

Capítulo 09

TERAPIA A BASE DE CANABIDIOL PARA EPILEPSIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

GEOVANA PEREIRA BRAGA BATISTA¹
GABRIELA QUEIROZ PIRINI¹
AMANDA HASAN FIGUEIREDO¹
CAROLINNE ANTONELLI VIEIRA¹
MURILO DIONÍSIO PARREIRA LIRA¹
SAMIRA GONÇALVES DA CUNHA¹
LÍVIA NAVES PARREIRA¹
GIOVANNA SILVA QUIRINO¹
GUSTAVO VITAL VERÍSSIMO¹
JÚLIA BORGES DE SÁ GUIMARÃES¹
MARIA EDUARDA CORDEIRO DA SILVA¹

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Palavras Chave: Epilepsia; Transtorno convulsivo; Canabidiol.



10.59290/978-65-6029-058-7.9

INTRODUÇÃO

A epilepsia é definida como a atividade neuronal excessiva e sincrônica nos circuitos cerebrais, resultando em descargas elétricas anormais. Ela se manifesta de várias maneiras, com descargas elétricas intersticiais no eletroencefalograma, que podem evoluir para crises epiléticas (NITRINI & BACHESCHI, 2003). Em casos mais graves, as crises podem ser prolongadas ou ocorrer com frequência, caracterizando o estado de mal epilético. No entanto, se uma convulsão é desencadeada por causas agudas, como traumatismo cranioencefálico, desequilíbrios eletrolíticos ou uma condição médica subjacente, não é considerada epilepsia, mas sim uma crise convulsiva provocada (GALLUCCI NETO & MARCCHETTI, 2005). Assim, a epilepsia inclui uma variedade de síndromes crônicas caracterizadas por convulsões recorrentes, não provocadas e imprevisíveis (PATEL *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, o controle das convulsões nem sempre é atingido com o uso de medicamentos convencionais, sendo crescente o interesse no uso de canabidiol (um dos canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa*, o qual não produz os efeitos psicoativos típicos da planta) como tratamento para epiléticos, principalmente nos casos de epilepsia resistente ao tratamento (TRE), definida como a incapacidade de alcançar uma remissão sustentada das convulsões após pelo menos dois medicamentos antiepiléticos (PRIVITERA *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança da terapia à base de canabidiol no tratamento da epilepsia, através de uma análise ampla e crítica da literatura científica disponível a fim de fornecer uma visão abrangente sobre o uso de canabidiol como tratamento para pacientes com epilepsia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e Liliacs. Foram utilizados os descritores: "*Cannabidiol*" AND "*Epilepsy*". Desta busca foram encontrados, ao todo, 47 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: estudos originais, com ensaio clínico e cunho comparativo, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados há mais de 5 anos, de revisão sistemática ou meta-análise e que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após os critérios de seleção, foram excluídos 22 artigos e restaram 25 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em temáticas a fim de abordar e descrever os impactos da terapia à base de canabidiol para epilepsia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

18 dos 25 estudos incluídos relatam a diminuição das convulsões pelo uso de CBD. Klotz *et al.* 2021, relatou a diminuição das convulsões motoras de 26,1% e 54,7%. Scheffer *et al.* observou a diminuição na frequência das crises de pacientes com FIAS (crises focais com comprometimento de consciência) e TCS (crises tônico-clônicas), sendo que a redução nas convulsões chegou a 58% em 5 meses (SCHEFFER *et al.*, 2021a). Além disso, os estudos evidenciaram que a dose do tratamento está relacionada com a resposta dos pacientes em relação a quantidade de convulsões, visto que, ao atingir a dose máxima estabelecida mais de 50% dos pacientes registraram uma menor frequência de

crises, sendo que alguns deles ficaram livres de convulsões durante esse período (PATEL *et al.*, 2021). Inclusive, é possível perceber que ao comparar 3 grupos: pacientes que receberam 10mg de CBD, pacientes que receberam 20mg de CBD e indivíduos que receberam placebo. Dentre eles, aqueles que tiveram redução significativa de quantidade de crises foram o primeiro e segundo grupo, sendo que aquele que tem a maior dose apresentou ainda melhor resposta terapêutica (MILLER *et al.*, 2020). No tratamento pediátrico, essas melhorias também podem ser observadas, principalmente naquelas com epilepsia resistente ao tratamento (TRE), houve uma resposta de cerca de 56% dos pacientes com redução de até 81,9% das crises (KNUPP *et al.*, 2019). Por fim, em vários estudos salientaram a melhoria dos participantes em relação a qualidade de vida e condição geral dos pacientes (PATEL *et al.*, 2021; SCHEFFER *et al.*, 2021a; THIELE *et al.*, 2019).

