

Canabidiol no tratamento da epilepsia

Andryele Cristine Rosa, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil, dryros@hotmail.com

Kimberly Rama, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil, kimrama14@gmail.com

Orientador Prof. Dr. Lucas Alcântara Sica de Toledo, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil, lucas.toledo@grupointegrado.br

Resumo: Considerando que o Canabidiol possui utilização no tratamento de disfunções do sistema nervoso central, pesquisas foram realizadas para comprovar sua eficácia e segurança no tratamento da epilepsia. Dessa forma, objetivou-se revisar estudos sobre a utilização de medicamento a base de *C. sativa* em epilepsia refratária. Para isso foi conduzida uma busca bibliográfica nas bases de dados: Google acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram incluídas nessa pesquisa artigos em português e inglês que abordassem o uso de canabidiol por pacientes com epilepsia refratária. Ao final foram selecionados 13 artigos para uma análise temática. Todos os estudos demonstram percentual significativo de redução de crises aos pacientes sob o uso do CBD.

Palavras-chave: Canabidiol. Epilepsia. Epilepsia refratária. Tratamento.

Abstract: Considering that Cannabidiol is used in the treatment of central nervous system disorders, research has been carried out to prove its efficacy and safety in the treatment of epilepsy. Thus, the objective was to review studies on the use of medication based on *C. sativa* in refractory epilepsy. For this, a bibliographic search was conducted in the databases: Google academic and Virtual Health Library. Articles in Portuguese and English that addressed the use of cannabidiol by patients with refractory epilepsy were included in this research. In the end, 13 articles were selected for a thematic analysis. All studies demonstrate a significant percentage of crisis reduction in patients using CBD.

Keywords: Cannabidiol. Epilepsy. Refractory epilepsy. Treatment.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro, que não tenha sido causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos e se expressa por crises epiléticas repetidas. De acordo com a American Association of Neurological Surgeons (AANS), essas disfunções causam crises repetidas e levam os pacientes a apresentar convulsões. Os sinais elétricos incorretos no cérebro podem ter duração de segundos a minutos, em um determinado local, chamado de crise parcial ou espalhados pelos dois hemisférios cerebrais, chamada de crise generalizada (1).

Essa disfunção acomete de uma a duas de cada 100 pessoas. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas tenham epilepsia ativa. As lesões focais são predominantes e estima-se que 30 a 40% dos casos não são controlados com medicamentos convencionais, denominados como epilepsia refratária. Sabe-se que a epilepsia pode manter o desenvolvimento intelectual, físico e psicossocial normal, mas também pode ser um fator incapacitante podendo ser acompanhada por

transtornos mentais e de comportamento, prejudicando assim a qualidade de vida dos pacientes (2,6).

A associação de três fármacos anticrise (FAC) chega à probabilidade de controle das crises de até 65,1%. Após, novos fármacos adicionados aumentam apenas 1% de efetividade no controle. A diminuição da efetividade na adição consecutiva de FAC' s é denotada como epilepsia farmacorresistente (EFR) (3).

No ano de 1843, o canabidiol (CBD), um isolado da *Cannabis sativa*, foi usado para tratar uma recém-nascida com crises convulsivas severas, que resultaram na interrupção das convulsões. Pesquisas mostraram redução de 50% das crises epiléticas, frente a 40% dos pacientes testados já tratados com medicamentos disponíveis no mercado que não obtiveram respostas. Atualmente a Anvisa aprova 19 produtos de *Cannabis* para comercialização, dois com teor de THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol) acima de 0,2% (4).

Na classe dos canabinóides estão presentes dois principais compostos; o THC com propriedades psicoativas e CBD que não possui propriedades psicoativas e corresponde a 40% dos extratos da planta. Considerando que o CBD possui um grande potencial de pesquisa no tratamento de disfunções do sistema nervoso central e visando melhoria de qualidade de vida em pacientes com doenças neurológicas, são necessários estudos sobre o assunto para proporcionar tratamentos mais seguros e eficazes (5).

Assim, o presente estudo teve por objetivo revisar estudos sobre a utilização de medicamento à base de *C. sativa* em epilepsia refratária.

