

O uso de Cannabis sativa no tratamento de crianças com epilepsia refratária ao tratamento

The use of Cannabis sativa in the treatment of children with treatment-refractory epilepsy

DOI:10.34119/bjhrv5n2-321

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Gabryelly Duarte da Silva

Ensino médio completo

Instituição: Universidade de Rio Verde Campus Goianésia

Endereço: Alameda Otalio Laje Q.13 Lt.02 Setor Parque das Palmeiras, Goianesia-GO

E-mail: gabryelly_duarte_slmb@outlook.com

Leonardo Rodrigues Sousa

Ensino médio completo

Instituição: Universidade de Rio Verde Campus Goianésia

Endereço: Rua Manaus, n30, Alto da Glória, Residencial Óperas Apartamento 602 torre Carmen Goiânia- Goiás

E-mail: leonardors1100@gmail.com

Raquel Vieira de Souza Alves

Ensino médio completo

Instituição: Universidade de Rio Verde Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Rua S-2, 598, apto 901, st Bela Vista, Goiânia, GO, CEP: 74823-430

E-mail: raquelvieirasouza.alves@gmail.com

Thiago de Oliveira Lopes

Pós Graduação em Arquitetura e engenharia de Software

Instituição: Unifaj. Faculdade de Jaguariuna

Endereço: Rua rio Claro Nº. 665. São Luis de Montes Belos-GO

E-mail: thiago8596@gmail.com

Danielle de Oliveira Teixeira

Ensino médio completo

Instituição: FAMP - Faculdade Morgana Potrich

Endereço: Avenida 9, esquina com a Segunda Av. Q.17 Lt.11 Bairro Martins Mineiros-GO

E-mail: danielleteixeira16@icloud.com

Letícia Jesus Felipe de Oliveira

Ensino médio completo

Instituição: FAMP - Faculdade Morgana Potrich

Endereço: Rua 15 qd N Lt16 Setor Machado; Mineiros -GO

E-mail: letfelipeoliveira17@icloud.com

Julia Augusta Quintino Ramiro

Ensino médio completo

Instituição: Universidade de Rio Verde Campus Rio Verde

Endereço: Avenida Universitária, n 1075, condomínio Yes Park, BL E, apto 1102

Residencial Pôr do Sol, Rio Verde-GO

E-mail: juliaaugustaqr@gmail.com

Ana Cristina de Almeida

Residente do segundo ano do Programa de Residência Médica de Clínica Médica

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Rio Grande/RS

Endereço: Av. Presidente Vargas, número 631, Arpini Hotel, apto 402, Rio Grande-RS

E-mail: anacristinaalmeidamed7@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Cannabis sativa contém centenas de compostos, dos quais 85 são canabinoides, podendo ser usados na medicina, sendo os principais o tetrahydrocannabinol (THC) e cannabidiol (CBD). A epilepsia é uma doença neurológica muito comum caracterizada pela ocorrência de crises convulsivas devido à hiperexcitabilidade e hipersincronismo neuronal. O THC é um agente psicoativo, enquanto o CBD não possui essa característica, mas sim propriedades anticonvulsivantes que agem no sistema endocanabinoide reduzindo o influxo de cálcio para a célula e, em consequência, a hiperatividade cerebral. Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia apresentam quadro refratário, sendo caracterizado pela permanência de crises mesmo em uso adequado de duas ou mais medicações de primeira linha. Nesses casos, o uso da Cannabis vem sendo cada vez mais estudado, principalmente em crianças, por serem as mais afetadas pelas crises. **OBJETIVO:** Analisar a relação do uso da Cannabis sativa em pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso convencional. **METODOLOGIA:** Foram encontrados um total de 21 artigos e destes, 5 foram aproveitados para a confecção da atual revisão, sendo que 16 foram descartados por não serem pertinentes ao tema. Os artigos selecionados foram publicados entres os anos de 2019 e 2021, retirados das bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico e “Cannabis”, “epilepsia refratária” e “criança” foram os descritores utilizados na língua portuguesa. **RESULTADOS:** O uso da Cannabis para tratamento de crianças com epilepsia refratária possui alta eficácia nos estudos realizados, mostrando redução de metade das crises convulsivas em cerca de 30% dos pacientes (RAUCCI, 2020), além de efeitos benéficos, como melhora do humor, cognição e atenção. O composto CBD é o único com comprovada propriedade anticonvulsivante, sendo usado “puro” (Epidiolex®) em crianças, possuindo maior segurança e tolerabilidade. Ademais, é descrito que o mesmo possui uma interação positiva com o Clobazan, diminuindo o catabolismo do medicamento e aumentando, portanto, seu nível sérico no organismo, agindo contra as crises convulsivas. Todavia, o composto THC, mesmo que em pouca quantidade, ainda pode ser encontrado em alguns produtos ditos “puros”, levando os pesquisadores a se preocuparem com potenciais riscos desconhecidos, como danos no desenvolvimento cerebral infantil, já descritos em estudos pré-clínicos, mostrando-se a necessidade da legalização da planta para uso farmacológico, realizando, então, controle de medicamentos feitos com a substância e não seu uso ilegal e perigoso em diversos países. Efeitos colaterais gastrointestinais, como náusea e diarreia, e outros, como sonolência e fadiga, também foram descritos em alguns pacientes de forma leve, que, somando-se à fatores psicossociais, como preconceito e medo por parte da família, prejudicam a adesão ao tratamento. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, entende-se que o uso da Cannabis sativa