Scheffer *et al.* relatou dor no local de aplicação do gel transdérmico de cannabidiol e diarreia. Davis *et al.* perda de peso independente da resposta ao tratamento, diarreia em pacientes com boa resposta e sedação em pacientes com resposta ruim. Para Scheffer *et al.* os principais efeitos adversos foram: diarreia, febre, falta de apetite e sonolência, dentre os sinais e sintomas mais graves foi relatado: estado de mal epilético, convulsão e pneumonia (SCHEFFER *et al.*, 2021a). Thompson *et al.* não houve descobertas que sugerem que o CBD, como medicamento complementar para o tratamento de epilepsia resistente ao tratamento (TRE) em amostra pediátrica, cause eventos adversos envolvendo cognição ou funcionamento adaptativo em participantes que completaram um ano de tratamento. (THOMPSON *et al.*, 2020) Miller *et al.* também relatou como EAs a diminuição do apetite, diarreia e sonolência, o que revelou influência na adesão ao tratamento (MITEL-

PUNKT *et al.*, 2019) Os estudos abordados concordam que os efeitos adversos apresentados oferecem ao CBD um perfil de segurança aceitável. (DAVIS *et al.*, 2021; SCHEFFER *et al.*, 2021a; SCHEFFER *et al.*, 2021b; MILLER *et al.*, 2020; MITELPUNKT *et al.*, 2019; THOMPSON *et al.*, 2020).

Alguns dos estudos abordaram interações medicamentosas/alimentares. Scheffer *et al.*, Patel *et al.* Elucidaram que pacientes que usam ácido valpróico, medicação usado como anticonvulsivante, associado ao uso do cannabidiol, apresentaram aumento das transaminases hepáticas (PATEL *et al.*, 2021; SCHEFFER *et al.*, 2021a). Não apenas o ácido valpróico, como também o uso concomitante de clobazam (CLB) e CBD pode gerar uma interação em razão do aumento do metabólito ativo do cannabidiol, sendo que o aumento normalmente pode ser aceito, desde que o paciente não desenvolva efeitos adversos pelo uso de CLB, se houver, deve ser reduzida a dose do medicamento (VANLANDINGHAM *et al.*, 2020). Portanto, é necessário monitorar os pacientes com risco de sofrer interação medicamentosa, além desses já enumerados. Ademais, é importante observar também os pacientes em uso de estiripentol, com atenção para o aumento de efeitos adversos graves (BEN-MENACHEM *et al.*, 2020), e naqueles com coadministração de zonisamida e levetiracetam, os quais afetam a farmacocinética do CBD (WANG *et al.*, 2020).

Davis *et al.*, em uma vertente genética, identificou variações genotípicas que podem interferir no tratamento com CBD: as variações em AOX1, SLC15A1 e DYP melhoram a resposta, enquanto o ABP1 diminui a resposta em até 94%. As variações nas enzimas CYP também mostram associação com a menor chance de resposta, com exceção da CYP17A1, além dela a FMO2, FMO4 e ADH4 também tiveram o mesmo efeito. Dos genes associados à res-

posta do CBD, cerca de 58,6% foram identificados na rede de coexpressão (DAVIS *et. al.*, 2021).