MÉTODO

A pesquisa foi feita on-line em bases de dados nas plataformas Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) a partir das palavras-chaves: Canabidiol; Epilepsia; Epilepsia refratária; Tratamento. Foram encontrados 1230 artigos no Google Acadêmico e 305 na Biblioteca Virtual em Saúde. Como critério para a seleção, optou-se por artigos em português e inglês que abordassem o uso de canabidiol por pacientes com epilepsia refratária. Foram selecionados 13 artigos para uma análise temática composta pelos seguintes aspectos de inclusão: informações básicas sobre a epilepsia, aplicação terapêutica do CBD, uso do CBD na epilepsia refratária, efeitos adversos e a utilização do princípio ativo (Figura 1). Os critérios de exclusão foram: estudos sobre o CBD associado a outro composto da *C. sativa* como forma de tratamento da epilepsia.

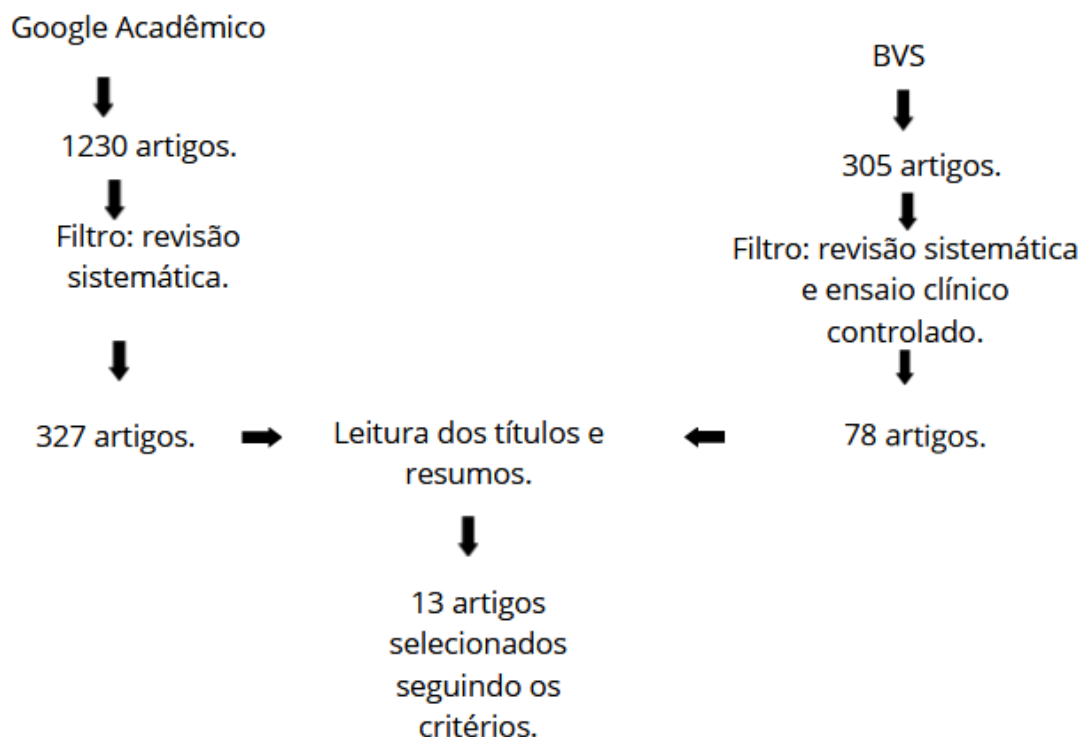


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos para o desenvolvimento da revisão narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EPILEPSIA REFRACTÁRIA NO CENÁRIO ATUAL

As crises epilépticas ocorrem pelo excesso de excitação neurológica mediada pelo neurotransmissor glutamato ou pela falta de inibição mediada pelo GABA (ácido gama-aminobutírico). Nas crises convulsivas ocorrem as contrações musculares, as quais podem ser do tipo tônico em que a contração muscular dura cerca de segundos a minutos, clônico; cada contração muscular é seguida por relaxamento ou mioclônicos; as contrações musculares são breves e leves semelhante a choques (1).

