 45,7% para o grupo CBD20 versus 26,9% para o grupo placebo; a redução percentual do placebo foi de 29,8% (IC 95%, 8,4%-46,2%;  $P = 0,01$ ) para o grupo CBD10 e 25,7% (IC 95%, 2,9%-43,2%;  $P = 0,03$ ) para o grupo CBD20. Os eventos adversos mais comuns foram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, piroxia e fadiga (MILLER, et al., 2020).

Um estudo a longo prazo realizado por Laux, et al (2019) avaliou a eficácia e tolerabilidade a longo prazo em pacientes com síndrome Os resultados desta análise provisória apoiam o CBD complementar como uma opção eficaz de tratamento a longo prazo em LGS ou DS. que receberam uma formulação farmacêutica de CBD altamente purificado (Epidiolex®; 100 mg/mL) em solução oral a 2-10 mg/kg/dia, titulada até o limite de tolerabilidade ou uma dose máxima de 25-50 mg/kg/dia. Os pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut estavam tomando uma mediana de 3 (0-10) de drogas antiepiléticas concomitantes.

A duração média do tratamento foi de 78,3 (intervalo, 4,1-146,4) semanas. Entre as semanas 12 e 96, a dose mediana de CBD variou de 21 a 25 mg/kg/dia. Durante as 12 semanas, o CBD adicional reduziu a mediana mensal das principais convulsões motoras em 50% e as convulsões totais em 44%, com reduções consistentes em ambos os tipos de convulsões ao longo de 96 semanas. Em 12 semanas, as proporções de pacientes com reduções  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% nas convulsões motoras maiores foram de 53%, 23% e 6%; as proporções com reduções correspondentes no total de apreensões foram de 46%, 26% e 5%. As taxas de resposta para ambos os tipos de convulsões foram consistentes ao longo de 96 semanas. O CBD teve um perfil de segurança aceitável; os EAs mais comuns foram sonolência (30%) e diarreia (24%). Como conclusão o estudo apontou que o CBD complementar como uma opção eficaz de tratamento a longo prazo em LGS ou DS (LAUX, et al., 2019).

Devinsky et al. (2018), conduziram um estudo randomizado avaliando a segurança e farmacocinética preliminar de uma formulação farmacêutica de canabidiol purificado (CBD) em crianças com idade entre 4 e 10 anos com síndrome de Dravet. Nesse estudo

Pacientes com idade entre 4 e 10 anos foram randomizados 4:1 para CBD (5, 10 ou 20 mg/kg/d) ou placebo duas vezes ao dia. O estudo duplo-cego compreendeu uma linha de base de 4 semanas, tratamento de 3 semanas (incluindo titulação), redução gradual de 10 dias e períodos de acompanhamento de 4 semanas. Várias amostras de sangue farmacocinético foram coletadas no primeiro dia de dosagem e no final do tratamento para medição de CBD, seus metabólitos 6-OH-CBD, 7-OH-CBD e 7-COOH-CBD e drogas antiepiléticas (AEDs; clobazam e metabolito *N*-desmetilclobazam [N-CLB], valproato, levetiracetam, topiramato e estiripentol).

Trinta e quatro pacientes foram randomizados (10, 8 e 9 para os grupos de 5, 10 e 20 mg/kg/d CBD e 7 para placebo); 32 (94%) completaram o tratamento. A exposição ao CBD e seus metabólitos foi proporcional à dose ( $AUC_{0-t}$ ). O CBD não afetou os níveis concomitantes das drogas antiepiléticas, além de um aumento no N-CLB (exceto em pacientes em uso de estiripentol). Os eventos adversos mais comuns no CBD foram piroxia, sonolência, diminuição do apetite, sedação, vômitos, ataxia e comportamento anormal. Seis pacientes tomando CBD e valproato desenvolveram transaminases elevadas; nenhum preencheu os critérios para lesão hepática induzida por drogas e todos se recuperaram. Desta forma os pesquisadores concluíram que a exposição ao CBD e seus metabólitos aumentou proporcionalmente com a dose e que o CBD resultou em mais EAs do que placebo, mas foi geralmente bem tolerado (DEVINSKY, et al., 2018).