pode ser muito benéfico para a população infantil com epilepsias de difícil controle. Entretanto, são necessários mais estudos sobre o tema em tal faixa etária e uma maior liberação da planta para uso medicinal em vários países, contribuindo para desmistificar pré conceitos sócio-culturais e melhorar a segurança de seu uso com a fabricação de produtos mais puros e conhecimento de dosagens utilizadas em cada tipo de tratamento.

Palavras-chave: cannabis, epilepsia refratária, criança.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cannabis sativa contains hundreds of compounds, of which 85 are cannabinoids that can be used in medicine, the main ones being tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). Epilepsy is a very common neurological disease characterized by the occurrence of seizures due to hyperexcitability and neuronal hypersynchronism. THC is a psychoactive agent, while CBD does not possess this characteristic, but rather anticonvulsant properties that act on the endocannabinoid system by reducing calcium influx into the cell and, as a consequence, brain hyperactivity. About one third of patients with epilepsy present refractory status, characterized by the permanence of seizures even with adequate use of two or more first-line medications. In these cases, the use of cannabis has been increasingly studied, especially in children, since they are the most affected by seizures. **OBJECTIVE:** To analyze the relationship between the use of Cannabis sativa in pediatric patients with epilepsy refractory to conventional drug treatment. **METHODOLOGY:** A total of 21 articles were found, of which 5 were used for the current review, and 16 were discarded for not being pertinent to the theme. The selected articles were published between the years 2019 and 2021, taken from the Scielo, PubMed and Google Academic databases and "Cannabis", "refractory epilepsy" and "child" were the descriptors used in the Portuguese language. **RESULTS:** The use of cannabis to treat children with refractory epilepsy has high efficacy in the studies conducted, showing a reduction of half of the seizures in about 30% of patients (RAUCCI, 2020), in addition to beneficial effects, such as improved mood, cognition and attention. The CBD compound is the only one with proven anticonvulsant property, being used "pure" (Epidiolex®) in children, possessing greater safety and tolerability. Furthermore, it is described that it has a positive interaction with Clobazam, decreasing the catabolism of the drug and therefore increasing its serum level in the organism, acting against convulsive crises. However, the compound THC, even if in small quantities, can still be found in some so-called "pure" products, leading researchers to worry about unknown potential risks, such as damage to brain development in children, already described in pre-clinical studies, showing the need for the legalization of the plant for pharmacological use, performing, then, control of medicines made with the substance and not its illegal and dangerous use in several countries. Gastrointestinal side effects, such as nausea and diarrhea, and others, such as drowsiness and fatigue, were also described in some patients in a mild form, which, added to psychosocial factors, such as prejudice and fear on the part of the family, hinder adherence to treatment. **CONCLUSION:** Thus, it is understood that the use of Cannabis sativa can be very beneficial for children with difficult to control epilepsies. However, more studies are needed on the subject in this age group and a greater release of the plant for medicinal use in several countries, contributing to demystify socio-cultural preconceptions and improving the safety of its use with the manufacture of purer products and knowledge of dosages used in each type of treatment.

Keywords: cannabis, refractory epilepsy, child.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças crônicas neurológicas mais comuns na faixa etária pediátrica, principalmente entre os menores de 10 anos. (SARAFYAN, A. H. M.; et al) É caracterizada pela ocorrência periódica de convulsões, devido hiperexcitabilidade e hipersincronismo neuronal, com manifestações diferentes de acordo com a região cerebral afetada. (RAUCCI, U.; et al) Crianças com essa condição podem evoluir com deficiências neurocognitivas graves, prejudicando sua qualidade de vida. O tratamento farmacológico tradicional com anticonvulsivantes visa interromper as crises, todavia cerca de 30% dos pacientes evolui com quadro refratário, ou seja, há persistência de crises epiléticas mesmo com uso de dois ou mais fármacos de primeira linha. (DALE, T.; et al).

