

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANNABIDIOL NO TRATAMENTO DE EPILEPSIAS NA INFÂNCIA

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDHOOD

EL POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN LA INFANCIA

Izabela Silva Mendonça¹
UNDB. São Luís. Maranhão

Júlia Domingos Magalhães²
UNDB. São Luís. Maranhão

Giselle Oliveira Soares Sousa³
UNDB. São Luís. Maranhão

Ana Júlia Vasconcelos Aragão⁴
UNDB. São Luís. Maranhão

Lilalea Gonçalves França⁵
UNDB. São Luís. Maranhão

¹ Graduanda do Curso de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco (UNDB). E-mail: izabelasmendonca@gmail.com

² Graduanda do Curso de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco (UNDB). E-mail: domingosjulia13@gmail.com

³ Graduanda do Curso de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco (UNDB). E-mail: giselleoliveiragiselle@gmail.com

⁴ Graduanda do Curso de Medicina. Centro Universitário Dom Bosco (UNDB). E-mail: juliavasconcelosaragao@gmail.com

⁵ Professora Orientadora. Graduada em Farmácia-Bioquímica, pela Universidade Federal do Maranhão. Docente do curso de Medicina no Centro Universitário Dom Bosco. Centro Universitário Dom Bosco (UNDB). E-mail: lilalea.franca@undb.edu.br. Centro Universitário Dom Bosco (UNDB). Email: lilalea.franca@undb.edu.br.

RESUMO

O presente trabalho discorre sobre as notáveis propriedades terapêuticas do canabidiol (CBD) e a importância dos estudos farmacológicos da planta do gênero *Cannabis sativa*, que indicam importância clínica no tratamento de doenças neurológicas na infância, tendo em vista a garantia do bem-estar das crianças de forma alternativa a tratamentos invasivos e desnecessários. Nesse sentido, o escrito em voga tem o objetivo de expor as propriedades medicinais do CBD, sob uma perspectiva ampla que envolve preconceitos, saberes tradicionais e investigação científica, dentro de um cenário de expansão dos métodos de tratamento não convencionais. O estudo é fundamentado na análise crítica de livros, teses, artigos, dissertações e dados sobre o tema, tendo como método adotado a revisão integrativa da literatura, realizada através de uma investigação nas bases de dados da PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO, abordando o CBD para o tratamento de epilepsia na infância. Os resultados expõem que, entre os artigos selecionados, todos concordam unanimemente que o canabidiol possui ação anticonvulsivante, pois é capaz de regular as descargas de neurotransmissores nos neurônios pré-sinápticos. Assim, é demonstrada a eficiência do CBD no tratamento de epilepsias em crianças que não respondem a farmacoterapia convencional, motivando a regulamentação do uso clínico dessa substância para o tratamento de pacientes com quadros epiléticos.

Palavras-chave: Canabidiol; Epilepsia; Infância; Farmacoterapia; Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes na infância, manifestando-se por crises convulsivas que se repetem em intervalos variados. As manifestações clínicas que tipificam a epilepsia são expressas pela perda de consciência, pelas contrações musculares violentas, automatismos, sialorreia, formigamento, alucinações visuais e incapacidade de fala (LIBERALESSO, 2018).

O diagnóstico da epilepsia é feito com base na história clínica do paciente, em que é investigado, durante a anamnese, informações sobre as características das crises devendo incluir sobre a duração das crises, a frequência, a idade de início dos sintomas e o histórico familiar.

Essa condição é evidenciada clinicamente pela ocorrência de episódios de hiperexcitabilidade dos neurônios que causam descargas excessivas, gerando as convulsões (MOREIRA *et al.*, 2022). Durante a infância, as crises podem iniciar precocemente, originando a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut.

O canabidiol é uma substância com grande relevância atual na área farmacêutica por suas propriedades neuro moduladoras, atuando como anticonvulsivante, analgésico, relaxante muscular, anti-inflamatório e ansiolítico (CASTRO; OSHIRO, 2022). Estudos clínicos têm pesquisado e comprovado a utilização do canabidiol como um método de controle para casos de epilepsia que não respondem aos tratamentos convencionais. Na área pediátrica, esses estudos podem melhorar significativamente a qualidade de vida e promover o desenvolvimento neuropsicomotor adequado para crianças que sofrem com esse quadro clínico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A *Cannabis sativa* possui cerca de 500 substâncias, sendo destes mais de 100 compostos químicos os chamados canabinoides, que interagem com o sistema endocanabinoide do corpo humano, que regula diversas funções fisiológicas do corpo. Dentre os canabinoides, o mais estudado no tratamento de epilepsias infantis é o canabidiol (CBD), que apresenta receptores específicos para a proteína canabinoide G, que são chamados de CB1 e CB2 (LATTANZI *et al.* 2018). O CBD possui efeitos ansiolíticos e antipsicóticos, pois os receptores CB2 são exclusivos do sistema nervoso periférico e de células do sistema imune, explicando o efeito anti-inflamatório do Canabidiol bem como à regulação do humor e da cognição (BRUCKI *et al.*, 2015).