#### 4 CONCLUSÃO

*Cannabis sativa* é utilizada para tratar a epilepsia há muito tempo. Nos últimos anos, houve um ressurgimento do interesse no potencial terapêutico de compostos derivados dessas plantas. Especificamente, o composto não psicoativo canabidiol (CBD) mostrou-se promissor como anticonvulsivante com novos mecanismos de ação e um perfil de efeitos colaterais toleráveis. As terapias à base de canabinóides já são aprovadas para condições diversas quanto espasticidade, náusea e dor. Uma abundância de pré-clínicos evidências e dados humanos anedóticos apoiam o uso de canabinóides no tratamento da epilepsia.

O canabidiol possui uma gama de efeitos biológicos com múltiplos locais de ação no sistema nervoso. As evidências descritas nas literaturas como tratamento pré-clínicos sobre as propriedades anticonvulsivantes possuem um perfil farmacológico favorável. Estes dados sugerem a necessidade da persistência no desenvolvimento de tratamentos à base de CBD para a epilepsia. Especificamente, mas não exclusivamente, em crianças e

adultos com síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e epilepsia refratária. O principal achado apresentado no ensaio clínico foi uma redução significativa e clinicamente significativa das convulsões com 10 mg ou 20 mg por kg. As doses de canabidiol têm um perfil de segurança aceitável por dia. Os eventos adversos que ocorreram com mais frequência no grupo canabidiol do que no grupo placebo incluíram diarreia, vômito, fadiga, febre e sonolência. Portanto, o estudo concluiu que o canabidiol adjuvante é eficaz no tratamento de pacientes com convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e epilepsia refratária.

Desta maneira, conforme descrito neste trabalho, constata-se que o tratamento de longo prazo com canabidiol tem um perfil de segurança aceitável e levou a reduções sustentadas e clinicamente significativas na frequência de convulsões em pacientes com síndrome Dravet resistente ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. **Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent.** *Curr Drug Saf.* 2011.

Bialer M, Perucca E. **Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials.** *Epilepsia.* 2020 Jun;61(6):1082-1089. doi: 10.1111/epi.16542.

Bitencourt, Rafael M et al. **“From an Alternative Medicine to a New Treatment for Refractory Epilepsies: Can Cannabidiol Follow the Same Path to Treat Neuropsychiatric Disorders?.”** *Frontiers in psychiatry* vol. 12 638032. 11 Feb. 2021, doi:10.3389/fpsy.2021.638032.

Boggs, Douglas Lee et al. **Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the —weed, ¶ a pharmacodynamic discussion.** *Mental Health Clinician,* v. 6, n. 6, p. 277-284, nov. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9740/mhc.2016.11.277>. Acesso em: 10 mar. 2021.

Bow, Eric W.; Rimoldi, John M. **The Structure–Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation. Perspectives in Medicinal Chemistry.** v. 8, p.17-39. June. 2016. Disponível em: Acesso em: 25 mar.2021.

Cilio, M. R.; Thiele, E. A.; Devinsky, O. **The case for assessing cannabidiol in epilepsy.** *Epilepsia* 2014, 55, 787.

Chiron C, Dulac O. **The pharmacologic treatment of Dravet syndrome.** *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:72-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03007.x.

Bynum, H.; Bynum, W.; **Remarkable Plants: That Shape Our World,** 1a. ed., Thames & Hudson: Great Britain, 2014.

Devinsky O et al. GWPCARE1 Part A Study Group. **Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome.** *Neurology.* 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254. Epub 2018 Mar 14.

Devinsky O et al. **Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome.** *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.

