

UTILIZAÇÃO DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Douglas Miranda da Silva¹

Renata França Cassimiro Belo²

RESUMO

A *Cannabis sativa* é muito utilizada desde os tempos antigos, como medicamento para tratamento de dores crônicas, fibromialgia, e outras enfermidades graves como câncer e também epilepsia. Muitos pacientes têm buscado a utilização da maconha como forma de tratamento da epilepsia, pois os medicamentos existentes já não são tão eficazes. O que levanta a seguinte questão: Qual a eficácia da *Cannabis sativa* no tratamento de crises convulsivas causadas pela epilepsia? Com o intuito de responder a essa questão, o presente trabalho teve como objetivo geral a realização de uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2016 a 2020, nas bases de dados da BVS, MEDLINE, LILACS, PubMed e no Google Acadêmico. Foram coletados 54 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade, porém, após leitura e análise dos títulos, resumos e remoção dos estudos duplicados, apenas 10 foram selecionados. Dentre os artigos selecionados, a maioria era composta por revisão da literatura, seguida por estudos clínicos. O número de pacientes observados variou de um, em um relato de caso, a 214 pacientes. O tempo mínimo de realização dos estudos foi de 7 semanas. Dois ensaios clínicos não relataram reações adversas com o uso da cannabis no tratamento da epilepsia. Entretanto, vários estudos apontaram a necessidade de realização de mais ensaios clínicos duplo-cego randomizados com um número maior de participantes. Embora os dados obtidos tenham se mostrados promissores na utilização da *Cannabis* para as crises epilépticas, são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia e segurança.

Descritores: *Cannabis*. Maconha medicinal. Convulsões. Epilepsias parciais. Epilepsia.

ABSTRACT

Cannabis sativa has been widely used since ancient times, as a medicine to treat chronic pain, fibromyalgia, and other serious illnesses such as cancer and epilepsy. Many patients have sought the use of marijuana as a treatment for epilepsy, as existing drugs are no longer as effective. Which raises the following question: How effective is *Cannabis sativa* in the treatment of seizures caused by epilepsy? In order to answer this question, the present study had the general objective of conducting a systematic review of articles published between 2016 and 2020, in the VHL, MEDLINE, LILACS, PubMed and Google Scholar databases. 54 studies were collected that met the eligibility criteria, however, after reading and analyzing the titles, abstracts and removal of duplicate studies, only 10 were selected. Among the selected articles, most consisted of a literature review, followed by clinical studies. The number of patients observed ranged from one, in a case report, to 214 patients. The minimum time for conducting the studies was 7 weeks. Two clinical trials have reported no adverse reactions with the use of *Cannabis* in the treatment of epilepsy. However, several studies have pointed to the need for more randomized double-blind clinical trials with a larger number of participants. Although the data obtained have shown promise in the use of *Cannabis* for seizures, further studies are needed to prove its efficacy and safety.

Descriptors: *Cannabis*. Medical marijuana. Convulsions. Partial epilepsies. Epilepsy.

¹ Graduando em Farmácia pela Faculdade Ciências da Vida (FCV).

² Renata França Cassimiro Belo Doutora em Ciência de Alimentos (UFMG), Mestre em Ciência de Alimentos (UFMG), Farmacêutica-Bioquímica de Alimentos (UFMG). E-mail: renatafc1@gmail.com.

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta da família *Cannabaceae*, muito utilizada desde os tempos antigos como medicamento, como alimento e fonte de fibras. Estudos revelam que a *Cannabis* é original da Ásia Central e cultivada inicialmente na China cerca de 2.700 a.C., e recentemente muito se tem estudado sobre a sua finalidade terapêutica principalmente no tratamento e manejo de doenças crônicas (PERUCCA, 2017). Além da *Cannabis sativa*, existem outras duas espécies mais estudadas que são a *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*, que são diferenciadas principalmente pela quantidade de princípio ativo presente, a morfologia das suas folhas e caules e o local de crescimento, uma vez que o clima exerce influência nesse aspecto (MATOS, *et al.*, 2017).

No Brasil, ela é popularmente conhecida como maconha e tem sido muito utilizada de forma recreativa por ser de fácil acesso e barata, graças aos seus efeitos psicotrópicos, ficando atrás do álcool e do cigarro em termos de uso, sendo assim, considerada a droga ilícita mais vendida em todo o mundo, por isso, muitas vezes, teve o seu uso recriminado e seus efeitos medicinais pouco explorados (GUILDA, *et al.*, 2019). Embora a maconha seja estigmatizada pelo seu uso ilícito, com o aumento das doenças e os tratamentos sendo cada vez mais ineficazes, nas últimas décadas, novos estudos vem sendo realizados para investigar o seu uso terapêutico (LESSA, CAVALCANTI, & FIGUIREDO, 2016).

Em alguns países e também no Brasil, o cultivo da *Cannabis sativa* para uso medicinal é permitido conforme a Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2016, artigo 2º, parágrafo único. Com a retirada do canabidiol (CBD) da lista de substâncias proibidas, e inclusão do mesmo na lista de controlados C1 da Portaria/SVS nº 344, de 12 de maio de 1998, a ANVISA recentemente autorizou que sejam importados os medicamentos que possuem componentes que são originais da *Cannabis sativa* (PENHA, *et al.*, 2019).

