



CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

CLEBITON DE JESUS DA CRUZ¹

FÁBIO CARVALHO SILVA²

GRAZIELE SÁ CHAGAS SANTOS³

IVANA CARVALHO SANTOS⁴

LÍVIA REIMÃO BORGES⁵

DARCTON S. DE AGUIAR⁶

RESUMO

Este estudo de revisão bibliográfica busca avaliar a eficácia do Canabidiol no tratamento da epilepsia, determinando suas vantagens em comparação aos medicamentos alopatas. Descobertas recentes sobre o sistema endocanabinoide e dos seus receptores CB1 e CB2 fez com que a *Cannabis sativa* fosse pauta de diversos estudos clínicos nos últimos anos, onde houve evidências dos seus efeitos benéficos no controle de convulsões, apresentando eficácia total ou parcial na maioria dos pacientes analisados. Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, com abordagem qualitativa, onde as informações e dados coletados para composição desta pesquisa provêm de artigos científicos, revistas e livros, tendo como base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, leis e Portarias e tem como principal objetivo avaliar o potencial terapêutico da Cannabis e sua utilização como nova opção de tratamento contra a epilepsia. No que tange aos resultados, estudos comprovaram que o Canabidiol tem grande potencial terapêutico no tratamento dessa doença, sendo uma alternativa favorável em pacientes com crises recorrentes. Contudo, apesar de ser considerado eficaz em grande parte dos casos, ainda se faz necessário estudos mais aprofundados visando diminuir possíveis reações adversas, possibilitando uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Palavras chaves: Epilepsia. Canabidiol. Anticonvulsivos. Cannabis sativa.

¹ Graduando em Fisioterapia do Centro Universitário UniFtc, Campus de Salvador.

E-mail: cclebiton@gmail.com

² Graduando em Educação Física do Centro Universitário UniFtc, Campus de Salvador.

E-mail: carvalho67.ba@gmail.com

³ Graduanda em Farmácia do Centro Universitário UniFtc, Campus de Salvador.

E-mail: grazisaccc38@gmail.com

⁴ Graduanda em Educação Física do Centro Universitário UniFtc, Campus de Salvador.

E-mail: vinhacarvalho@gmail.com

⁵ Graduanda em Farmácia do Centro Universitário UniFtc, Campus de Salvador.

E-mail: reimaoliviaborges@gmail.com

⁶ Docente do Centro universitário UniFtc, Campus de Salvador.

E-mail: darcton.aguiar@ftc.edu.br

ABSTRACT

Based on the interest of knowing the therapeutic property of Cannabidiol, the main nonpsychoactive component of Cannabis sativa, this literature review study seeks to evaluate the effectiveness of this cannabinoid in the treatment of epilepsy, determining its advantages in comparison to allopathic medicines. Recent discoveries about the endocannabinoid system and its CB1 and CB2 receptors have made Cannabis sativa the subject of several clinical studies in recent years, where there has been evidence of its beneficial effects in controlling seizures, showing total or partial effectiveness in the majority of patients. analyzed. This work consists of a bibliographical review of a descriptive nature, with a qualitative approach, where the information and data collected for the composition of this research come from scientific articles, magazines and books, using the Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, laws and Ordinances and its main objective is to evaluate the therapeutic potential of Cannabis and its use as a new treatment option against epilepsy. Regarding results, studies have proven that Cannabidiol has great therapeutic potential in the treatment of epilepsy, being a favorable alternative in patients with recurrent seizures. However, despite being considered effective in most cases, more in-depth studies are still needed to reduce possible adverse reactions, enabling a better quality of life for the patient.

Keywords: Epilepsy; Cannabidiol; Antiepileptics. Cannabis sativa.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é considerada a condição neurológica crônica mais comum e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), está presente em 2% da população brasileira e em aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Caracterizada por uma ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas, a epilepsia é uma doença que não tem cura e atualmente mais de 20 drogas com propriedades anticonvulsivantes estão disponíveis na indústria farmacêutica (Abou-Khalil BW, 2019). Contudo, todas elas têm efeitos colaterais significativos que impactam negativamente na vida do paciente e, muitas vezes, a eficácia não é a esperada, fazendo com que o paciente continue tendo crises mesmo durante o uso do medicamento.

Ainda com a extensa lista de medicamentos alopáticos, 20% a 30% dos pacientes continuam tendo crises convulsivas (Brodie MJ, 2012). Em razão desta resistência medicamentosa em diversos pacientes epiléticos, surge grande interesse da comunidade científica em buscar estratégias terapêuticas mais efetivas para tratar a doença e com menos efeitos adversos. Entre as alternativas encontra-se a *Cannabis sativa*, utilizada para fins medicinais há milhares de anos.