Recentemente os cannabinoídeos, componentes existentes na planta *Cannabis sativa*, vem sendo estudados como terapia para epilepsias de difícil controle, sendo os principais o THC (tetrahidrocannabinol), agente psicoativo, e o CBD (cannabidiol), agente não psicoativo. (ARAN, A., SARAFYAN, A. H. M.; et al, DALE, T.; et al, RAUCCI, U.; et al; Sociedade Brasileira de Pediatria) Em 2018, a FDA (*Food and Drug Administration*) liberou o uso de CBD após uma série de estudos para os casos de Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox–Gastaut, dois tipos de epilepsias com mal prognóstico que não respondem bem ao tratamento tradicional. (RAUCCI, U.; et al; Sociedade Brasileira de Pediatria) No Brasil, o uso da *Cannabis* medicinal ainda é um grande tabu, sendo o CBD colocado na lista C1 de medicamentos de controle especial, restringindo sua prescrição aos médicos psiquiatras, neurologistas e neurocirurgiões, somente para casos de epilepsia refratária até os 18 anos de idade, segundo a lei RDC3/2015. (Sociedade Brasileira de Pediatria)

A neuroatividade do *Cannabis* decorre da presença do sistema endocanabinoide, no qual são encontrados receptores de membrana que podem ligar-se direta ou indiretamente ao THC, sendo respectivamente CB1R (acoplado à proteína G) e CB2R. O primeiro possui alta representatividade no sistema nervoso central e periférico, modulando as transmissões sinápticas neuronais, atenuando a atividade do circuito cerebral; além de estar envolvido em processos como: controle da dor, espasticidade, estímulo do apetite, entre outros. Já o segundo não possui muita expressão cerebral em condições fisiológicas, mas pode ser encontrado em Células da Glia em algumas patologias. (ARAN, A.)

Até o presente momento, o uso do CBD foi o único a mostrar-se efetivo contra as crises epiléticas, sendo um análogo da canabidivarina (CDBV) e ligando-se indiretamente ao receptor CB1R, é considerado relativamente seguro, grande parte em decorrência de suas propriedades não psicoativas, enquanto o THC pode ser prejudicial ao desenvolvimento e estrutura cerebral durante a infância. (ARAN, A., Sociedade Brasileira de Pediatria)

Efeitos colaterais e fatores psicossociais, todavia, ainda são peças chave na má adesão ao tratamento. Reações adversas, como: sonolência, irritabilidade e distúrbios gastrointestinais, podem fazer-se presentes durante o uso de CBD. Soma-se à isso o fato da preocupação dos familiares e, muitas vezes, frustração por expectativas de melhora não correspondidas e o alto custo do medicamento, levando ao abandono da terapia prematuramente. (SARAFYAN, A. H. M.; et al)

O presente artigo, portanto, tem como propósito explorar o uso da *Cannabis sativa* em pacientes pediátricos com epilepsia refratária, expondo os benefícios e dificuldades encontrados em seu uso, assim como sua eficiência no controle das crises epiléticas.

2 OBJETIVO

Analisar a relação do uso da *Cannabis sativa* em pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso convencional.

3 METODOLOGIA

Foram encontrados um total de 21 artigos e destes, 5 foram aproveitados para a confecção da atual revisão, sendo que 16 foram descartados por não serem pertinentes ao tema. Os artigos selecionados foram publicados entres os anos de 2019 e 2021, retirados das bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico e “*Cannabis*”, “epilepsia refratária” e “criança” foram os descritores utilizados na língua portuguesa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos artigos selecionados houve consenso em relação a efetividade do uso de CBD no tratamento de epilepsia refratária nos pacientes pediátricos, mostrando queda de 36-50% na incidência das crises, quando comparado aos grupos que receberam placebo.

O Epidiolex® é o principal medicamento utilizado para tal efeito liberado pelo FDA nos Estados Unidos, sendo composto de CBD puro. No Brasil, tal medicamento

ainda não é comercializado facilmente, sendo incluído na lista de medicamentos de controle especial, regulamentado pela lei RDC3/2015.