Na resina da *Cannabis sativa* foram encontrados mais de 100 compostos, aproximadamente 60 deles são compostos canabinoides (MATOS, *et al.*, 2017). Os principais são canabidiol (CBD) e o $\Delta(9)$ - tetra-hidrocanabinol (THC) que se mostraram muito eficientes em crises convulsivas, sendo o CBD a droga de primeira

escolha por não apresentar ações psicoativas e ter efeitos anticonvulsivantes mais definidos (PERUCCA, 2017).

O sistema endocanabinoide apresenta funções reguladoras importantes nos sistemas imunológico e no Sistema Nervoso Central (SNC), tornando-o, assim, um potencial alvo terapêutico para diversos distúrbios, como por exemplo: inflamações, náuseas e vômito, espasticidade, glaucoma, câncer, doenças cardiovasculares e epilepsia (CARVALHO *et al.*, 2017). A maconha, por sua vez, tem se mostrado muito eficiente no tratamento da epilepsia, pois nos estudos do canabidiol o potencial anticonvulsivante tem se mostrado muito promissor, além de já ter um efeito antiepilético já reconhecido (SANTOS, SCHERF, & MENDES, 2019)

Uma das doenças que mais afetam jovens em todo o mundo é a epilepsia. Sua patogenia é descrita por episódios recorrentes e espontâneos, breves ou prolongados de atividade neuronal em excesso, graças a um estado de hiperexcitabilidade neuronal e hipersincronia, isso faz com que haja alterações nas descargas dos neurônios. As crises geradas por essas alterações apresentam-se de duas maneiras, quando afetam apenas um dos hemisférios cerebrais denomina-se crises parciais ou focais, afetando ambos os hemisférios passam a ser denominadas crises generalizadas. Essas manifestações podem acontecer de formas diferentes, dependendo do comprometimento de cada hemisfério afetado e da consciência do indivíduo (CARVALHO, *et al.*, 2017).

O presente trabalho traz como tema uso medicinal da *Cannabis sativa* para o tratamento de convulsões causados por epilepsia. Levando-se em conta de que a epilepsia é uma doença neurológica que atinge de crianças a idosos em todo o mundo, e mesmo com uma gama de medicamentos existente, a busca por novas alternativas se faz necessária. Isso levanta a hipótese: Qual é a eficácia da *Cannabis sativa* no tratamento de crises convulsivas causados pela epilepsia? Para responder essa questão foi formulada a hipótese de que a *Cannabis sativa* e seus compostos apresentam eficácia igual ou superior a outros anticonvulsivantes no tratamento da epilepsia e podem ser utilizados como alternativa terapêutica no manejo das crises com relativa segurança.

O objetivo geral deste estudo é realizar uma revisão sistemática de artigos publicados entre os anos de 2016 a 2020 nas principais plataformas e bases de dados da área de saúde, tendo como tema o uso medicinal da *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia e como objetivos específicos: coletar e analisar dados sobre a eficácia da

Cannabis sativa frente à terapia anticonvulsivante tradicional, coletar e analisar informações sobre os efeitos adversos da utilização da cannabis e seus compostos em estudos clínicos e outras observações, e retratar o panorama atual da maconha medicinal no Brasil. O trabalho em questão se justifica principalmente pela importância do estudo e desenvolvimento de novas terapêuticas no tratamento e manejo das crises epiléticas, uma vez que os medicamentos existentes já não são tão eficazes, para isso é de suma importância a desmistificação de alguns conceitos que o uso recreativo causou à *Cannabis sativa*, vista por todos apenas como uma droga de uso ilícito, sendo que suas propriedades terapêuticas poderiam ser muito mais exploradas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide teve seu primeiro receptor identificado no ano de 1998, o receptor CB1, a sua principal distribuição tecidual está nos gânglios de base, hipocampo, cerebelo, córtex, nervos específicos e na medula espinhal. No ano de 1993, o receptor CB2 foi descoberto, o qual está mais presente no sistema imune (LESSA. CAVALCANTI, & FIFGUEIREDO, 2016). Os receptores CB1 estão mais expressos no Sistema Nervoso Central (SNC), enquanto os receptores CB2 estão mais expressos no Sistema Nervoso Periférico (SNP) em células do sistema imunológico, hematopoiéticos, sendo ambos receptores ligados a proteína G, realizando sete domínios transmembrânicos. A partir da cópia do receptor CB1, os estudos a fim de descobrir um ligante endógeno se fortaleceram significativamente. Os canabinoides foram divididos em três grupos, sendo eles: canabinoides endógenos, sintéticos e os fitocannabinoides. No ano de 1992, foi realizada a descoberta da primeira molécula considerada um endocanabinoide endógeno, a araquidonoil-etanolamida, uma etanolamida do ácido araquidônico denominado anandamida, considerada um agonista endógeno com uma maior seletividade para o receptor CB1 do que para o receptor CB2. Mais tarde, foi identificado o segundo endocanabinoide endógeno, o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), que possui o mesmo grau de seletividade para ambos os receptores canabinoides (LESSA. CAVALCANTI, & FIFGUEIREDO, 2016).

