



## ***Revisão da literatura sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da epilepsia***

Leonardo Pereira Levada<sup>1</sup>, João Vitor Della Torre Soler<sup>1</sup>, Gabriel Reis Olej<sup>1</sup>, Jeferson Cavalcante Ribeiro<sup>1</sup>, Felipe Carvalhal Pittan<sup>1</sup>, Omar Hazem Ashmawi<sup>1</sup>, Izabela Alves Costa de Souza<sup>1</sup>, Camila Castelo Branco Pupe<sup>2</sup>

### **REVISÃO DA LITERATURA**

#### **RESUMO**

A epilepsia, doença que afeta aproximadamente 1% da população global, é um distúrbio cerebral complexo com múltiplos fatores de risco e predisposição genética. O diagnóstico depende de uma história clínica detalhada e testemunhos confiáveis, atrelado ao uso de neuroimagem para identificação de possíveis etiologias. Cerca de um terço dos pacientes enfrenta refratariedade aos medicamentos anticonvulsivantes existentes. Diante disso, a cannabis medicinal, especialmente o canabidiol (CBD), tem sido explorada devido às suas propriedades terapêuticas, com destaque para sua eficácia anticonvulsivante e perfil de segurança favorável. O interesse crescente na utilização de canabinóides medicinais, incluindo em crianças com epilepsia refratária, levanta preocupações sobre a falta de dados de longo prazo sobre segurança e eficácia. O estudo em questão realiza uma revisão integrativa da literatura recente, destacando a complexidade do cenário de pesquisa, a falta de consenso sobre a eficácia dos canabinóides e a necessidade urgente de estudos mais robustos e controlados. Diferentes estudos apresentam conclusões divergentes sobre a eficácia do CBD e de outros compostos da cannabis no tratamento da epilepsia, evidenciando a necessidade de uma abordagem cautelosa e de pesquisas mais aprofundadas para orientar decisões clínicas e políticas de saúde pública.

**Palavras-chave:** Epilepsia, cannabis medicinal, tratamento.

# Literature review on the use of medicinal cannabis in the treatment of epilepsy

## ABSTRACT

Epilepsy, affecting approximately 1% of the global population, is a complex brain disorder with multiple risk factors and genetic predisposition. Diagnosis relies on a detailed clinical history and reliable testimonies, with advances in brain imaging aiding in the identification of causes. About one-third of patients face resistance to existing anticonvulsant medications. In light of this, medicinal cannabis, especially cannabidiol (CBD), has been explored due to its therapeutic properties, particularly its anticonvulsant efficacy and favourable safety profile. The growing interest in the use of medicinal cannabinoids, including in children with refractory epilepsy, raises concerns about the lack of long-term data on safety and efficacy. The study in question conducts an integrative review of recent literature, highlighting the complexity of the research landscape, the lack of consensus on the efficacy of cannabinoids, and the urgent need for more robust and controlled studies. Different studies present divergent conclusions regarding the efficacy of CBD and other cannabis compounds in treating epilepsy, underscoring the need for a cautious approach and further research to guide clinical decisions and public health policies.

**Keywords:** Epilepsy, medical cannabis, treatment.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal Fluminense. <sup>2</sup>PhD em Neurologia e Neurociências; Neurologista e Neurofisiologista Clínica; Professora adjunta de Neurologia da Universidade Federal Fluminense.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 04 de Fevereiro e publicado em 24 de Março de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2134-2154>

**Autor correspondente:** Leonardo Pereira Levada [leonardolevada007@gmail.com](mailto:leonardolevada007@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio frequente do cérebro humano e representa cerca de 1% da carga global de doenças. Sua incidência varia de 33 a 57 casos por 100.000 pessoas por ano, com um risco ao longo da vida entre 1,3% e 4% (GLOSS; VICKREY, 2014). Em adição a isso, pode-se inferir que a epilepsia é um complexo de sintomas com múltiplos fatores de risco e uma forte predisposição genética, em vez de uma condição com uma única expressão e causa. Uma história clínica detalhada e um relato confiável de uma testemunha ocular de uma convulsão são os pilares do diagnóstico. Investigações auxiliares podem ajudar a determinar a causa e o prognóstico. O avanço nas imagens cerebrais auxilia na identificação das causas e consequências estruturais e funcionais das epilepsias. As comorbidades são cada vez mais reconhecidas como importantes marcadores etiológicos e prognósticos. A medicação anticonvulsivante pode suprimir as convulsões em até dois terços de todos os indivíduos, mas não altera o prognóstico a longo prazo. Com a melhoria da compreensão do desenvolvimento gradual da epilepsia, dos determinantes epigenéticos e da farmacogenômica, uma nova realidade está posta: melhores estratégias de tratamento farmacológicas e não farmacológicas, modificadoras da doença ou mesmo curativas se tornam uma nova realidade possível (THIJS et al., 2019).

A refratariedade aos medicamentos na epilepsia é quando não é possível controlar todas as crises epiléticas em um paciente, mesmo após tentativas com pelo menos dois medicamentos apropriados. Aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia sofre de resistência aos medicamentos, e os medicamentos atuais têm dificuldade em controlar todas as crises nesses casos. Portanto, há um interesse significativo no desenvolvimento de novos medicamentos com propriedades antiepiléticas, especialmente aqueles que afetam receptores diferentes, na esperança de ajudar os pacientes para os quais os tratamentos atuais são ineficazes (GLOSS; VICKREY, 2014).