Devinsky O et al. **Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.** *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

Devinsky O, et al. **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.** *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):270-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.

Elsohly, Mahmoud A.; SLADE, Desmond. **Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids.** *Life Sciences,* v. 78, n. 5, p. 539-548, dez. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>. Acesso em: 12 mars.2021.

Engel JR, J. **Concepts of epilepsy.** *Epilepsia,* v. 36, p. 23-29, 1995.

Fernandez-ruiz, Javier et al. **Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid.** *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, n°. 2, p. 323-33, feb. 2012.

Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP; UAB CBD Program. **Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy.** *Epilepsy Behav.* 2019 Jun;95:10-17. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.035.

Gaston TE, Szaflarski JP. **Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update.** *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Sep 8;18(11):73. doi: 10.1007/s11910-018-0882-y. PMID: 30194563.

Hawksworth, G.; MCardle, K. **Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids.** Londres, Reino Unido: Pharmaceutical Press; 2004.

Harkin LA, McMahan JM, Iona X, et al; **Infantile Epileptic Encephalopathy Reference Consortium. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies.** *Brain.* 2007;130(pt 3):843-852. doi:10.1093/brain/awm002.

Hyo Jeong Kim et al. **Long-term prognosis of patients with Lennox–Gastaut syndrome in recent decades, Epilepsy Research,** Volume 110, 2015, Pages 10-19, ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004>.

Kwan P, Brodie MJ. **Early identification of refractory epilepsy.** *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.

Laux LC et al. **Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results.** *Epilepsy Res.* 2019 Aug;154:13-20. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015.

Lutz, B. **On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures.** *Biochemical Pharmacology* 2004, 68, 1691.

Mandrioli M, Tura M, Scotti S, Gallina Toschi T. **Fast Detection of 10 Cannabinoids by RP-HPLC-UV Method in *Cannabis sativa* L.** *Molecules.* 2019;

Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, et al. **Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012; 109:E2657–2664. [PubMed: 22927402]

Miller I et al. **Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073.

Monory, K.; Massa, F.; Egertová, M.; Eder et al. **The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus.** *Neuron* 2006, 51, 455.

Mcnamara, J. O. **Cellular and molecular basis of epilepsy.** *Journal of Neuroscience*, v. 14, n. 6, p. 3413-3425, 1994.

Privitera M et al. **Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials.** *Epilepsia*. 2021 May;62(5):1130-1140. doi: 10.1111/epi.16878.

Pohlmann-eden b, Weaver DF. **The puzzle(s) of pharmaco-resistant epilepsy.** *Epilepsia* ; V. 2, n.1-4, p. 544 , 2013.

Porter BE, Jacobson C. **Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy.** *Epilepsy Behav.* 2013 Dec;29(3):574-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037. PMID: 24237632; PMCID: PMC4157067.

Scheffer IE et al. **Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial.** *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 1;4(9):e2123930. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23930.

Shorvon S, Walker M. **Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy.** *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:73-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00316.x.

Thiele EA et al. **Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.** *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26.

Todd, S. M.; Arnold, J. C. **Neural correlates of interactions between cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in mice: implications for medical cannabis.** *British Journal of Pharmacology*, v. 173, n. 1, p. 53-65, nov. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13333>.

Weaver DF , Pohlmann-Eden B,. **The puzzle(s) of pharmaco-resistant epilepsy.** *Epilepsia*. 2013 May;54 Suppl 2:1-4. doi: 10.1111/epi.12174.

Wheless JW et al. **Study Investigators. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy.** *CNS Drugs.* 2019 Jun;33(6):593-604. doi: 10.1007/s40263-019-00624-4.

Zhornitsky, Simon; Potvin, Stéphane. **Cannabidiol in Humans— The Quest for Therapeutic Targets.** *Pharmaceuticals*, v. 5, n. 5, p. 529- 109 552, maio 2012.

Zou S, Kumar U. **Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System.** *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (3): 833. Publicado em 13 de março de 2018.