O tratamento convencional da epilepsia é feito com medicação antiepiléptica,

impedindo a geração de crises convulsivas, sendo os principais: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. A maioria dos pacientes tem sucesso com o tratamento medicamentoso. Contudo, $\frac{1}{3}$ dos pacientes continuam a ter crises mesmo com os tratamentos de primeira, segunda ou terceira linha, chamada de epilepsia fármaco resistente (PEREIRA; FERREIRA; MIMURA, 2023). Logo, vias alternativas de controle das crises epiléticas vêm sendo mais procuradas por pacientes, tornando necessário a amplificação de pesquisas clínicas nesta área.

2.1 Uso do Canabidiol na Síndrome de Lennox Gastaut e na Síndrome de Dravet

A Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) é uma encefalopatia rara da infância que causa um quadro epilético severo. A SLG afeta 2 crianças em 100 mil a cada ano em todo o mundo e sua ocorrência é notada nos primeiros anos de vida (HUSSAIN *et al.*, 2015). A síndrome de Dravet (SD) é caracterizada por crises epiléticas clônicas, disfunções cognitivas e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças (NABBOUT *et al.*, 2023). Os medicamentos anticonvulsionantes mais comuns utilizados nessas síndromes são os diazepínicos, porém, as abordagens convencionais não respondem satisfatoriamente na contenção das crises epiléticas.

O CBD tem sido usado como alternativa no tratamento de convulsões em pacientes com essa forma de epilepsia grave e que não respondem à fármacos comuns, tendo em vista a qualidade de vida das crianças acometidas pela síndrome. A partir da investigação da eficácia e da segurança dos ativos antiepiléticos da *Cannabis sativa*, verificou-se que o CBD possui ação terapêutica satisfatória, além de apresentar poucos efeitos adversos.

3 METODOLOGIA

O intuito dessa revisão integrativa da literatura foi elucidar a utilização da

substância do canabidiol em crianças que apresentam síndrome epilética seguindo a pergunta norteadora “Como o uso de canabidiol pode servir como potencial terapêutico para crianças epiléticas?”

Foram considerados elegíveis os estudos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: estudos observacionais, revisões integrativas e sistemáticas nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. Estudos realizados sobre o uso do canabidiol em outras doenças ou como tratamento de epilepsias exclusivamente em adultos serviram como critério de exclusão. A revisão foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect (Elsevier) entre julho e agosto de 2023. A pesquisa compreendeu artigos publicados entre 2015 e 2023. Os descritores a serem utilizados foram “canabidiol” AND “epilepsia” AND “infância”.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um estudo duplo-cego realizado em 30 clínicas dos Estados Unidos, utilizou 255 pacientes, em idades de 2 a 55 anos, com síndrome de Lennox Gastaut, os quais no período de estudo tinham crises epiléticas frequente. Foram divididos em grupo controle, que recebeu placebo e outro que recebeu uma dose de 20mg/kg ou 10mg/kg de canabidiol por 14 semanas. A redução percentual mediana da linha de base na frequência de convulsão 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 de placebo. Contudo, também apresentaram eventos adversos como hipersonia, diarreia e anorexia, sobretudo no grupo com dose de 20mg. Nas amostras pediátricas, houve uma redução significativa das crises epiléticas em comparação ao grupo placebo (DEVINSKY *et al.*, 2018).

Analogamente, Thiele *et al.* (2018) elegeu 171 pacientes com SLG, de 2 a 55 anos de idade, que não responderam ao tratamento com pelo menos dois medicamentos antiepiléticos para um estudo randomizado. Os pacientes foram divididos para receber CBD (20 mg/kg/dia) ou placebo, além da terapia padrão

durante 14 semanas. A redução percentual mediana na frequência mensal de crises convulsivas desde o início foi de 43,9% no grupo canabidiol e 21,8% no grupo placebo. Os eventos adversos foram relatados em 74 (86%) dos 86 pacientes no grupo canabidiol e 59 (69%) dos 85 pacientes no grupo placebo, sendo a maioria de gravidade leve ou moderada.

Em 2017, Devinsky *et al.* (2020) descrevem um estudo randomizado em 120 pacientes, com idades entre 2 e 18 anos com SD e convulsões resistentes a medicamentos. Os pacientes receberam CBD oral (20 mg/kg/dia) ou placebo, em conjunto com o antiepiléptico padrão, e foi comparada a mudança na frequência de crises convulsivas entre os grupos, durante 14 semanas. Já no grupo canabidiol, o desfecho primário da frequência de crises convulsivas apresentou uma alteração mediana de -38,9% em relação ao valor basal. No grupo placebo, a frequência média mensal de crises convulsivas representou uma alteração média de -13,3%.