A cannabis medicinal, em particular o canabidiol (CBD), tem ganhado destaque como um dos principais componentes da planta Cannabis sativa, despertando interesse devido às suas diversas propriedades terapêuticas e ao seu perfil favorável de segurança



e tolerabilidade. Diferentemente de outros compostos da cannabis, o CBD raramente causa efeitos colaterais significativos, como sonolência leve, diarreia ou aumento da temperatura, e as interações medicamentosas clinicamente relevantes são consideradas de baixo risco. Além disso, o CBD não demonstrou potencial de dependência ou abuso, como afirmado pelo Comitê de Peritos em Dependência de Drogas da Organização Mundial de Saúde (MILLAR et al., 2019).

Este composto multifacetado tem sido associado a uma variedade de benefícios terapêuticos, incluindo propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, ansiolíticas, anticonvulsivantes e citotóxicas. Esses efeitos terapêuticos são mediados por meio de complexos mecanismos de sinalização, como a interação com o receptor canabinoide 1, o receptor canabinoide 2, o receptor de serotonina 1A, entre outros. Devido a essa diversidade de propriedades, o CBD tem sido objeto de investigação em várias condições clínicas, abrangendo desde doenças neurodegenerativas até epilepsia infantil. (MILLAR et al., 2019).

O interesse pela cannabis para o tratamento da epilepsia pediátrica cresceu na última década e o número de estudos que avaliam seus benefícios e malefícios tem crescido paralelamente (ELLIOTT et al., 2020).

A utilização de canabinóides medicinais (CM) está ganhando popularidade à medida que um número crescente de países autoriza seu uso para diversas condições em adultos. Essa tendência também se estende ao tratamento pediátrico, com permissão para o uso de CM em crianças com epilepsia refratária, notadamente na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut. Recentemente, o uso de CM também tem sido explorado em outras apresentações de epilepsia. No entanto, apesar do aumento no uso de CM em crianças, a disponibilidade de dados sobre a segurança e eficácia desses tratamentos para diferentes indicações nesta população permanece limitada a longo prazo. A farmacoterapia em crianças apresenta desafios únicos, dada a necessidade de considerar diferenças nas características físicas, estágios de desenvolvimento e manifestações da doença, o que contrasta com o uso em adultos. Nesse contexto, é fundamental avaliar a segurança e a eficácia dos CM em crianças, dada a sua crescente utilização e as preocupações relacionadas à saúde pediátrica (TREVES et al., 2021).

Tendo vista disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura

que pudesse reunir o que há de mais recente e relevante sobre o tratamento da epilepsia a partir do uso medicinal da cannabis.

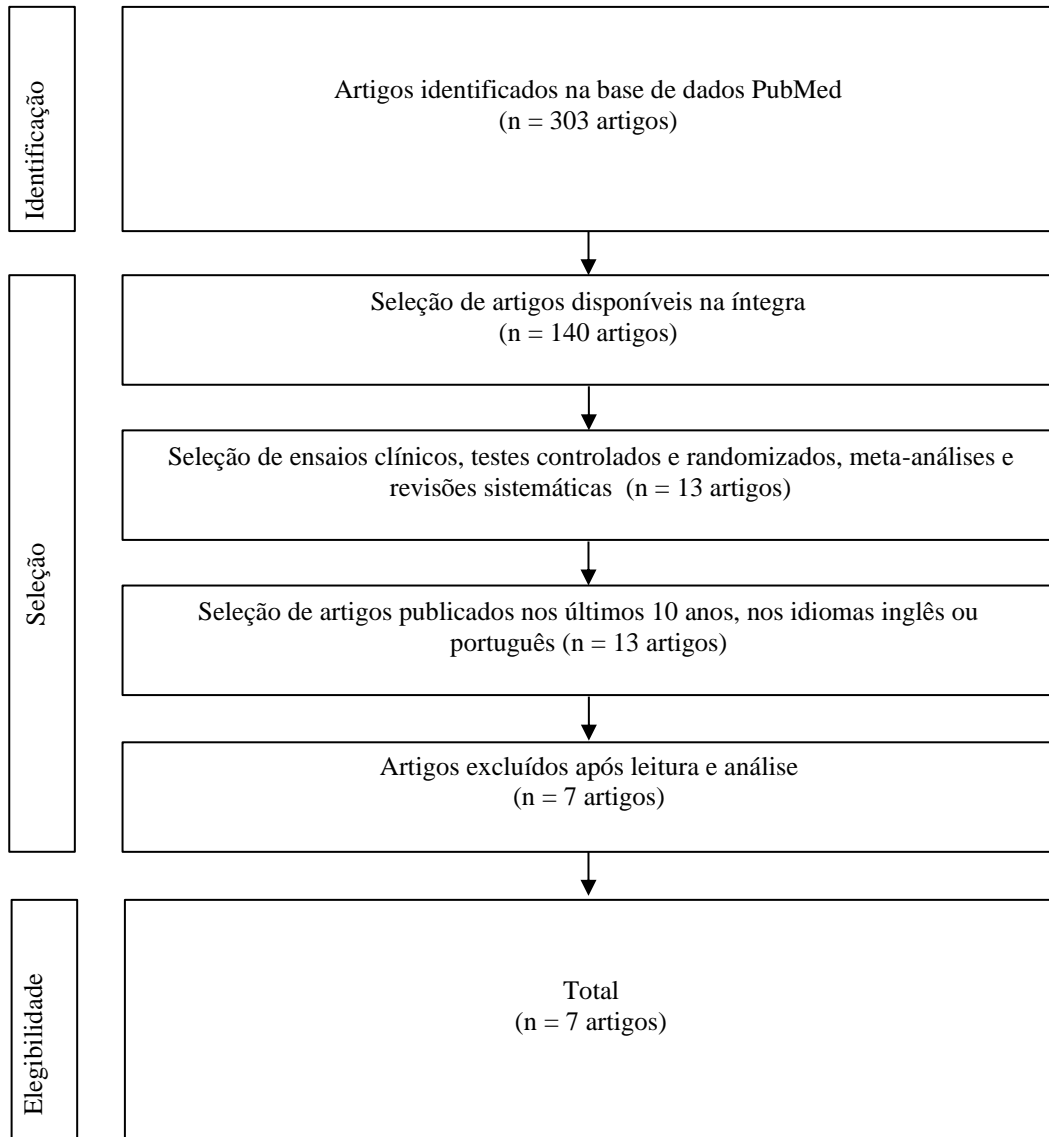
## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em outubro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Epilepsy” e “Medicinal cannabis”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Epilepsia” e “Cannabis medicinal”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”. Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos, testes controlados e randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, em inglês “Clinical Trial”, “Randomized Controlled Trial”, “Meta-analyses” e “Systematic reviews”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), com o intuito de se analisar avanços de novos estudos publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português ou inglês e que abordassem acerca de novas evidências no tratamento de Epilepsia pela cannabis medicinal. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