Os dois receptores CB1 e CB2 são acoplados a proteína G inibitória, dessa forma, quando se ativam promovem, assim, o bloqueio da enzima adenilatociclase,

reduzindo os níveis de AMP cíclico e, conseqüentemente, inibindo os canais de cálcio, para desfavorecer a exocitose de neurotransmissores. Os endocanabinoides não são originados nas terminações pré-sinápticas e nem mesmo armazenados em vesículas como os outros neurotransmissores. São produzidos no corpo e dendritos dos neurônios, em resposta ao influxo de cálcio mediado por GABA ou glutamato, que exerce a ativação das fosfolipases, as quais convertem os fosfolipídios em endocanabinoides (MATOS *et al.*, 2017).

A ativação dos receptores canabinóides promove a alteração de inúmeros neurotransmissores como a acetilcolina, GABA, dopamina, norepinefrina, glutamato, serotonina, entre outros em condições normais (MATOS *et al.*, 2017). Os endocanabinoides interferem na passagem de informações dos terminais pré e pós-sinápticos, atuando como mensageiros retrógrados, realizando uma posição contrária em relação aos outros neurotransmissores. O processo é finalizado com a captação dos endocanabinoides nos terminais pré-sinápticos, como representado na Figura 1 (MATOS *et al.*, 2017).

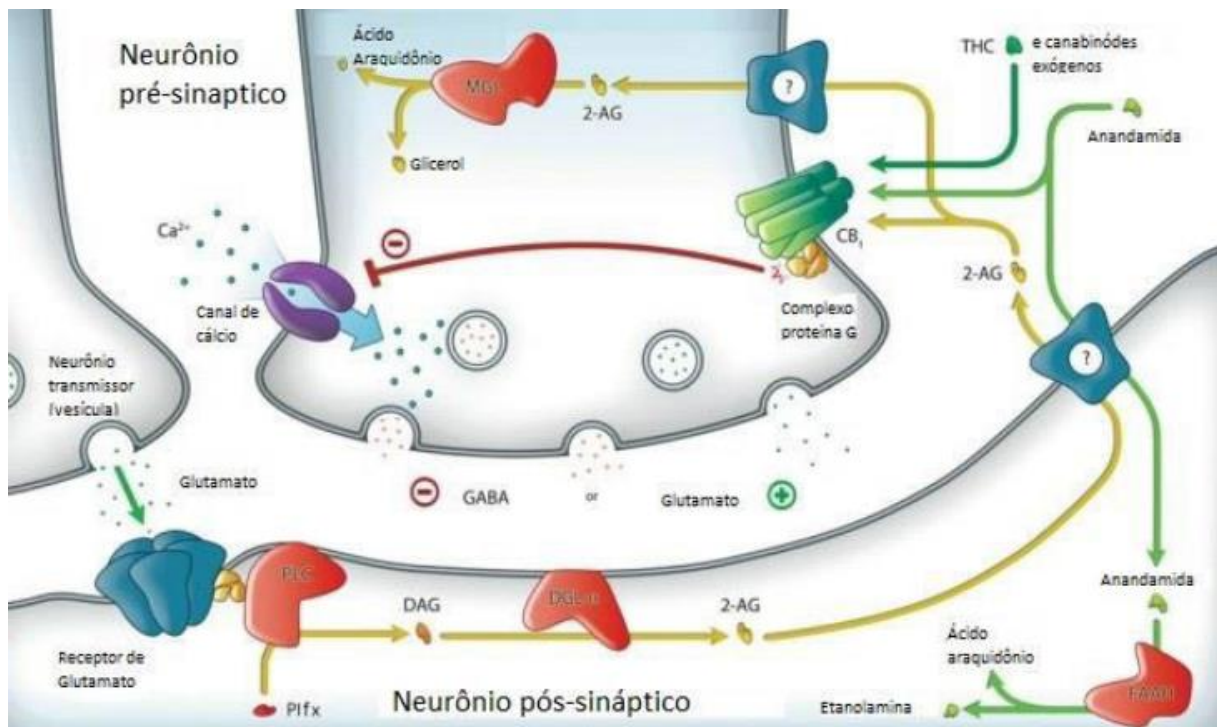


Figura 1 - Esquema representativo do sistema endocanabinoide.
Fonte: Matos *et al.* (2017)

2.2 ATUAL SITUAÇÃO DO USO MEDICINAL DA *Cannabis sativa* NO BRASIL

A utilização da maconha medicinal no Brasil vem sendo percurtida desde o ano de 2014, e teve um aumento relativo quando estudos realizados com o cannabidiol se mostraram eficientes no tratamento de crianças com epilepsia e outras doenças. Diante disso, diversos pacientes começaram a recorrer à Justiça pedindo autorização para que pudessem importar medicamentos com o princípio ativo da cannabis (JESUS *et al.*, 2017). Segundo a ANVISA, a *Cannabis sativa* foi classificada juntamente com as substâncias psicotrópicas por causa do Tetraidrocanabidiol (THC), responsável pelo efeito psicoativo da maconha. No ano de 2015, a ANVISA retirou o canabidiol (CBD) do grupo de substâncias proibidas e o colocou na lista das substâncias C1 da portaria 344/98, que relata sobre o controle e proibição de substâncias no país (JESUS *et al.*, 2017). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 17, de 06 de maio de 2015, a importação de produtos que tenham como base o canabidiol, pode ser feita por pessoas físicas, por intermédio de hospitais e pelo responsável legal do paciente, mediante o cumprimento de todas as exigências propostas pela RDC (PENHA, *et al.*, 2019). Segue abaixo no Quadro 1 alguns produtos que são disponíveis para importação.