A expectativa em volta do Canabidiol (CBD) se dá pela sua boa tolerância no tratamento contra crises convulsivas e baixo índice de efeitos colaterais, onde ensaios clínicos com resultados positivos comprovaram que indivíduos apresentaram melhora no quadro de convulsões (GW Pharmaceuticals, 2023).

Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327 (Brasil, RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019), estabeleceu uma autorização sanitária para importação de produtos a base de Cannabis com finalidade medicinal, devendo possuir predominantemente o CBD, utilizado apenas por via oral ou nasal (não sendo permitida a importação da planta ou partes da planta Cannabis), com prescrição restrita apenas aos profissionais médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina e só pode ser vendido com retenção de receita.

Paralelo ao uso do CBD, a utilização de terapias complementares para o tratamento da epilepsia, como a prática de atividades físicas, também tem sido utilizada, mostrando efeitos positivos, como a diminuição da frequência das crises, agindo deste modo como efeito protetor (Scorza, 2007).

Diante do exposto, o presente estudo de revisão bibliográfica tem como objetivo geral identificar o efeito do Canabidiol em pacientes com epilepsia, avaliando sua segurança, possíveis efeitos adversos e os aspectos legais para aquisição.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se do desenvolvimento de uma pesquisa de natureza bibliográfica, com abordagem qualitativa acerca do Canabidiol no tratamento da epilepsia, utilizando artigos científicos e coletas de dados de estudos precursores com publicações indexadas nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), United States National Library of Medicine (PubMed) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine). Para busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores:

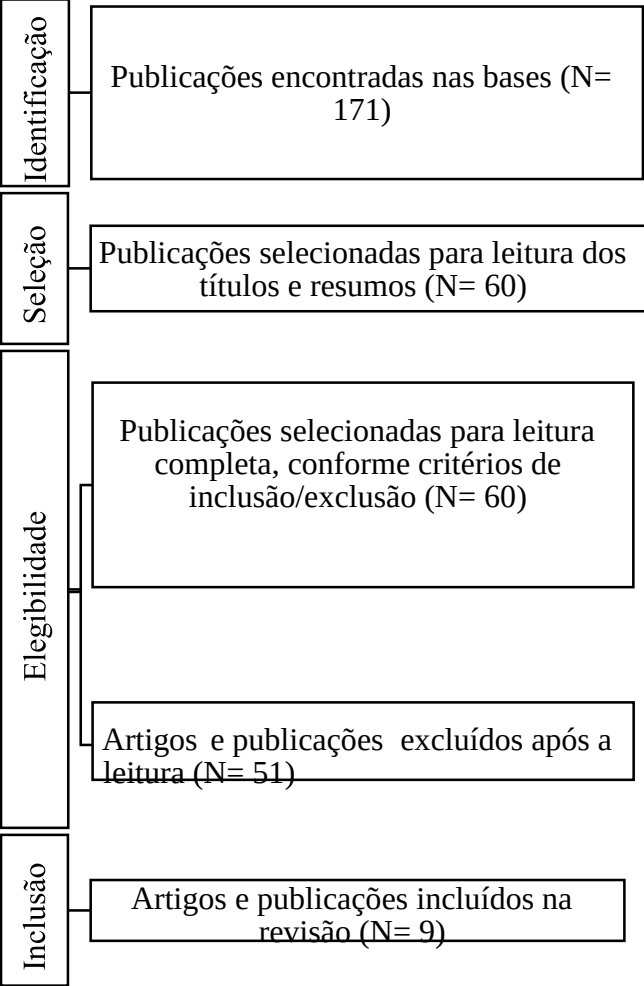
“Epilepsia”; “Canabidiol”, “Anticonvulsivos” e “Cannabis sativa”, traduzidas para o inglês. Em seguida, foi feita a leitura dos títulos e dos resumos. Após a seleção dos estudos, foi realizada a leitura na íntegra das bibliografias.

Foi utilizado como critério de inclusão, artigos publicados entre 2013 e 2023 (últimos 10 anos), tratar-se de estudos experimentais em humanos, pesquisas e coleta de dados de pacientes com epilepsia. Como critério de exclusão, foram desconsiderados artigos indisponíveis na íntegra e que não possuíam relação com o tema.