## **RESULTADOS**

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 303 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 140 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos, testes controlados e randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas encontraram-se como resultado 13 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português ou inglês, continuou-se com 13 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, realizada por pares, foram selecionados 7 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

**Figura 1:** Fluxograma de processo de identificação e seleção dos artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.



Tabela.1. Artigos Selecionados para a revisão integrativa

Autor/A no	Tipo de Estudo	Metodologia	Amostra	Principais Resultados
TREVES et al., 2021.	Revisão sistemática e metanálise	Neste estudo, conduziu-se uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com CMs em crianças até maio de 2020. A pesquisa utilizou palavras-chave relevantes, analisando desfechos como redução de convulsões, eventos adversos e sintomas gastrointestinais. A análise estatística comparou resultados em crianças tratadas com CMs versus placebo ou tratamento controle, aplicando uma abordagem rigorosa para avaliar a qualidade dos estudos.	Dos 9.133 resultados iniciais, dez artigos atenderam aos critérios de inclusão/exclusão após a exclusão de três estudos por falta de dados, e um estudo adicional foi encontrado nas referências dos artigos elegíveis. Os oito estudos restantes eram ensaios clínicos randomizados (ECRs) que incluíram um total de 642 pacientes. Cinco dos estudos tiveram baixo risco de viés, um teve algumas preocupações de viés e dois foram considerados de alto risco	O tratamento com CBD mostrou uma redução significativa de 50% na taxa de convulsões em relação ao grupo de controle. Produtos de CBD puro tiveram um impacto mais positivo na redução das convulsões em comparação com produtos mistos contendo THC (tetrahidrocanabinol). Os CMs aumentaram o risco de eventos adversos graves, mas esse aumento não foi estatisticamente significativo. Além das convulsões, o uso de CBD puro também foi associado a uma diminuição do apetite, mas esse efeito não atingiu significância estatística.