Os estudos abordados, em sua maioria, estão em fase de teste para a terapia com CBD para as diversas síndromes com quadro epilético, além de possuírem uma amostra pequena para resultados mais conclusivos. Entretanto, os achados, em sua totalidade, descrevem o uso do CBD nesses casos como benéfico, com efeitos adversos contornáveis pela medicina.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos concluíram que houve diminuição das convulsões pelo uso de CBD, sendo que também houve resultados promissores para convulsões motoras e para a frequência das crises de pacientes com FIAS e TCS. A eficácia de CBD está diretamente relacionada à sua dose, obtendo melhor eficácia na sua dose máxima. Os resultados positivos foram avaliados tanto em pacientes adultos quanto em pacientes pediátricos e vários estudos mostraram a melhoria da qualidade de vida após o tratamento de ambos os grupos.

Existem efeitos adversos com o uso de CBD, que podem ser diarreia, dor no local de aplicação do gel transdérmico, perda de peso, febre, falta de apetite e sonolência. Dentre os

efeitos mais graves, está o estado de mal epilético, convulsão e pneumonia. Apesar do tratamento com CBD possua esses efeitos, ele é considerado um medicamento com perfil de segurança aceitável.

Os estudos apontam que alguns fatores podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica da CBD. Observa-se que pacientes em uso concomitante de CBD e clobazam podem ter a eficácia do tratamento reduzida, enquanto o uso de CBD com ácido valpróico resulta em um aumento das transaminases hepáticas. Além disso, fármacos como a zonisamida, levetiracetam e o estiripentol afetam a via de absorção do CBD, sendo que a última droga pode resultar em efeitos colaterais graves se usada concomitantemente. Outra questão que pode alterar o tratamento são os fatores genéticos, como a variação genotípica ABP1, que reduziu a eficácia do tratamento com CBD em 94%, e as variações da enzima CYP, as quais também podem interferir na resposta terapêutica.

Ademais, o estudo apresentou que a maioria dos ensaios clínicos com o uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia possuem uma amostra pequena e estão ainda em fase de teste. Portanto, é necessário a continuidade das pesquisas dessa forma de terapia, pois ela se mostra promissora para a atuação neuropsiquiátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEN-MENACHEM, E. *et al.* A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs*, v. 34, n. 6, p. 661, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00726-4>.
- DAVIS, B.H. *et al.* Pharmacogenetic Predictors of Cannabidiol Response and Tolerability in Treatment-Resistant Epilepsy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 110, n. 5, p. 1368, 2021. <https://doi.org/10.1002/cpt.2408>.
- GALLUCCI NETO, J. & MARCHETTI, R.L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 27, n. 4, p. 323, 2005. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000400013>.
- KLOTZ, K.A. *et al.* Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs*, v. 35, n. 11, p. 1207, 2021. doi: 10.1007/s40263-021-00867-0.
- KNUPP, K.G. *et al.* Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure*, v. 72, p. 23, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.09.007>.
- MILLER, I. *et al.* Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA Neurology*, v. 77, n. 5, p. 613, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.0073>.
- MITELPUNKT, A. *et al.* The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy and Behavior*, v. 98, p. 233, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.007>.
- NITRINI, R. & BACHESCHI, L.A. *A neurologia que todo médico deve saber*. São Paulo: Atheneu. 2003.
- PATEL, A.D. *et al.* Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*, v. 62, n. 9, p. 2228, 2021. <https://doi.org/10.1111/epi.17000>.
- PRIVITERA, M. *et al.* Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*, v. 62, n. 5, p. 1130, 2021. <https://doi.org/10.1111/epi.16878>.
- SCHEFFER, I.E. *et al.* Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*, v. 62, n. 10, p. 2505, 2021a. <https://doi.org/10.1111/epi.17036>.
- SCHEFFER, I.E. *et al.* Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*, v. 4, n. 9, p. e2123930, 2021b. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23930>.
- THIELE, E. *et al.* Cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*, v. 60, n. 3, p. 419, 2019. <https://doi.org/10.1111/epi.14670>.
- THOMPSON, M.D. *et al.* Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, v. 111, p. 107299, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107299>.
- VANLANDINGHAM, K.E. *et al.* A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug–Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 60, n. 10, p. 1304, 2020. <https://doi.org/10.1002/jcph.1634>.
- WANG, G.S. *et al.* Disposition of Oral Cannabidiol-Rich Cannabis Extracts in Children with Epilepsy. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 59, n. 8, p. 1005, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00869-z>.