Por fim, foram localizadas 171 publicações com as palavra-chaves, sendo 60 publicações identificadas, 60 publicações selecionadas para leitura, 51 publicações excluídas e 9 publicações incluídas conforme critério de inclusão/exclusão (Fluoxograma 1).

Fluoxograma 1. Fluxograma do processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão de artigos pelo método PRISMA.

FONTE: Criação dos autores (produzido em 2023).



3. RESULTADOS

O pesquisador e professor Elisaldo Carlini conduziu as primeiras pesquisas acerca do efeito anticonvulsivante do CBD pela Escola Paulista de Medicina (Carlini, 2006). Esses estudos foram realizados com 15 pacientes que apresentavam pelo menos uma crise convulsiva generalizada (caracterizada por perda de consciência e contrações musculares involuntárias) por semana, mesmo em tratamento contínuo de anticonvulsivantes alopatas, como Fenitoína, Fenobarbital e/ou Carbamazepina. Esses pacientes foram divididos em dois grupos aleatoriamente e cada um recebeu por via oral 200-300 mg/dia de CBD ou placebo, em um período de 8 semanas. Exames clínicos como eletrocardiograma e eletroencefalograma foram realizados em intervalo de 15 dias e não foram detectados sinais de toxicidade ou efeitos colaterais graves. Quatro dos oito pacientes (50%) que receberam CBD permaneceram livres de crises convulsivas durante o período do experimento; três pacientes (37%) demonstraram melhora parcial em sua condição clínica, com redução da frequência das crises; e um paciente (13%) o CBD foi ineficaz. A condição clínica de sete pacientes que receberam placebo permaneceu inalterada, enquanto a condição de um paciente melhorou claramente.

Em um estudo realizado pelo pesquisador Devinsky (Devinsky, 2016), foram selecionados 162 pacientes em contínuo uso de anticonvulsivos. Eles receberam 2-5mg/kg/dia de CBD, via oral, durante 12 semanas. Após esse período, conclui-se que houve uma redução de 36,5% na frequência de crises. Contudo, houveram efeitos adversos, entre eles: 25% dos pacientes reportaram sonolência; 19% diminuição do apetite; 19% diarreia e 13% fadiga.

Tempos depois, em 2018, Devinsky realizou outro estudo por 24 semanas, incluindo 225 pacientes com epilepsia refratária grave. O CBD foi utilizado pelos pacientes que foram divididos em 3 grupos: 76 pacientes receberam uma dose de 20mg/kg/dia; 73 pacientes receberam uma dose de 10mg/kg/dia; e 76 pacientes receberam placebos. Observou-se uma redução de 41,9% na frequência de crises nos primeiros 28 dias de tratamento no grupo que recebeu 20 mg/kg/dia; 37,2% no grupo que recebeu 10mg/kg/dia; e 17,2% no grupo placebo. No final da análise do tratamento, que durou 4 semanas, concluiu-se que 7% dos pacientes do grupo CBD de 20 mg, 4% dos pacientes do grupo CBD 10 mg e 1% de paciente do grupo placebo ficaram livres de convulsões durante todo o período de tratamento. Foram relatados eventos adversos como diarreia, diminuição do apetite, sonolência e vômito (Devinsky, 2018).

Em 2018, Szaflarski (Szaflarski, 2018) realizou um estudo com 132 pacientes (60 adultos e 72 crianças) com epilepsia refratária. Inicialmente foi dado 5mg/kg/dia e a dose foi

aumentada de acordo com a tolerabilidade de cada organismo até 50mg/kg/dia. Ao final de 12 semanas, conclui-se que as convulsões diminuíram 63,6%, com efeitos adversos apresentados como diarreia, sonolência e vômito.

Em 2019, Mitelpunk (Mitelpunk, 2019) analisou um grupo de 16 crianças farmacorresistentes aos medicamentos convencionais. A dose do CBD foi aumentada aos poucos durante 2 semanas, até atingir 25 mg/kg/dia com limite de 450mg/dia. Então, a dose era mantida por 10 semanas. Onze crianças concluíram o tratamento e houve uma redução de 73,4% na frequência das crises. Os efeitos adversos mais relatados foram: sonolência (18,8%); insônia (25%) e inquietação (18,8%).