Quadro 1 – Produtos à base de *Cannabis* liberados para importação no Brasil

PRODUTOS PARA IMPORTAÇÃO	
Nome do Produto	Nome da Empresa
Cibdex Hemp CBD Complex	Hemp Meds Px
Hemp Blend	Bluebird Botanicals
Real Scientific Oil (RSHO) CDB	Hemp Meds Px
CBDRX CBD Oil	CBDRX
Charlotte Web Hemp Extract	CW Botanicals
Endoca Hemp Oil	Endoca
Elixinol Hemp Oil CBD	Elixinol
EVR Hemp Oil CBD	EVR
Mary's Elite CBD Remedy Oil	Mary's Nutritionals
Purodiol CBD	Purodiol Limited UK

Fonte: Adaptada da RDC n°128, de 05 dez 2016.

3. METODOLOGIA

A presente pesquisa pode ser classificada quanto ao objetivo como descritiva, pois pretende descrever o fenômeno ou situação de estudo em detalhes (MARCONI & LAKATOS, 2003). Quanto aos meios é classificada como uma revisão sistemática, na qual os dados sobre o uso da *Cannabis sativa* no tratamento e manejo das crises epiléticas foi revisado em estudos publicados, e foram levantados dados a fim de responder o problema proposto ou hipótese levantada (ANDRADE, 2010). Em relação aos fins, é classificada como quali-quantitativa (MARCONI; LAKATOS, 2009).

A revisão sistemática foi realizada mediante estudos já concluídos e publicados em literatura científica. Consolidando os critérios de elegibilidade para inclusão dos trabalhos, foram utilizados como fonte de dados os estudos realizados entre 01 janeiro de 2016 à 04 de novembro de 2020, buscando estudos que continham: uma população de indivíduos que apresentam em seu histórico médico a epilepsia e crises causadas por ela, que utilizam ou já utilizaram em sua terapêutica medicamento a base da *Cannabis*, estudos que tenham comparações entre a terapêutica já existente e a terapêutica a base da *Cannabis* e estudos que tenham em seu conteúdo a eficácia no controle e manejo das crises convulsivas causadas pela epilepsia com medicamento a base da *Cannabis*. Para realização dessa busca foram utilizadas como fontes primárias a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS), PubMed e o Google Acadêmico como a fonte secundária. Para a realização dessa busca foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde: eficácia, resultado do tratamento, avaliação de eficácia-efetividade de intervenções, cannabis, maconha medicinal, convulsões, epilepsias parciais, epilepsia, síndromes epiléticas, uso terapêutico e tratamento farmacológico.

3.1 AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS

Os artigos selecionados foram somados e, logo após removidas as duplicatas, eles foram avaliados por uma dupla de revisores primeiramente pela leitura dos títulos e resumos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, logo em seguida, para a

confirmação da elegibilidade foi realizada a leitura de todos na íntegra, de forma independente, para que pudesse ser feita a extração de dados.

3.2 EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ARTIGOS

A extração de dados foi realizada com o auxílio da ferramenta *Microsoft Excel® 2013*, foram extraídos os seguintes dados: autor/ano, classificação do estudo, informações sobre os participantes, intervenção experimental, tempo de estudo, reações adversas, comparação com fármacos existentes e desfecho do estudo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS CONFORME CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Conforme fluxograma descrito na Figura 2, foram selecionadas 54 referências potencialmente relevantes durante as buscas nas bases de dados e plataformas, publicadas entre os anos de 2016 a 2020, das quais 15 estavam em duplicidade. Após a leitura dos títulos e resumos por ambos os revisores e a leitura completa dos textos dos artigos, apenas 10 entre as 54 referências foram, ao final, selecionadas. Os critérios de inclusão dos artigos para análise final foram a data de publicação, a utilização da *Cannabis* ou composto derivado para o tratamento da epilepsia, a verificação da eficácia da *Cannabis* frente à redução de crises convulsivas, a realização de estudos com humanos e o estudo não deveria receber a classificação de revisão sistemática.