Estudos mostram que o Epidiolex® quando utilizado de forma concomitante ao Clobazan®, medicamento anticonvulsivante de primeira escolha para tratamento da Epilepsia, tende a potencializar seus efeitos antiepilépticos, pois o CBD interfere no metabolismo do fármaco, fazendo com que o metabólito ativo do Clobazan® fique mais tempo disponível no organismo, diminuindo o número de crises convulsivas.

Apesar de bem tolerado, houve unanimidade entre os estudos quanto aos efeitos adversos do uso da *Cannabis*, esses estão sintetizados na Tabela 1. Observamos que sonolência, perda de peso e alterações gastrointestinais são as principais consequências da ingestão do CBD puro. Um dos estudos, porém, relatou implicações mais graves, como aumento das convulsões e, até mesmo, morte. Contudo, os trabalhos sobre tais implicações ainda são incertos, uma vez que a interrupção prematura do tratamento é frequente e a oposição dos pais de iniciá-lo na população infantil é dificultada pelo medo e pré-conceito sobre a planta.

Tabela 1: Principais efeitos adversos encontrados no uso da *Cannabis sativa* em crianças com epilepsia refrataria ao tratamento

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Adi Aran, M.D., et al. (2020)	Sonolência, perda de peso e aumento das transaminases.
Sarafyan, A.H.M., et al. (2021)	Sonolência, agressividade, perda de peso, vômito, fadiga, distúrbios gastrointestinais, ansiedade, confusão mental, distúrbios do sono, atrofia cortical, hipotonia.
Dale, T. et al. (2019)	Convulsões aumentadas, sonolência/fadiga, atividade motora anormal, regressão do desenvolvimento, estado de mal epiléptico, morte.
Raucci, H., et al. (2020)	Sonolência, fadiga, náusea, diarreia e perda do apetite, elevação de transaminases.
Sociedade Brasileira de Pediatria. (2019)	Sonolência, vômitos, diarreia e alterações do apetite.

Efeitos benéficos, como desenvolvimento do comportamento, comunicação e habilidades motoras também foram descritos em alguns estudos. Dessa forma, percebe-se que não apenas a parte fisiopatológica da doença pode sofrer melhora com uso do medicamento, como ele também afeta a parte psicossocial, otimizando a qualidade de vida das crianças que convivem com o diagnóstico. O uso da *Cannabis sativa*, sendo assim, fica a critério médico, quando considerado o melhor risco-benefício para criança.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se, dessa forma, que o uso da *Cannabis sativa*, através de seu composto mais puro CBD pode ser extremamente benéfico para epilepsias de difícil controle na faixa etária pediátrica, controlando as crises e promovendo melhora da qualidade de vida. Todavia, a dificuldade em obtenção do produto e a falta de mais estudos sobre eficácia, tolerância e efeitos adversos em crianças acaba por dificultar a adesão ao tratamento.

Faz-se necessário, portanto, estudos maiores e reproduzíveis que permitam comprovar a eficácia, a dose, a tolerabilidade e os efeitos adversos do CBD em populações maiores, pois a falta de estudos duplo cego com utilização de placebo em grandes populações leva ao questionamento dos resultados obtidos até então, tornando os dados questionáveis e dificultando sua utilização.

REFERÊNCIAS

ARAN, A.; CAYAM-RAND, D.; **Medical Cannabis in Children. Rambam Maimonides Medical Journal.** Janeiro de 2020;11 (1): e0003. Disponível em: . Acesso em: 13 de julho de 2021.

SARAFYAN, A. H. M.; et al. **O uso do cannabis no tratamento de epilepsia pediátrica refratária ao tratamento convencional: uma revisão narrativa da literatura. Brazilian Journal of Development.** Curitiba, v.7, n.6, p. 64327-64340. Junho de 2021. Disponível em: . Acesso em: 13 de julho de 2021.

DALE, T.; et al. **Cannabis for refractory epilepsy in children: a review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder.** *Epilepsy Research* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2019.02.001>. Acesso em: 13 de julho de 2021.

RAUCCI, U.; et al. **Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. Frontiers in Pharmacology.** 2020. 11:586110. doi: 10.3389/fphar.2020.586110. Acesso em: 13 de julho de 2021.

Departamento Científico de Neurologia, Medicina da Dor e Cuidados Paliativos. **Indicações para uso da Cannabis em pacientes pediátricos: uma revisão baseada em evidências.** Sociedade Brasileira de Pediatria. Nº 3. Dezembro de 2019. Disponível em: . Acesso em: 13 de julho de 2021.