			de viés.	
ELLIOTT et al., 2020.	Revisão sistemática	Seguindo diretrizes PRISMA, este estudo revisou dados até maio de 2019, focando em tratamentos à base de cannabis em crianças com epilepsia. Foram avaliados resultados primários e secundários, incluindo ausência de crises, qualidade de vida e eventos adversos. A maioria dos estudos envolveu produtos de CBD purificados, variando na duração do tratamento.	Foram avaliados 35 estudos, incluindo ECR e estudos não randomizados (NRS). Os ECRs envolveram principalmente crianças com síndrome de Dravet ou Lennox-Gastaut (LGS) e tiveram baixo risco de viés, enquanto os NRS tinham alto risco de viés.	O estudo analisou o uso de tratamentos à base de cannabis em crianças com epilepsia. Dos 35 estudos revisados, a “liberdade de convulsões” foi observada em 5% das crianças com síndrome de Dravet que receberam CBD, enquanto a frequência mensal de crises foi reduzida tanto em ensaios clínicos quanto em estudos não randomizados. A qualidade de vida mostrou resultados mistos, com melhoria sugerida nos estudos não randomizados. Não houve diferença significativa no sono entre o CBD e o placebo, embora melhorias tenham sido observadas em alguns estudos não randomizados. O estado de mal epiléptico não apresentou diferenças significativas nos ensaios clínicos, mas 7% das crianças em estudos não randomizados o experimentaram. A maioria das mortes relatadas não estava relacionada ao tratamento. Eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns com o CBD, e não houve diferença significativa na taxa de visitas ao pronto-socorro.
KOPPEL et al., 2014	Revisão sistemática	Um estudo realizou uma revisão sistemática sobre cannabis medicinal (de 1948 a novembro de 2013) para tratar sintomas da esclerose múltipla (EM), epilepsia e distúrbios do movimento. Os estudos foram classificados de acordo com o esquema da Academia Americana de Neurologia para artigos terapêuticos.	Trinta e quatro estudos preencheram os critérios de inclusão, mas somente 8 foram classificados como Classe I.	Os canabinóides orais são de eficácia desconhecida em epilepsia, sintomas não relacionados à coreia da doença de Huntington, síndrome de Tourette e distonia cervical.  Os riscos e benefícios do cannabis medicinal devem ser avaliados cuidadosamente. O risco de efeitos psicopatológicos adversos graves foi de quase 1%. A eficácia comparativa da cannabis medicinal versus outras terapias é desconhecida para essas indicações.
MILLAR et al., 2019.	Revisão sistemática	Uma pesquisa sistemática restrita a ensaios clínicos e relatos de caso de humanos até 2018 nas bases de dados PubMed, EMBASE (incluindo	Amostra de 35 estudos preenchendo os critérios de inclusão, da busca	A epilepsia foi a condição médica mais estudada, com 11 estudos descrevendo efeitos benéficos do CBD na redução da gravidade ou frequência das convulsões. Em 4 ensaios clínicos randomizados, com uma dosagem média de 15 mg/kg/d, o CBD foi administrado com melhoria





		<p>MEDLINE) e ClinicalTrials.gov foi conduzida com o termo de pesquisa "CBD or Cannabidiol".</p>	<p>inicial que resultou 1.038 artigos. Total de 1.233 participantes em 13 contextos médicos entre as publicações selecionadas, sendo a maioria avaliada com baixo risco de viés e todas relatando administração oral de CBD</p>	<p>como terapia complementar para medicamentos epiléticos padrões, quando comparado ao placebo. Já em 3 ensaios clínicos de desenho prospectivo aberto, a administração do CBD, feita em uma dosagem média de 42 mg/kg/d, apresentou evolução na qualidade de vida e na frequência de convulsões em comparação com o valor basal. Em relação a 3 séries de casos e 1 relato de caso, foi relatado efeitos benéficos do CBD na frequência, duração e gravidade das crises com uma dose média de 21 mg/kg/d. Acerca das outras análises, 7 estudos foram realizados no contexto da esquizofrenia, 4 sobre a doença de Parkinson, 3 a respeito da doença de Huntington, e, ainda, 8 investigando os desfechos primários em diabetes, doença de Crohn, hipertensão ocular, dor crônica e doença hepática gordurosa, sendo esses resultados mistos.</p>
<p>JUGL et al., 2021.</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>Este estudo examinou condições clínicas para a cannabis medicinal usando dados de 2016 a 2019. Foram realizadas triagem em duas fases, avaliação da qualidade metodológica, extração de dados e síntese de evidências. Onze condições foram analisadas, com resultados organizados por eficácia e segurança.</p>	<p>15.917 estudos foram identificados, após restrição restaram 198 publicações. Desses, a epilepsia foi investigada em 72 estudos.</p>	<p>Os estudos investigaram o efeito da cannabis medicinal nas convulsões e na frequência delas e a maioria relatou uma melhora. Além disso, os que investigaram a qualidade de vida, a maioria também indicou uma melhora. Já quanto à avaliação de segurança foi relatado uma maioria de estudos que indicam uma piora. Ainda não existem provas científicas suficientes para apoiar ou refutar a eficácia do cannabis para pacientes com epilepsia e outras doenças estudadas. Com um foco em pediatria, descobriu uma frequência significativamente reduzida de convulsões com o uso adjuvante de CBD nas síndromes pediátricas de Dravet e Lennox-Gastaut resistentes a medicamentos, alinhando-se com a aprovação da FDA de Epidiolex. Ainda há muitas lacunas na literatura.</p>



**Revisão da literatura sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento da epilepsia**

Levada et. al.