Em 2017, Gaston e colaboradores (Gaston, 2017) reuniu 53 pacientes epiléticos que começaram a receber Canabidiol em uma dose de 5 mg/kg/dia e houve o aumento gradativo até atingir 50 mg/kg/dia, durante um ano. Inicialmente, 28,3% dos participantes tinham mais de 50 convulsões por semana e após um ano utilizando CBD, apenas 13,2% mantiveram essa frequência. Os pacientes que tinham entre 14 a 50 convulsões/2 semanas, diminuíram de 30% para 24,5% no final do estudo. O grupo que apresentava 14 convulsões/2 semanas aumentou de 41,5% para 62,5% da amostra.

Em 2016, Evan Hess (Hess, 2016) analisou pacientes com epilepsia refratária durante um período de 3 meses de tratamento com CBD, e em 50% dos pacientes houve uma melhora de 48,8% na frequência das crises. Em pacientes que tomaram o anticonvulsivo Clobazam paralelo ao CBD, a melhora chegou a atingir 58,3% na frequência das crises. Nesse estudo também foram relatados melhorias cognitivas e comportamentais em 85,7% dos pacientes, além de melhorias em 66,7% dos casos com problemas comportamentais. Efeitos adversos foram relatados em 44,4% dos pacientes e os mais comuns foram sonolência e diarreia.

Em 2019, Thiele realizou um experimento a base de Canabidiol (Thiele, 2019) com 366 pacientes que não apresentavam resposta ao tratamento com anticonvulsivos alopáticos. Após 24 semanas de observação, 72% relataram melhora na frequência das crises, em uma dosagem de 100mg/mL. Esse estudo demonstrou que o tratamento complementar de longo prazo com CBD tinha um perfil de segurança aceitável e foi bem tolerado.

Com os resultados apresentados acima, podemos concluir que o CBD possui amplo potencial terapêutico no tratamento da epilepsia, revelando-se capaz de reduzir as crises em pacientes farmacorresistentes, evitando possíveis danos cerebrais. Contudo, como existem

efeitos adversos, se faz necessário contínuos estudos acerca do CBD no tratamento da epilepsia.

Quadro 01. Descrição metodológica dos estudos incluídos.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADO
Devinsky.O, Patel. A.D. Helen, 2018.	Efeito do Canabidiol nas convulsões na Síndrome de LennoxGastaut.	Investigar a eficácia do CBD em pacientes com síndrome de LennoxGastaut.	Estudo prospectivo/pe squisa em campo.	Eficácia de 41,9% em 28 dias de tratamento com doses de 10 mg/kg/dia até 20 mg/kg/dia em 225 pacientes com epilepsia grave.
Szaflarski, Jerzy P, 2018.	O Canabidiol: melhora da frequência e a gravidade das convulsões e redução dos eventos adversos.	Caracterizar as mudanças nos eventos adversos, gravidade e frequência das crises durante tratamento com CBD.	Estudo prospectivo/ pesquisa em campo.	Estudo com 132 pacientes, que durou 12 semanas, com doses de 5 a 50 mg/kg/dia observou-se que convulsões diminuíram 63,6%.
Mitelpunkt, Alexis, 2019.	A segurança, tolerabilidade e eficácia do PTL- 101.	Destacar a base farmacológica da terapia com cannabis, com	Estudo prospectivo/ pesquisa em campo.	Em 10 semanas, 16 crianças reduziram suas crises em 76,4%

		ênfase no tratamento da epilepsia.		com dosagem de 25 a 450 mg/kg/dia de CBD.
Gaston, 2017.	Resumo de dados científicos do principais canabinóides utilizados no tratamento da epilepsia.	Descrever aspectos relacionados ao tratamento da epilepsia com Canabidiol.	Revisão bibliográfica.	Demonstraram uma redução clinicamente significativa nas crises convulsivas mediante o tratamento com o CBD em uma dose de 50 mg/kg/dia.
Hess EJ, 2016.	Canabidiol para novo tratamento para epilepsia resistente a medicamentos.	Relacionar estudos recentes que indicam a utilização de novas terapias fazendo o uso da <i>Cannabis sativa</i> .	Estudo prospectivo/ pesquisa em campo.	O CBD é promissor para amenizar os sintomas e aumentar a qualidade de vida de indivíduos com epilepsia.
Thiele E, 2019.	Canabidiol em pacientes com Síndrome de LennoxGastaut.	Avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do CBD.	Análise de estudo aberto de extensão.	366 pacientes durante 24 semanas demonstraram melhora total e/ou parcial em 72% , com

				dosagem de 100 mg/kd/dia.
Vancini, 2010.	Respostas cardiorrespiratórias e eletroencefalográficas ao exercício físico agudo exaustivo em pessoas com epilepsia do lobo temporal.	Avaliar as respostas fisiológicas e eletroencefalográficas durante um teste de exercício com pessoas com epilepsia.	Estudo prospectivo/pesquisa em campo.	Através de teste ergométrico, conclui-se que não houve indução de crises durante atividade física.
Frucht, 2010.	Distribuição de precipitantes de convulsões entre síndromes epiléticas.	Identificar precipitantes que desencadeiam ou agravam crises convulsivas.	Pesquisa em campo com análise de estudos anteriores.	Dos 400 pacientes analisados, 62% identificam ao menos um precipitante que desencadeia ou agrava as crises, como privação de sono ou estresse.