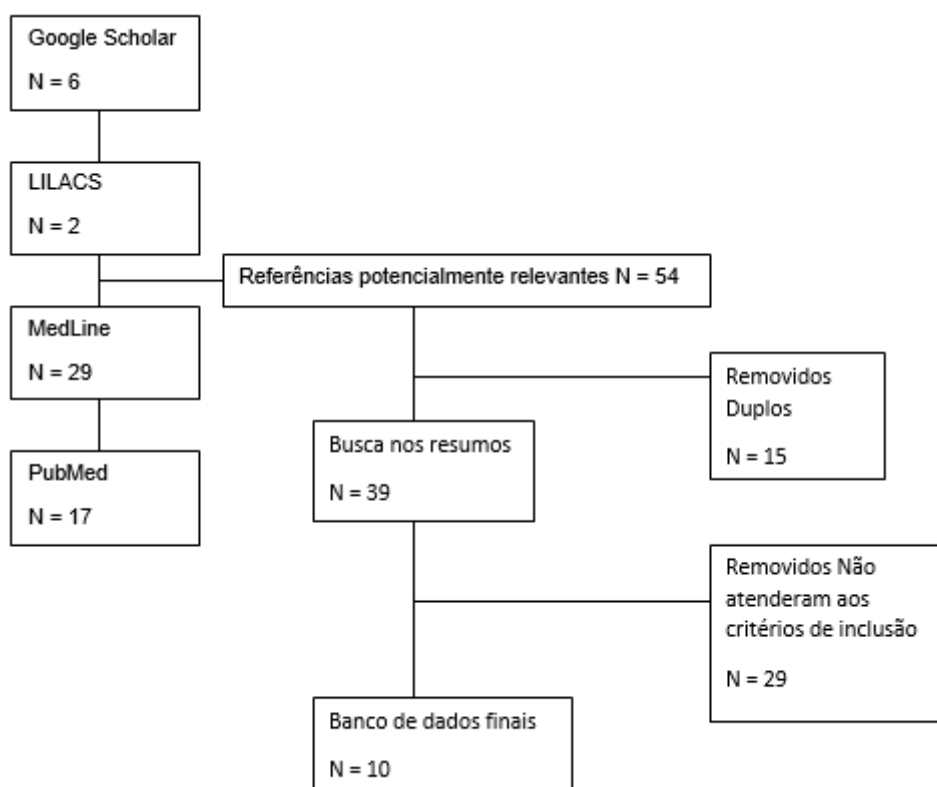


Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção de artigos para revisão sistemática
Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

4.2 EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

No Quadro 2 constam os dados principais que foram extraídos dos 10 estudos selecionados para análise. Foram listados o número e idade dos participantes, o tempo de realização do estudo, os efeitos adversos observados, a intervenção experimental e o uso de fármacos já existentes para o tratamento e manejo das crises convulsivas.

Quadro 2 – Dados extraídos dos estudos selecionados para revisão sistemática sobre a eficácia da cannabis no tratamento da epilepsia

Autor/ ano/país	Classificação do estudo	Informações sobre os participantes	Tempo de estudo *	Reações adversas	Intervenção experimental	Outros anticonvulsi- vantes	Desfecho do estudo
Devinsky <i>et al.</i> (2016) EUA	Ensaio clínico aberto	214 pacientes foram inscritos (com idades entre 1 e 30 anos), 162 (76%) pacientes incluídas na análise de segurança e tolerabilidade,	12 sem.	> 5% dos pacientes: sonolência, falta de apetite, diarreia, fadiga, convulsões. Efeitos graves:	CBD oral de 2–5 mg / kg, podendo chegar à dose máxima de 25 mg / kg ou 50 mg / kg por dia	Uso concomitante de clobazam, valproato	CBD pode reduzir a frequência das crises e pode ter um adequado perfil de segurança em crianças e adultos com epilepsia altamente resistente ao tratamento. Há dificuldades em se avaliar reações

		137 (64%) pacientes foram incluídos na análise de eficácia.		estado de mal epiléptico, diarreia, pneumonia e perda de peso (20 pacientes). Não houve interrupção do uso de CBD.			adversas advindas especificamente do uso do CBD.
Tzadokt <i>et al.</i> (2016) Israel	Estudo de coorte	74 pacientes (faixa etária de 1-18 anos)	3-12 meses de uso de CBD	Sonolência, fadiga, distúrbios gastrointestinais e irritabilidade. Houve interrupção do uso em 5 pacientes.	CBD oral (óleo) de 1-20 mg / kg / dia	Sete anticonvulsivantes usados eram ineficazes. Não foram informados quais.	Redução de mais de 25% na frequência das crises na maioria dos pacientes. O CBD mostrou-se promissor, mas precisa de mais ensaios clínicos para que seja comprovada a eficácia do CBD.
Matos <i>et al.</i> (2017) Brasil	Revisão de literatura	**Dados de dois estudos envolvendo 108 pacientes, predominantemente crianças e adultos jovens.	12 sem.	Sonolência, diarreia, fadiga, diminuição do apetite e aumento do apetite.	CBD (5 a 20 mg/kg/dia)	Ácido valproílico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, vigabatrina	CBD é capaz de reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes que são farmacorresistentes. São necessários estudos clínicos com maior número de pacientes.
Carvalho <i>et al.</i> (2017) Brasil	Revisão de literatura	**Dados de um estudo envolvendo 15 pacientes, sem informação sobre faixa etária.	8 sem.	Não foram relatadas reações adversas	200-300 mg/dia de CBD puro por via oral	Fenitoína, primidona, clonazepam, carbamazepina, trimetadiona e etosuximida)	Dos 15 pacientes, apenas um não obteve melhora clínica. Quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas e três tiveram redução na frequência das crises.
Hausman-Kedem <i>et al.</i> (2018) Israel	Estudo observacional	57 pacientes (idade 1-20 anos)	3 a 18 meses	Sonolência, náuseas, vômito e diarreia. Um paciente desenvolveu psicose. 10 pacientes interromperam o uso.	Extrato de óleo de Cannabis (razão CBD / THC de 20: 1) administrado por via sublingual 2-5 mg/kg/dia até dose máxima de 50 mg/kg/dia. 17 pacientes mudaram para cannabis inalatória.	Levetiracetam, clobazam, ácido valproílico, fenobarbital, topiramato, lamotrigina, oxcarbazepina, sulthiame, clonazepam, perampanel, primidona, carbamazepina, felbamato e zonisamida	Redução inferior a 50% na frequência das crises na maioria dos pacientes. Adição de extrato de cannabis enriquecido com CBD ao regime de tratamento de pacientes com epilepsia refratária pode resultar em uma redução significativa na frequência de convulsões.