GLOSS; VICKREY, 2014.	Revisão sistemática	O artigo fez uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados controlados, cegos ou não, abordando o uso de canabinóides para o tratamento de epilepsia. Utilizou bases de dados como Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, ISI Web of Knowledge, CINAHL e ClinicalTrials.gov. Estudos não publicados ou em andamento foram incluídos de acordo com a indicação de produtores de canabinol ou THC, e especialistas no assunto.	Foram identificados 26 estudos. Destes, 4 atenderam aos critérios de inclusão.	Dos 4 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, nenhum deles mostrou evidências de que o uso de canabinóides proporcione 12 meses sem convulsões aos pacientes, ou 3 vezes o maior intervalo sem convulsões do paciente. Entretanto, em 3 desses estudos, não foram observados efeitos secundários ao uso de canabinóides. O efeito secundário observado no quarto estudo foi de leve sonolência. Os estudos relataram também que doses de 200mg a 300mg de canabidiol por dia se mostraram seguros. Vale ressaltar, que não se pode ter conclusões confiáveis com as informações dos estudos, visto que a maior amostra presente neles foi de 15 pacientes, além de que em apenas um deles utilizou o tratamento por um longo período. Portanto, o artigo não pôde tirar conclusões confiáveis sobre o tratamento de epilepsia com canabinóides, sendo, assim, necessários maiores estudos.
-----------------------------	------------------------	---	--	---



STONE et al., 2020.	Revisão Sistemática	<p>A metodologia adotou o PRISMA, buscando em PubMed e Embase até junho de 2019. Excluiu resumos de conferências e revisões, sem restrições de estudo, ano ou idioma. Priorizou artigos revisados por pares sobre fitocanabinoides, especialmente CBG VCE-003 e VCE-002.3, em modelos de neurodegeneração in vivo ou in vitro. Excluiu estudos relacionados a CBD, Δ9-THC, Δ9-THC: CBD 1:1 (Sativex®) e similares. Após triagem, analisou os selecionados para aplicação em modelos de neuroproteção ou dano neuronal, considerando dose e via de administração.</p>	<p>Inicialmente, uma busca preliminar identificou 2.341 estudos, que foram reduzidos para 1.851 após a remoção de duplicatas. Desses, 107 estudos estavam relacionados a canabinoides, e após a aplicação dos critérios de exclusão, 26 artigos foram considerados potencialmente relevantes e seus textos completos foram obtidos. Após uma triagem adicional, que incluiu a revisão das listas de referências para possíveis estudos, 28 estudos foram incluídos nesta revisão.</p>	<p>O estudo revisou 28 pesquisas sobre neuroproteção, abrangendo diversas condições neurológicas. Fitocanabinoides, como o CBG, destacaram-se por propriedades anti-inflamatórias e eficácia na doença de Huntington. Outros, como CBDV, Δ9-THCV, CBC, CBN e Δ9-THCA, mostraram potencial em diferentes áreas, como anti-convulsão, antioxidante e anti-inflamatório. Apesar da escassez de pesquisas, todos os fitocanabinoides testados exibiram propriedades neuroprotetoras em vários distúrbios, indicando a necessidade de mais estudos, especialmente em mamíferos maiores, para validar seu uso terapêutico em humanos. Mais de 100 fitocanabinoides e terpenos na Cannabis também foram apontados como potencialmente neuroprotetores, destacando um campo de pesquisa em expansão.</p>
---------------------	---------------------	--	---	--

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão.

## **DISCUSSÃO**

Nos últimos anos, a busca por abordagens terapêuticas inovadoras têm levado à investigação dos potenciais benefícios do uso de cannabis medicinal no tratamento da epilepsia. A partir dos artigos selecionados, propõe-se explorar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e mecanismos de ação da cannabis medicinal no alívio dos sintomas associados à epilepsia. Ao examinar o papel dos canabinóides na gestão dos sintomas neurológicos e no impacto na qualidade de vida desses pacientes, buscamos fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o uso potencial da cannabis medicinal como uma opção terapêutica para indivíduos que enfrentam os desafios dessa condição debilitante.

Um estudo conduzido por Kopper et al. (2014) abordou a questão sobre se os canabinóides podem diminuir a frequência das crises na epilepsia. Houve ausência de estudos de Classe I-III. Dois estudos de Classe IV foram conduzidos, abrangendo um período de 3 a 18 semanas de tratamento, sem apresentar benefícios significativos e sem evidenciar efeitos adversos (KOPPER et al., 2014).

Portanto, a conclusão derivada desses dados é que, para pacientes com epilepsia, as informações disponíveis são insuficientes para respaldar ou refutar a eficácia dos canabinóides na redução da frequência das crises, principalmente pela ausência de estudos de maior rigor metodológico (Classe I-III) (KOPPER et al., 2014).

Em um contexto clínico mais amplo, tanto a presente revisão quanto uma revisão Cochrane, que engloba resumos, literatura não revisada por pares e relatos anedóticos sobre o uso de cannabis fumada por pacientes com distúrbios convulsivos, concluíram que não existem evidências suficientes para prescrever canabinóides, como o CBD, ou recomendar o autotratamento com cannabis fumada. Isso destaca a necessidade de investigações mais robustas e controladas para esclarecer a eficácia e segurança dessas substâncias no tratamento da epilepsia (KOPPER et al., 2014).

Gloss e Vickrey (2014) conduziram uma revisão de estudos sobre o uso de canabinóides no tratamento da epilepsia. Os quatro estudos incluídos no estudo avaliaram o uso de canabidiol em pacientes com epilepsia.