Eriksen HR, 1994.	Exercício físico em mulheres com epilepsia refratária.	Analisar a frequência de crises convulsivas em mulheres com epilepsia	Pesquisa em campo.	A frequência de crises convulsivas foi significativamente reduzida durante o
		refratária durante a prática de atividades físicas.		período de estudo, que durou 15 semanas. iga.

4. DISCUSSÃO

A epilepsia é a doença neurológica mais comum em todo o mundo e é caracterizada pela presença de mais de duas crises convulsivas não provocadas, com intervalo de até 24 horas. Ocorre uma descarga anormal e excessiva dos neurônios no cérebro, fazendo com que o paciente apresente contração involuntária da musculatura, provocando movimentos desordenados. Essa atividade descontinuada pode durar alguns minutos, provocando lesões, problemas psicossociais e até a morte, conhecida como SUDEP - Morte Súbita por Epilepsia (Doyle, 2020). Infecções, inflamações, genética e problemas traumáticos podem ser algumas das etiologias da epilepsia, sendo o diagnóstico e tratamento feitos de acordo com o caso de cada paciente (Doyle, 2020).

A epilepsia pode ser classificada em crises parciais e crises generalizadas. A primeira diz respeito as crises que afetam apenas uma área do córtex cerebral e podem ser divididas em crises parciais simples e complexas. Nas crises parciais simples não há perda da consciência e o indivíduo percebe sensações anormais no corpo, como distorção na visão. Na crise parcial complexa, há perda de consciência e atos tais como caminhar desorientado não são recordados pelo paciente. Por outro lado, as crises generalizadas são divididas em crises de ausência, onde há lapsos de perda de consciência por alguns segundos; e as crises tônico-clônicas, onde há perda de consciência, movimentos involuntários com enrijecimento dos músculos e contração do corpo (Basilio, 2019).

O método preferencial no tratamento da epilepsia é o medicamentoso e o uso de anticonvulsivantes é eficaz em 70% a 80% dos casos (Rang & Dale, 2016). São usados medicamentos para diminuir a excitação dos neurônios, bloqueando a função dos canais de sódio e cálcio e inibindo os receptores de glutamato, sendo os mais utilizados fenobarbital, carbamazepina, topiramato, fenitoína, clobazam e levetiracetam (Crippa, 2016).

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), essa doença pode ser resistente ao medicamento e o insucesso do tratamento com o anticonvulsivante pode ocasionar crises que afetam diretamente a qualidade de vida do paciente. Com isso, surgiu o interesse por parte da comunidade científica na descoberta de um novo tratamento para epilepsia que tivesse sua eficácia comprovada, iniciando inúmeros estudos em volta da *Cannabis sativa*.

A planta *Cannabis* pertence à família Cannabaceae, onde as espécies mais conhecidas são *Cannabis indica* e a *Cannabis sativa*, sendo diferenciadas principalmente pela quantidade de princípios ativos e forma de crescimento. São plantas dioicas e medem aproximadamente

um a cinco metros, possuindo caule ereto e fibras conhecidas como “cânhamo”. Suas flores contêm pelos que possuem resina nas plantas fêmeas, possuindo propriedade entorpecente. Essa resina, conhecida como “haxixe” contém cerca de 400 compostos químicos e só é produzida pela fêmea (Costa, 1975). O principal componente ativo encontrado na Cannabis é o Delta 9-tetraidrocanabinol (THC), encontrada nas flores e resinas das plantas fêmeas e é responsável por desencadear efeitos psicoativos com efeitos severos, uma vez que o THC é capaz de destruir tecidos do corpo que auxiliam na proteção contra doenças, causando alucinações, anormalidades no pensamento e transtornos de personalidade (Ligresti, 2006).