Reithmeier <i>et al.</i> (2018) Canadá	Ensaio clínico aberto de fase 1 (delineamento)	28 crianças com idade 1 a 10 anos	7 sem.	Não informadas	CanniMed, 1:20 com 1 mg / mL de Δ^9 -THC e 20 mg /mL de CBD (10-12 mg/kg/dia).	O artigo citou apenas que os participantes faziam o uso de outras terapias	O delineamento do estudo de fase 1 mostra-se eficiente em relação à análise de dados por eletroencefalografia para avaliação da utilização do CBD enriquecido para o tratamento das crises.
Sanmartin e Detyniecki (2018) EUA	Revisão de literatura	**Dados de um ensaio clínico duplo-cego randomizado de 171 pacientes, sem faixa etária declarada.	14 sem.	Não informados, apenas que a gravidade foi menor do que outros estudos.	CBD purificado, dose não informada.	O artigo citou apenas que os participantes faziam o uso de outras terapêuticas	Em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut fármaco-resistentes, há melhora estatística e clínica na Frequência de crises quando o CBD foi adicionado a outros regimes de drogas antiepilépticas. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a segurança a longo prazo e eficácia.
Hsu <i>et al.</i> (2019) Austrália	Relato de caso	Paciente mulher 32 anos diagnosticada com oligodendroglioma	12 meses	Fadiga leve	750 mg (12 mg / kg) duas vezes ao dia de CBD	Valproato de sódio 1,5 mg duas vezes ao dia, zonisamida 25 mg duas vezes ao dia, perampanel 2 mg uma vez ao dia e levetiracetam 1,5 g duas vezes por dia. Dexametasona 4-8 mg por dia	Provável atividade antiepiléptica do CBD foi mostrada neste caso, quando usado em combinação com antiepilépticos convencionais.
Alves (2020) Brasil	Revisão integrativa de literatura	**Dados de 13 artigos selecionados.	Dose única até 12 sem.	Concentrações elevadas de aminotransferase no fígado, náusea persistente, maioria dos estudos não relatou efeitos.	CBD uso oral, e associação do CBD + THC (doses variadas)	Não há informação.	CBD constitui recurso terapêutico para o tratamento dos transtornos de ansiedade, epilepsia, depressão. Dados de tolerância, dependência e toxicidade pouco relatados.
Garcia <i>et al.</i> (2020) Brasil	Revisão integrativa de literatura com relato de caso	1 único Criança, sexo feminino, histórico de epilepsia mioclônica	7 meses	Sonolência	Pasta contendo canabidiol para administração via oral, 7mm e terminou com 3 cm de pasta por dia	Levetiracetam e vigabatrina.	Uso do CBD no tratamento da epilepsia mostra avanços, entretanto são necessários ensaios clínicos adequadamente controlados em longo prazo e com número de participantes mais satisfatório.

*sem. = semanas; **informações coletadas excluindo-se os estudos previamente categorizados no quadro ou que não atendia aos critérios de inclusão.

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

De acordo com a classificação do estudo, foram analisados um estudo de coorte, um ensaio clínico aberto, um estudo observacional, um relato de caso, um

estudo clínico em fase 1 e, em sua maioria (cinco), revisões da literatura. Vários trabalhos relataram, em seu desfecho, a necessidade da realização de mais ensaios clínicos duplo-cego randomizados (Quadro 2). Tais ensaios são de suma importância para avaliação de novas drogas, pois com esses estudos pode-se avaliar de forma controlada os efeitos de novas substâncias, observando a sua eficácia e a sua segurança quando administradas. Eles utilizam um grupo controle juntamente com a substância que se deseja estudar, esse grupo controle recebe um placebo, os dados de quem recebeu o placebo ou o princípio ativo não é revelado aos participantes isso evita interferências nos resultados do experimento e traz uma confiabilidade maior nos resultados (TESSLER, 2008). Para a elaboração desses estudos deve se avaliar o tamanho da população a ser estudada para que se tenha dados significativos, se há dúvidas relacionadas ao efeito de medicamentos mediante a exposição, se eles podem ser associados a outros medicamentos já existentes (OLIVEIRA; VELARDE; MOREIRA, 2015).

Os 10 artigos analisados totalizaram 669 pacientes estudados, cada estudo com uma população distinta, conforme o Quadro 2. Alguns dos estudos avaliados apresentaram uma quantidade relativamente baixa de participantes, faz se necessária a realização de estudos com uma quantidade maior de pacientes para que os dados clínicos obtidos sejam comparados e discutidos, apresentando resultados significativos, mas que também não sejam grande demais, para que dados importantes não seja ignorados (OLIVEIRA; VELARDE; MOREIRA, 2015).