Em geral, nenhum estudo abordou o desfecho primário de ausência de crises por 12 meses. Houve menção apenas a desfechos secundários, com destaque para a segurança do tratamento, relatando que a dose de 200 a 300 mg diários de canabidiol foi geralmente segura, exceto por um estudo que observou sonolência leve como efeito colateral. Apesar disso, a evidência é limitada devido ao tamanho pequeno e à qualidade inferior dos estudos, não sendo possível tirar conclusões confiáveis sobre a eficácia dos canabinóides no tratamento da epilepsia com base nos quatro estudos revisados (GLOSS; VICKREY, 2014).

Uma revisão sistemática, conduzida por Jugl et al. (2021), empreende uma análise minuciosa do extenso corpus de literatura recentemente publicado sobre o uso da cannabis medicinal em 11 condições médicas distintas. As descobertas revelam uma dicotomia entre a abundância de estudos e a escassez de evidências robustas relacionadas à eficácia e segurança do tratamento com cannabis medicinal. Ao examinar especificamente a relação entre epilepsia e cannabis, os resultados destacam uma variedade de conclusões nos 72 estudos analisados. Dentre esses, 19 enfatizaram os efeitos da cannabis nas convulsões como resultado principal. No entanto, as conclusões desses estudos divergem consideravelmente, com alguns indicando melhora nas convulsões, outros relatando nenhuma mudança e alguns sendo inconclusivos. (JUGL et al., 2021)

Analisando os padrões encontrados nas revisões sistemáticas de cada condição, observa-se uma disparidade notável na qualidade da evidência disponível. A revisão ressalta que apenas as áreas de dor crônica não relacionada ao câncer, epilepsia e esclerose múltipla apresentam revisões sistemáticas de alta qualidade. Contudo, persistem lacunas significativas na literatura, como a ausência de estudos observacionais detalhados sobre a administração, dosagem e tipos específicos de produtos de cannabis. Isso suscita questionamentos sobre a generalização dos resultados, particularmente diante da crescente prevalência do uso de cannabis para fins médicos e não médicos. Adicionalmente, a revisão destaca a necessidade premente de futuras pesquisas, enfatizando a escassez de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade e os desafios inerentes em sua condução, tais como efeitos placebo e barreiras regulatórias. (JUGL et al., 2021)

Em termos de implicações para pesquisa, profissionais de saúde e políticas públicas, a revisão ressalta a importância crítica de disseminar amplamente as evidências existentes para orientar tanto os clínicos quanto os pacientes. No entanto, destaca que o cenário legal desafiador da cannabis nos EUA continua a ser um obstáculo significativo para a expansão da pesquisa, demandando revisões nas políticas para facilitar a condução de estudos clínicos significativos. Apesar das limitações inerentes à revisão, ela proporciona uma visão abrangente do estado atual das evidências sobre o uso de cannabis medicinal, destacando tanto suas promissoras aplicações terapêuticas quanto as lacunas substanciais que persistem na literatura científica. (JUGL et al., 2021).

Além disso, segundo Stone et al. (2020) outros compostos além do CBD e THC mostraram eficácia em tratamento de epilepsia, são o canabicromeno (CBC),  $\Delta^9$ -tetrahydrocanabivarina ( $\Delta^9$ -THCV) e canabidivarina (CBDV). Os três são fitocanabinoides, grupo investigado por possuir características desejáveis em fármacos candidatos a uso em tratamento de transtorno do sistema nervoso central. Algumas dessas são: lipofilia, propriedades anti-inflamatórias, modulação de resposta imune, capacidade de passar a barreira hemato-encefálica, e ter como alvo aspectos da neurodegeneração.

As propriedades anti-epilépticas de CBDV foram avaliadas in vivo, em modelos de síndrome de Rett e crise epiléptica máxima por choque elétrico. Mostrou-se que CBDV intraperitoneal (i.p.) teve eficácia na redução de tremores de roedores com doses diárias entre 2 a 200 mg/kg, e utilizando a última, houve ausência de crise epiléptica causada por pentilenotetrazol (PTZ). Uma dose maior, de 400 mg/kg também apresentou resultados promissores, de acordo com o estudo. No entanto, concentrações menores, não suprimiram crises causadas por tal substância. Ainda foi visto um aumento no peso cerebral de ratos com síndrome de Rett, que usaram 20mg/kg de CBDV i.p. durante quatorze dias. Verificou-se que alguns efeitos anticonvulsivantes do composto foram mediados por canais do receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV-1), enquanto outros efeitos da droga são mediados independentemente desse canal. Outra ressalva a ser feita é de que a substância não afetou níveis neurotróficos ou expressão de genes relacionados à epilepsia, apesar do efeito descrito. Além disso, as concentrações cerebrais desse fitocanabinoide foram maiores no cérebro e no plasma de ratos quando comparados a camundongos. Poucos estudos reportaram o uso crônico do CBDV em ratos, portanto, são necessárias mais

pesquisas para averiguar essa questão, já que a tolerabilidade da droga é um fator que influencia na consideração dela como um potencial tratamento de epilepsia em humanos (STONE et al, 2020).

Também foi relatado que o CBDV já foi utilizado em um ensaio como anticonvulsivante em 162 pacientes adultos, feito por uma farmacêutica, divididos em grupo controle e em outro que usou uma dose de até 800 mg duas vezes por dia, durante 6 semanas. O ensaio não teve resultados positivos, mas as doses usadas não seguiram a posologia utilizada nos outros estudos revisados (STONE et al, 2020).