Consumido em países pelo mundo há milhares de séculos, a *Cannabis* era comercializado em países da Europa para tratamento de desordens mentais, utilizados como hipnóticos e sedativos. Na Índia, há registro da planta desde 1000 a.C., utilizada principalmente como ansiolítico; e na China esse histórico data 2700 a.C. com fim terapêutico para ansiedade e alívio da dor (Matos, 2017).

No Brasil, seu uso medicinal começou no século XVIII, quando foram criados os “Cigarros Índios”, usados no tratamento de insônia. Porém, pesquisadores mostraram que os efeitos ainda não tinham sido esclarecidos e altas doses podiam ser tóxicas (Dias, 2021). O abuso no consumo da Cannabis tem crescido significativamente durante os últimos anos, principalmente entre adolescentes, sendo vencida somente pelo consumo do álcool e do cigarro, fato que faz com que ela seja a droga ilícita mais utilizada no mundo e, em doses altas, pode provocar alucinação, paranóia e até estado de pânico, dependendo do organismo do usuário (Gonçalves, 2016).

Em 1964, houve a descoberta do sistema endocanabinóide, trazendo uma nova visão sobre o esquema neuromodulador, pois pode propiciar novas opções de tratamentos em uma série de doenças neurológicas (Matos, 2017). O Sistema Endocanabinóide (SEC) é o sistema responsável pelo equilíbrio entre o Sistema Nervoso Simpático (sistema adrenérgico, tendo a noradrenalina como principal neurotransmissor) e o Sistema Nervoso Parassimpático (tendo como principal neurotransmissor a acetilcolina).

O SEC é responsável pela síntese e degradação dos endocanabinóides, tendo dois principais receptores: CB1 e CB2. O CB1 é encontrado no organismo no Sistema Nervoso Central, em áreas relacionadas à memória, emoção e aprendizagem e é responsável pelo efeito psicotrópico dos canabinóides (Matos, 2017). O CB2 é encontrado principalmente no sistema imunológico, em áreas como baço e medula óssea e sua ação está ligada a liberação de citocinas

que reduzem a inflamação e alguns tipos de dor (McPartland, 2001). A ação desse sistema se inicia quando esses receptores se acoplam à proteína G (proteína responsável pela transmissão de neurotransmissores), bloqueando a enzima adenilato ciclase, inibindo os canais de cálcio e ativando os canais de potássio, sendo o receptor CB1 responsável pelo bloqueio dos neurotransmissores excitatórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato, onde perturbações em suas liberações no organismo são ligadas diretamente às crises convulsivas (Gaston, 2017).

O principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa* é o CBD, tornando-se foco de estudos experimentais, revelando ação analgésica e imunossupressora no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, câncer, distúrbios de ansiedade, do sono e no tratamento da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer. O CBD é agonista nos receptores para serotonina (neurotransmissor responsável pela regulação do humor), explicando sua ação ansiolítica e antidepressiva (Zuardi, 2008).

O Canabidiol se liga as proteínas plasmáticas, sendo metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), particularmente CYP3A4 e CYP2C19 e glucuroniltransferases. Seu metabolismo segue a ordem da hidroxilação e oxidação em C-7, em sequência por hidroxilação adicional nos grupos pentil e propenil (Perucca, 2017). A meia-vida é de cerca de 6 horas, porém devido suas características lipofílicas, distribui-se pelos tecidos com liberação lenta, retardando sua meia-vida para 24 horas. A eliminação ocorre em duas fases de maneira semelhante ao THC pelas fezes e urina (Perucca, 2017).

Porém, é importante ressaltar que alguns efeitos adversos foram relatados durante pesquisas científicas, como úlceras na boca, boca seca, sedação e irritação na mucosa oral (Mitelpunkt, 2019). Nesse contexto na hora da administração é fundamental que seja realizada a posologia correta para não perder suas propriedades terapêuticas ou provocar efeito colateral grave.

Com a farmacoresistência de parte dos pacientes que possuem epilepsia, pesquisadores foram em busca de novas terapias com resultados mais promissores, descobrindo assim, o efeito benéfico do CBD sob as convulsões (Carlini, 2006).

Um caso veio a se tornar famoso pelo sucesso do Canabidiol em uma paciente portadora de Síndrome de Dravet (tipo de epilepsia grave e de difícil controle que afeta crianças nos primeiros meses de vida). A americana Charlotte Figi chegou a enfrentar 300 convulsões por semana e após começar o tratamento com o Canabidiol, foi observado que suas crises

melhoraram em 90% na primeira semana de utilização (Arzigmanoglou, 2020). Desde então, novas pesquisas vem sendo realizadas, como a de Pampalona (2018), onde 70% dos pacientes relataram diminuição das crises após serem submetidos ao tratamento pelo Canabidiol.