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, Miller *et al.*, (2020) recrutaram 199 pacientes com SD, os quais receberam solução oral de canabidiol na dose de 10 ou 20 mg/kg no período de 14 semanas, que resultou na alteração da linha de base na frequência de crises convulsivas durante o período de tratamento em pelo menos 50%. A redução percentual mediana na frequência de crises convulsivas foi de 48,7% para o grupo de 10 mg de CBD, 45,7% para o grupo de 20 mg de CBD e 26,9% para o grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns foram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, piroxia e fadiga.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Dose	Resultados
Devinsky <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	225 pacientes (faixa etária de 2 a 55 anos) com SLG	CBD 10 ou 20 mg/kg/dia, durante 14 semanas	Redução percentual mediana na frequência de convulsões: 41,9% no CBD 20 mg/kg/dia e 17,2% no grupo placebo

Thiele <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	171 pacientes (faixa etária de 2 a 55 anos) com SLG que não responderam ao tratamento	CBD 20 mg/kg/dia, durante 14 semanas	Redução percentual mediana na frequência de convulsões: 43,9% no CBD e 21,8% no grupo placebo
Devinsky <i>et al.</i> (2018)	Estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	120 pacientes (faixa etária de 2 a 18 anos) com SD e convulsões resistentes a medicamentos	CBD 20 mg/kg/dia, durante 14 semanas	Alteração média de crises convulsivas: -38,9% em relação ao valor basal no CBD e -13,3% no grupo placebo
Miller <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	199 pacientes (faixa etária de 2 a 18 anos) com SD e pelo menos 4 crises convulsivas durante 4 semanas	CBD 10 ou 20 mg/kg/dia, durante 14 semanas	Redução na frequência de crises convulsivas: 45,7% no CBD 20 mg/kg/dia e 26,9% no grupo placebo

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos analisados, é possível inferir que o CBD possui um amplo potencial terapêutico no tratamento de epilepsia na infância, tendo em vista que o seu uso medicamentoso evidenciou melhoria na estabilidade do quadro clínico dos pacientes e redução significativa da frequência e intensidade das crises convulsivas. Embora a incidência de efeitos colaterais relatados nos estudos seja alta, o CBD demonstra um perfil de tolerância e segurança favorável, devido à prevalência de efeitos adversos leves/moderados e transitórios ao medicamento. Por outro lado, apesar dos benefícios encontrados nos estudos relatados e do crescente interesse da comunidade científica pela *Cannabis sativa*, faz-se necessário uma análise mais minuciosa do composto, a fim de que seja comprovada clinicamente a eficácia do CBD a longo prazo.

REFERÊNCIAS

BRUCKI, S. *et al.* Canabinoides e seu uso em neurologia. **Arquivos de NeuroPsiquiatria**, São Paulo, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/cBJ9YQppCC54HwNtJQJrbMg/?lang=en>. Acesso em: 24 ago. 2023

CASTRO, L. OSHIRO, C. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/Hw3WJKNhvbxdCqxc9tNDNd/?lang=en>. Acesso em 24 ago. 2023.

DEVINSKY, O. *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 378, p. 1888-1897, 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714631>. Acesso em: 3 de abril de 2020.

HUSSAIN, R. *et al.* Perceived efficacy of cannabidiol-enriched *cannabis* extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and lennox–gastaut syndrome, epilepsy & behavior. **Sciencedirect**, Los Angeles, v. 47, p. 138141, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505015001572>. Acesso em: 14 ago. 2023.

LIBERALESSO, P. Síndromes epilépticas na infância: uma abordagem prática. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 8, 2018. Disponível em: <https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/343/sindromes%20epilepticas%20na%20infancia-%20uma%20abordagem%20pratica>. Acesso em: 21 ago. 2023

PEREIRA, C.; FERREIRA, L.; MIMURA, P.; Canabinoides no tratamento do autismo e epilepsia infantil. **SciELO**, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Xm4S6D9xV5LqYggqBR5Ndtb/?lang=pt#>. Acesso em: 14 ago. 2023.

LATTANZI, S. *et al.* Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **[s.n.]**, [s.l.], 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390221/>. Acesso em: 24 ago. 2023.

MILLER, I. *et al.* Trial of Canabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611618?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov>.
Acesso em: 24 ago. 2023.

MOREIRA, G. *et al.* Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/9XNpztvV8xc7vSXL5x9hCGq/?lang=en>. Acesso em: 24 ago. 2023.

NABBOUT, R. *et al.* Retrospective chart review study of use of cannabidiol (CBD) independent of concomitant clobazam use in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. **The official journal of epilepsy**, [s./l.], 2023.

THIELE, E. A. *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with LennoxGastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, 2018. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)301363/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)301363/fulltext)>. Acesso em: 24 ago. 2023.