$\Delta$ 9-THCV teve suas capacidades anti-epilépticas testadas em um outro estudo, novamente em ratos com crises epilépticas induzidas por PTZ, e obteve resultados da mesma linha que CBDV, apesar de menos expressivos, com uma dose de 0,25mg/kg, 33% dos animais tiveram ausência absoluta de crises. Apresentou-se alguma evidência de que o composto liga nos receptores CB1 e CB2, e que possui penetração extensiva no cérebro, cruzando a barreira hemato-encefálica. Apesar disso, não foi estabelecido um mecanismo exato dessa ação da  $\Delta$ 9-THCV, e sua presença após 24h no tecido cerebral não foi mais detectada, precisando então de mais estudos para verificar a segurança após doses crônicas (STONE et al, 2020)

Em um modelo de convulsão causada por eletro-choque, o CBC, por sua vez, diminuiu significativamente a atividade motora durante o primeiro intervalo de 10 minutos, em uma dose de 75mg/kg por dia, ademais, o composto apresentou efeitos anti-inflamatórios nos animais, mais um benefício potencial (STONE et al, 2020).

Foi verificado também que ácido canabidiólico (CBDA) também teve uma ação anticonvulsivante em doses de 10 e 30 mg/kg, e que canabigerol (CBG) não teve nenhum efeito protetor sobre convulsões, apesar de ser capaz de bloquear canais Nav (STONE et al, 2020).

Entretanto, considerando que esses medicamentos passam a ser usados assim que é descoberta a doença, faz-se necessário uma maior compreensão das características desses neuroprotetores, como o acúmulo em tecidos e a tolerabilidade do organismo à doses a longo prazo. Deve-se analisar também, com base no perfil ADME completo e na viabilidade da dosagem a longo prazo, qual a melhor via de administração e formulação da dose, visando prevenir outros efeitos periféricos indesejados (STONE et al, 2020).

Nesse cenário, pontua-se a importância de mais estudos sobre estes fitocannabinóides, devido justamente ao potencial terapêutico dessas substâncias. Ao invés de utilizá-los como agentes únicos, existe ainda a possibilidade de incluí-los junto às terapias atuais para verificar se podem aumentar a sobrevivência dos neurônios e/ou diminuir a carga de sintomas. Sendo assim, é essencial considerar as interações desses medicamentos com as terapias medicamentosas convencionais e estabelecer os possíveis efeitos sinérgicos ou deletérios (STONE et al, 2020).

Em relação ao estudo de Millar et al. (2019), é passível de observação a existência de ensaios clínicos randomizados (n = 531) que indicam benefícios na redução da gravidade das crises convulsivas ao se utilizar o CBD em uma dosagem de 15 mg/kg/d como terapia complementar de medicamentos epiléticos usuais. Enquanto concentrações plasmáticas mais altas, como 42 mg/kg/d, mostram significativas melhorias na qualidade de vida e na frequência dos episódios em estudos prospectivos (n = 203). Dessa maneira, percebe-se que a ampla faixa terapêutica do CBD, estudada na presente revisão sistemática, infere a necessidade de doses mais altas para a redução eficaz das convulsões epiléticas, o que, ao mesmo tempo, compreende efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e fadiga, de maneira mais frequente.

À vista disso, cabe ressaltar também, o levantamento de possíveis vieses entre as análises deste estudo permeando a ausência de padronização na formulação e na atividade farmacocinética entre as doses utilizadas do CBD, além das diferentes biodisponibilidades quando se trata da apresentação farmacêutica (solução oral, spray oral ou cápsula oral), ainda que apresentem a mesma via de administração, impossibilitando, assim, uma comparação direta (MILLAR et al., 2019).

Elliott et al. (2020) conduziu uma revisão sistemática que abrange estudos publicados até maio de 2019, revelando um significativo acréscimo de 52% na base de evidências no último ano. Essa expansão reflete o crescente interesse na interseção entre epilepsia pediátrica e tratamentos baseados em cannabis. A continuidade das pesquisas nesse campo ressalta a necessidade de sínteses de evidências atualizadas para fundamentar decisões de tratamento na prática clínica.

Embora os resultados dos estudos recém-disponibilizados estejam em concordância com achados prévios, a certeza da evidência não apresentou alterações significativas para nenhum desfecho, e novos ECRs não foram identificados durante o



período de atualização. Vale ressaltar que, mesmo com a riqueza de dados acumulados, identificaram-se 32 estudos clínicos ainda pendentes de resultados, incluindo seis ECRs, sugerindo a iminência de evidências adicionais em futuras atualizações desta revisão sistemática viva (ELLIOTT et al., 2020).