As idades dos participantes variaram de crianças a adultos (1 a 32 anos), entretanto em algumas revisões de literatura (Quadro 2) não foram informadas as idades, apenas que o predomínio de participantes eram crianças. A maior frequência de estudos realizados em crianças justifica-se pelo fato de que a epilepsia é um distúrbio neurológico relativamente frequente em crianças, estimando-se que dentre 70 milhões de pessoas que sofrem com essa enfermidade, mais da metade estão em idade pediátrica (MÁLAGA *et al.*, 2019).

Alguns pacientes apresentaram efeitos adversos leves como: sonolência, diminuição do apetite, aumento do apetite, náuseas e fadiga leve, outros já apresentaram sintomas mais graves, como: vômito, diarreia, convulsão, distúrbios gastrointestinais, irritabilidade e até estado de mal epiléptico (Quadro 2). Embora essas reações sejam significativas ao tratamento, deve-se levar em consideração que em sua maioria os pacientes estavam realizando tratamentos com outros

medicamentos anticonvulsivantes, apenas em um estudo descrito pela revisão de Alves (2020), contendo 8 pacientes, esses relataram diarreia e náuseas sem estar utilizando nenhum outro medicamento. Já os estudos de Reithmeier *et al.* (2018) e Sanmartin e Detyniecki (2018) não houve informação sobre os anticonvulsivantes utilizados pelos participantes, os estudos apenas citaram que os participantes faziam o uso de outras terapias. No estudo de Devinsky *et al.* (2016), o estado de mal epilético poderia ser atribuído às flutuações nas condições clínicas dos pacientes.

Após analisar os resultados dos pacientes, percebe-se que o CBD se mostrou promissor na melhora das crises, quando se considera que todos os estudos obtiveram uma resposta positiva em relação ao manejo das crises convulsivas no tratamento da epilepsia (Quadro 2). Muitos pais e familiares buscam o CBD como forma alternativa de tratamento para a epilepsia, uma vez que o arsenal de medicamento antiepiléticos já não é tão eficaz, sendo necessária a realização de associação de mais de um medicamento anticonvulsivante para o tratamento, ocasionado muitas vezes efeitos adversos e interações medicamentosas (MATOS *et al.*, 2017). Estudos realizados com a *Cannabis sativa*, mais especificamente com o composto CBD, mostraram-se promissores no tratamento de crises convulsivas de pacientes epiléticos. O presente trabalho avaliou esses estudos, realizando uma revisão sistemática seguindo os critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão. Dos trabalhos selecionados foi possível observar os diferentes estudos realizados, que abrangeram um público que varia de crianças a adultos, bem como as diversas formas existentes utilizadas e o tempo de tratamento e, também, reações adversas. Embora eles tenham apresentado um resultado promissor e positivo nos desfechos clínicos do uso do CBD na epilepsia, ainda são poucas as evidências para que se possa atestar a eficácia e a segurança dos medicamentos à base da *Cannabis sativa*.

5. CONCLUSÃO

No tratamento das crises epiléticas o canabidiol mostrou-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento da epilepsia a partir do estudo realizado, contudo, como são poucas as evidências que atestam a sua segurança e eficácia perante a sua utilização, faz-se necessário a realização de mais estudos, para que essa substância tenha o seu potencial terapêutico melhor explorado, afim de contribuir para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, que tem suas crises resistentes

aos medicamentos existentes. Entretanto, será um longo caminho a ser percorrido pois a maconha é muito discriminada por causa do seu uso recreativo, o que leva os pacientes a pensar que seu uso pode causar dependência, não sendo real pois o canabidiol não possui efeitos psicoativos e é administrado por profissionais capacitados e em doses controladas.

Este estudo limita-se aos critérios de elegibilidade determinados para a coleta de dados. As implicações desta pesquisa consistem em oferecer dados sobre o uso da cannabis como terapia para o manejo de crises convulsivas em epilepsia, as quais podem auxiliar estudantes e profissionais da área da saúde na coleta de informações. Como sugestão para futuros trabalhos destaca-se a busca por desfechos clínicos da utilização do óleo da cannabis, que pode ser uma alternativa mais economicamente acessível à população.

6. REFERÊNCIAS

- ALVES, Francisco Eduardo Ferreira. A UTILIZAÇÃO MEDICINAL DO CANABIDIOL COMO RECURSO TERAPÊUTICO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 2, p. 581-590, 2020.
- ANDRADE, M. M. (2010). *Introdução a Metodologia do Trabalho Científico: Elaboração de trabalhos de graduação*. (10 ed.). São Paulo: Atlas.
- ANVISA. (21 de janeiro de 2015). Acesso em 15 de maio de 2020, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/canabidiol-e-reclassificado-como-substancia-controlada/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR
- ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientação sobre importação do Canabidiol. Brasília (DF). Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol>>. Acesso em: 04 nov. 2020.
- BRASIL. (12 de Maio de 1988). PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998. *Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial*. Acesso em 15 de Maio de 2020, disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html
- BRASIL. (23 de ago de 2006). LEI Nº 11.343, DE 23 DE AGOSTO DE 2006. *Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas*. Acesso em 15 de Maio de 2020, disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm
- BRASIL. (02 de dez de 2016). RESOLUÇÃO - RDC Nº 128, DE 2 DE DEZEMBRO DE 2016. *Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Produtos à base de Canabidiol em associação com outros*

canabinóides, dentre eles oTHC, em conformidade com o capítulo I seçãoII da Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. Acesso em 19 de 05 de 2020, disponível em http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24641729/doi-2016-12-05-resolucao-rdc-n-128-de-2-de-dezembro-de-2016-24641566