O CBD tem trazido resultados promissores no tratamento da epilepsia, contudo, ele não substitui medicamentos alopáticos e ainda não é indicado que seja utilizado sozinho e sim associado a outro medicamento antiepiléptico (Devinsky, 2016). Em contrapartida, não é recomendado doses altas do fitocanabinóide THC, pois sua ação é como agonista parcial dos endocanabinóides CB1 e CB2, podendo causar efeitos psicoativos e consequentes convulsões (Basilio, 2019).

Os principais efeitos adversos descritos na literatura científica em estudos com CBD são: sonolência, sedação, aumento ou redução do apetite, perda de peso, reações de hipersensibilidade na pele e alteração nos níveis de enzimas hepáticas (Mitelpunkt, 2019).

A dosagem deverá ser aplicada de acordo com cada caso, organismo, peso e idade do paciente e requer ajustes e observações durante o tratamento, pois seus efeitos são singulares de cada organismo.

Em 2021, a primeira indústria farmacêutica obteve autorização da ANVISA para comercializar o Canabidiol: a Prati-Donaduzzi, contendo três apresentações de dosagens: 20mg/mL, 50 mg/mL e 200 mg/mL.

No que diz respeito ao tratamento não farmacológico, ainda há um paradigma em volta dos pacientes com epilepsia em relação às atividades físicas, pois muitos ainda acreditam que essas atividades podem ser um fator indutor de crises (Howard GM, 2004). Essa ausência de atividade gera uma baixa aptidão física, sedentarismo (podendo levar aos pacientes ao risco de terem hipertensão, diabetes, doenças cardíacas e obesidade). Entretanto, um estudo com 20 pacientes portadores de epilepsia demonstrou, através de teste ergométrico, não houve indução de crises durante atividade física.

Além disso, a prática de exercícios físicos foi capaz de reduzir as descargas epileptiformes no Eletroencefalograma durante o esforço físico (Vancini RL, 2010). Outro estudo, dessa vez com 400 pacientes com epilepsia submetidos às atividades físicas, apenas 2 tiveram crises associadas aos exercícios. Estresse (30%), privação de sono (18%), sono (14%), febre ou doença (14%) e fadiga (13%) foram observados como possível fator indutor de crises por pelo menos 10% dos pacientes. Os efeitos menstruais foram classificados entre os

principais precipitantes entre mulheres com mais de 12 anos e foram especialmente notados por mulheres com epilepsia do lobo temporal (28%). (Frucht MM, 2000). Vale ressaltar que pacientes com epilepsia tem predisposição a desenvolverem depressão e a prática de atividades físicas, pode diminuir essa realidade, uma vez que melhora o humor e reduz o estresse e a ansiedade (Heise J, 2002).

Por fim, um terceiro estudo com 15 mulheres com epilepsia submetidas à atividade física durante 15 semanas, 2 vezes por semana, 60 minutos por dia, reduziu a frequência das crises durante o tempo de observação. Esse estudo demonstrou também uma diminuição nas dores musculares, distúrbios no sono, fadiga e colesterol plasmático (Eriksen HR, 1994).

Contudo, alguns cuidados especiais deverão ser levados em consideração pelos portadores de epilepsia como aqueles que envolvem risco de queda (paraquedas e alpinismo), natação, ciclismo, esqui aquático, entre outros.

Com isso, é legítimo os benefícios da prática de atividades físicas em pacientes com epilepsia, melhorando a aptidão física, muscular, cardiorrespiratória, diminuindo inclusive, a frequência das crises.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do presente estudo de revisão bibliográfica, é possível concluir que o Canabidiol possui amplo potencial terapêutico no tratamento da epilepsia, sendo reconhecido o seu efeito anticonvulsivo capaz de reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes epiléticos farmacorresistentes afetados diariamente pelos graves efeitos provenientes das convulsões, ao passo que os familiares dos mesmos buscam tratamento nos anticonvulsivantes disponíveis que, geralmente, mostram-se ineficazes em alguns casos.

Sendo o tratamento com Canabidiol autorizado pela ANVISA em 2019 em casos de epilepsia refratária, pesquisas em volta desse canabidinóide vem trazendo uma nova perspectiva de fármaco, porém, existem efeitos adversos no seu tratamento como sonolência, sedação, aumento ou redução do apetite, reações de hipersensibilidade na pele e alterações nos níveis de enzimas hepáticas. A comunidade científica comprovou também que a atividade física em geral não deve ser considerada um fator indutor de crises epiléticas.