Entretanto, é crucial reconhecer as limitações intrínsecas desta revisão. A predominância de estudos não randomizados, suscetíveis a importantes fontes de vieses relacionadas ao desenho do estudo, como a ausência de um grupo de comparação e avaliação de desfechos não cegados, contribui para uma certeza de evidência muito baixa. Além disso, a preponderância de estudos envolvendo Epidiolex (CBD farmacêutico de grau purificado) pode restringir a generalização desses resultados a outros produtos baseados em cannabis, como o óleo de cannabis CBD-THC. A concentração em síndromes específicas, predominantemente Dravet e LGS, também impõe limitações à generalização dos achados para outras síndromes epiléticas. A variabilidade nas durações de tratamento, que vão de 10 dias a 146 semanas, com evidências de ECRs disponíveis apenas até 14 semanas, sublinha a carência de avaliações em estudos randomizados de longo prazo para compreender os efeitos de longo prazo desses produtos (ELLIOTT et al., 2020).

Em síntese, os estudos recém-disponíveis corroboram a eficácia do CBD como uma opção de tratamento efetiva para redução da frequência de crises em crianças com epilepsia resistente a medicamentos. Embora se observe potencial em produtos contendo CBD e THC, a maioria dos dados existentes concentra-se no CBD farmacêutico isolado. O cenário de pesquisa dinâmico destaca a importância de futuras atualizações, especialmente à medida que novas evidências, incluindo estudos de longo prazo, se tornam acessíveis. A presente discussão busca contextualizar essas descobertas, reconhecendo a complexidade do cenário atual de pesquisa em epilepsia pediátrica e cannabis medicinal (ELLIOTT et al., 2020).

A discussão sobre o uso de canabinóides no tratamento da epilepsia reflete uma complexidade marcada pela escassez de estudos de alta qualidade metodológica. Os resultados obtidos até o momento revelam uma falta de consenso sobre a eficácia dessas substâncias na redução da frequência de crises epiléticas. As revisões sistemáticas analisadas destacam a necessidade urgente de pesquisas mais robustas e controladas, abordando não apenas o CBD isolado, mas também outros

fitocanabinoides como o CBC,  $\Delta 9$ -THCV, e CBDV, que mostraram potencial em estudos pré-clínicos. Além disso, é crucial considerar as limitações intrínsecas dos estudos existentes, como a predominância de estudos não randomizados e a falta de padronização nas formulações e doses utilizadas, antes de se chegar a conclusões definitivas sobre a eficácia e segurança dessas substâncias no tratamento da epilepsia.

A diversidade de resultados observados nos estudos ressalta a necessidade de uma abordagem cautelosa ao considerar o papel dos canabinóides no manejo da epilepsia. A ampla faixa terapêutica do CBD, por exemplo, indica a complexidade na determinação de doses eficazes, que, ao mesmo tempo, possam minimizar potenciais efeitos colaterais. O cenário legal desafiador em torno do uso de cannabis também emerge como um obstáculo significativo para pesquisas mais abrangentes nos Estados Unidos, exigindo revisões nas políticas para facilitar estudos clínicos significativos. Em última análise, enquanto há promessas e evidências preliminares encorajadoras, é imperativo reconhecer as lacunas persistentes na literatura científica e a necessidade de investigações mais aprofundadas para orientar decisões clínicas e políticas de saúde pública relacionadas ao uso de canabinóides no tratamento da epilepsia.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A discussão sobre os artigos selecionados revela divergências nas conclusões. Uma revisão indica insuficiência de dados para respaldar ou refutar a eficácia dos canabinóides na redução de crises epiléticas, desaconselhando a prescrição de canabinóides, como CBD, e o autotratamento com cannabis fumada. Em contraste, um estudo sugere a necessidade de doses mais altas de CBD para efetiva redução de convulsões, implicando efeitos colaterais frequentes como náuseas, vômitos e fadiga. Uma revisão sistemática de 2021 mostra dicotomia entre estudos abundantes e escassez de evidências robustas sobre a eficácia e segurança da cannabis medicinal, com conclusões variadas. Novos estudos fortalecem o CBD como tratamento efetivo para epilepsia resistente a medicamentos, embora a maioria dos dados se concentre no CBD isolado. Outros compostos, como CBC,  $\Delta 9$ -THCV e CBDV, também mostram eficácia, enquanto a CBG não demonstra efeito protetor. Limitações incluem evidências de tamanho pequeno, falta de padronização na formulação do CBD e desafios legais nos



EUA. Alguns estudos sugerem a combinação de canabinóides com terapias convencionais, ressaltando a importância de entender as interações e efeitos a longo prazo. Em conclusão, há apelos por investigações mais robustas, destacando divergências e ressaltando a necessidade de compreensão aprofundada dos canabinóides no tratamento da epilepsia.

## **REFERÊNCIAS**

GLOSS, D.; VICKREY, B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 5 mar. 2014.

MILLAR, S. A. et al. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 85, n. 9, p. 1888–1900, 1 set. 2019.

ELLIOTT, J. et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. Seizure, v. 75, p. 18–22, fev. 2020.

TREVES, N. et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports, v. 11, n. 1, dez. 2021.

THIJS, R. D. et al. Epilepsy in adults. The Lancet, v. 393, n. 10172, p. 689–701, fev. 2019.

STONE, N. L. et al. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. British Journal of Pharmacology, set. 2020.

KOPPEL, B. S. et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, v. 82, n. 17, p. 1556–1563, 28 abr. 2014.

JUGL, S. et al. A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and



Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 4, n. 1, p. 21–42, 25 fev. 2021.