- BASILIO, Pamela Valera; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. A IMPORTÂNCIA DO USO DO CANABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA. *Revista Saúde UniToledo*, v. 3, n. 2, 2019.
- CARVALHO, C. R., HOELLER, A. A., FRANCO, P. L., EIDT, I., & WALZ, R. (2017). *Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol*. doi:<https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J.,... Cilio, MR (2016). Canabidiol em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento: um ensaio clínico de intervenção aberta. *The Lancet Neurology*, 15 (3), 270-278. doi: 10.1016 / s1474-4422 (15) 00379-8
- GUILDA, J. G., NAVONE, C. C., PEREZ, M. D., GONZALEZ, A. C., RAMOS, P. M., & . (2019). Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar. *Revista Médica do Uruguai*. doi:<http://dx.doi.org/10.29193/rmu.35.4.5>
- Hausman-Kedem, M., Menascu, S., & Kramer, U. (2018). Eficácia da cannabis medicinal enriquecida com CBD para o tratamento da epilepsia refratária em crianças e adolescentes - Um estudo longitudinal observacional. *Brain and Development*, 40 (7), 544–551. doi: 10.1016 / j.braindev.2018.03.013
- HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. L. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. Porto Alegre: AMGH, 2015. 344 a 350p.
- Hsu, K., Whitham, E., & Kichenadasse, G. (2019). Papel potencial do canabidiol para o controle das crises em um paciente com glioma recorrente. *Journal of Clinical Neuroscience*. doi: 10.1016 / j.jocn.2019.11.024
- JESUS, A. J., FERNADES, L. R., ELIAS, P. S., & SOUZA, A. R. (2017). LEGALIZAÇÃO DA MACONHA PARA FINS MEDICINAIS. *Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas*.
- LESSA, M. A., CAVALCANTI, I. L., & FIGUEIREDO, N. V. (2016). Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Revista Dor*. doi:<https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>
- LESSA, M. A., CAVALCANTI, I. L., & FIGUIREDO, N. V. (2016). Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. *Revista Dor*. doi:<https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>
- MÁLAGA, I. et al. (2019) New anti-epileptic drugs in paediatrics. *Anales de Pediatría*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.09.005>
- MARCONI, M. A., & LAKATOS, E. M. (2003). *Fundamentos de metodologia científica* (5 ed.). São Paulo: Atlas S.A.
- MATOS, R., SPINOLA, L. A., BARBOZA, L., GARCIA, D., FRANÇA, T., & AFFONSO, R. (2017). O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 786-814. doi:<http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>
- NETO, J. G.; MARCHETTI, R. L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo, vol. 27, n.04, dez. 2005.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462005000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em 03 nov 2020.

- OLIVEIRA, MARCO AURÉLIO PINHO; PARENTE, Raphael Câmara Medeiros. Entendendo ensaios clínicos randomizados. **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, v. 3, n. 4, p. 176-180, 2010.
- PENHA, E. M., CARDOSO, D. D., COELHO, L. P., BUENO, A. M., , & . (2019). A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, 125-145. doi:[http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9\(1\)y2019125](http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9(1)y2019125)
- PERUCCA, E. (2017). Canabinóides no tratamento da epilepsia: enfim evidências duras? *Journal of Epilepsy Research*, 61-76. doi:<https://doi.org/10.14581/jer.17012>
- QUEIROZ, L. R. (2006). *Pesquisa quantitativa e pesquisa qualitativa: Perspectivas para o campo da etnomusicologia* (2 ed.).
- Reithmeier, D., Tang-Wai, R., Seifert, B., Lyon, AW, Alcorn, J., Acton, B.,... Huntsman, RJ (2018). O protocolo para o Canabidiol em crianças com encefalopatia epiléptica refratária (CARE-E) estudo: um estudo de escalonamento de dosagem de fase 1. *BMC Pediatrics*, 18 (1). doi: 10.1186 / s12887-018-1191-y
- Sanmartin, PE e Detyniecki, K. (2018). Canabidiol para epilepsia: uma nova esperança no horizonte? *Clinical Therapeutics*. doi: 10.1016 / j.clinthera.2018.07.020
- SANTOS, A. B., SCHERF, J. R., & MENDES, R. C. (2019). Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. *Acta Brasiliensis*, 30-34. doi:<http://dx.doi.org/10.22571/10.22571/2526-4338131>
- Tessler, L. (24 de junho de 2008). Fonte: Cultura científica: <http://ccientifica.blogspot.com/2008/06/o-estudo-duplo-cego.html> Acesso em: 06 nov.2020.
- TUNES, S. Marcas da Epilepsia. Pesquisa FAPESP. Ed. 265, São Paulo, mar. 2018. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/03/06/marcas-da-epilepsia/>> Acesso em: 03 nov.2020.
- TZADOK, Michal et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. **Seizure**, v. 35, p. 41-44, 2016.