Além da discussão sobre a influência dos exercícios físicos na frequência de crises, sabendo que a atividade física proporciona efeitos benéficos tanto físicos quanto psicológicos em pessoas com epilepsia, parece justificável encorajar as pessoas com epilepsia a participarem de um programa de exercício físico regular. Vale ressaltar que o médico neurologista deve sempre oferecer ao paciente as possibilidades existentes de tratamento e informá-los de uma forma precisa, coerente e baseada na literatura médica atualizada sobre a possibilidade ou não da prática de atividade física para cada caso.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil, RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação da Cannabis. Diário Oficial da União.

Abou - Khalil BW. Antiepileptic Drugs. 2019 April; v 25, n 2, p. 508-536.

Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Padrões de resposta ao tratamento de epilepsia recém diagnosticada. *Neurology*. 2012; 78: 1548-54.

GW Pharmaceuticals, 2023. Mechanism of Action The Cannabinoid Receptor System.

Carlini, E. A. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

Doyle, Alexander; Harvey, Jay. Cannabis and epilepsy. *Journal of Dual Diagnosis*, v. 16, n. 1, p. 75-82, 2020.

Rang & Dale: Farmacologia, 2016. Vol 8, p. 1275.

Crippa, José A. S, et al. Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. *Frontiers in Pharmacology*, v.7, p.1-6, 2016.

Basilio, P. V., & Ferreira, R. C. V. (2019). A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo, Araçatuba**, 3(2), 86-96.

Ligresti, A.; Moriello, A. S.; Starowicz, K.; Matias, I.; Pisanti, S.; De Petrocellis, L.; Laezza, C.; Portella, G.; Bifulco, M.; Di Marzo, V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006.

Matos, R. L. A., et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Rev. Virtual Química**. vol 9. n. 2, p. 786-814, 2017.

Dias, Luiza Lima, et al. Breve história da maconha no Brasil e suas relações com a moralidade na formação da República. *Aedos, Porto Alegre*, v. 13, n. 28, 2021.

Gonçalves, Valter Luiz da C, et al. Planejamento, Desenho, Avaliação Toxicológica e Docking Molecular de uma Nova Série de Inibidores da Enzima FAAH. **Revista da Jopic**, v.1, n.1, p.52-62, 2016.

Zuardi, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 2008, 30, 271.

Mitelpunkt, Alexis. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, na oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. **Revista Epilepsy & Behavior**. v.98, p.233-237, 2019.

McPartland, J. M.; Russo, E. B. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 2001.

Gaston, Tyler E, et al. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, v. 70, p. 313-318, 2017.

Arzimanoglou, Alexis, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. **Revista Epileptic Disord**, v.22, n.1, p.1-14, 2020.

Devinsky, Orrin, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurology*. v.15, n.3, p.270–278, 2016.

Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep*. 2004;3(1):15-9.

Vancini RL, de Lira CA, Scorza FA, de Albuquerque M, Sousa BS, de Lima C, et al. Cardiorespiratory and electroencephalographic responses to exhaustive acute physical exercise in people with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010; 19(3):504-8.

Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2000;41(12):1534-9.

Heise J, Buck worth J, McAuley JW, Long L, Kirby TE. Exercise training results in positive outcomes in persons with epilepsy. *Clin Exerc Physiol*. 2002;4: 79-84.

Eriksen HR, Ellertsen B, Grønningsaeter H, Nakken KO, Løyning Y, Ursin H. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(6):1256-64.

Devinsky.O, Patel. A.D. Helen Cross.H, Villanueva.V, Wirrell.E.C, Privitera.M, Greenwood.S.M, Roberts.C, Checketts.D, VanLandingham.K.E, Zuberi.S.M. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*. V. 378:1888-1897. 2018.

Scorza FA, de Albuquerque M, Arida RM, Cavalheiro EA. Sudden unexpected death in epilepsy: are winter temperatures a new potential risk factor. *Epilepsy Behav*. 2007;10:50910.

Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016; 57: 1617–24.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind placebo controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019.

Perucca, Emilio. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last. *Journal of Epilepsy Research*. v.7, n.2, p.61-76, 2017.

Szaflarski, Jerzy P., et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy & Behavior*. 2018.

Thiele E, Marsh E, Halford JJ, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;1–10.