As epilepsias podem ser classificadas entre parciais que afetam apenas uma área do córtex cerebral e crises generalizadas acometem os dois hemisférios cerebrais. Muitas vezes não se conhece a causa da epilepsia, sendo crises desenvolvidas por herança genética, doenças pré-existentes no cérebro, malformações, acidentes vasculares isquêmicos ou hemorrágicos, lesões por trauma e infecções como meningite (6).

O diagnóstico correto auxilia na melhor escolha terapêutica para o paciente. No entanto, entre 30% e 40% das pessoas que têm epilepsia, apresentam crises de difícil controle. A epilepsia refratária é um termo usado para definir a persistência de crises epilépticas mesmo com o uso de fármacos anticonvulsivantes, para se

considerar uma epilepsia como refratária vários fatores devem ser considerados como gravidade das crises, padrão circadiano e impacto na qualidade de vida (1).

A terapia para epilepsia se constitui por três objetivos: eliminar ou diminuir ao máximo possível as crises convulsivas, evitar efeitos colaterais associados ao tratamento e auxiliar no manejo ou restauração da vida psicossocial (3).

Sabe-se que a epilepsia com manejo farmacológico pode manter o desenvolvimento intelectual e psicossocial, mas em pacientes com epilepsia refratária pode ser um importante fator incapacitante à medida que se agrava em transtornos mentais e de comportamento como depressão, vergonha, isolamento social, restrições de atividades, dificuldades no trabalho e relacionamentos sociais (7).

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA EPILEPSIA E SUAS PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS

Um fármaco antiepiléptico (anticonvulsivante) ideal para ser empregado como terapêutica deveria ter a eficácia de controlar todas as convulsões sem apresentar nenhuma reação adversa. Os FACs estabelecem a principal forma de tratamento das epilepsias, encontrando-se em grande variedade. A primeira prescrição de FAC para pacientes recém-diagnosticados suspende as crises em 50% dos casos. Caso o primeiro FAC falhe, é adicionado um segundo fármaco, o que costuma aumentar em 11,5% a probabilidade do controle das crises. A adição de um terceiro fármaco oferece 4,1% de probabilidade e a adição dos fármacos subsequentes aumenta somente 1% de probabilidade no controle das crises (3).

Os fármacos usados para tratar a epilepsia geralmente inibem o disparo dos neurônios no cérebro por: aumentar os efeitos inibitórios do ácido γ -aminobutírico (GABA); reduzir os efeitos dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato; ou alterar o movimento dos íons sódio e cálcio pelas membranas dos neurônios.

No Quadro 1 são apresentados algumas classes de fármacos antiepilépticos, seus respectivos mecanismos de ação e reações adversas.

Quadro 1 - Principais antiepilépticos, mecanismos de ação e reações adversas.

MEDICAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	REAÇÕES ADVERSAS
Benzodiazepínicos (Diazepam, Lorezapam)	Aumentam a eficiência da inibição sináptica GABAérgica.	Sedação, tolerância, dependência.
Barbituratos (Fenobarbital)	Prolongam e facilitam os efeitos inibitórios do GABA.	Irritação, sedação.
Hidantoínas (Fenitoína)	Bloqueia os canais de sódio dependente e inibem a geração de potenciais de ação.	Nistagmo, diplopia, anemia, sedação e teratogênese.

SIMPAR

Simposio de Pesquisa, Extensao e Inovacao do Parana

Realizacao



Nucleo de
Empreendedorismo,
Pesquisa e Extensao
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCARIA
Apoio ao Desenvolvimento Cientifico
e Tecnológico do Parana

Carbamazepina	Bloqueia os canais de sódio e inibe os disparos repetitivo nos neurônios.	Diplopia, ataxia, indução enzimática, discrasias sanguíneas, anemia.
Succinimidas (Etossuximida)	Bloqueia os canais de sódio dependentes de voltagem.	Dor no TGI, náuseas, letargia, dores de cabeça.
Ácido valpróico	Diminui a concentração da enzima responsável pela degradação do GABA e inibe os disparos repetitivos de alta frequência nos neurônios.	Desconforto gastrointestinal, anorexia, náuseas, hepatotoxicidade, perda temporária de cabelo.
Gabapentina	Bloqueia o canal de cálcio.	Sedação, vertigem, ataxia, alteração no comportamento, dor de cabeça e tremores.
Lamotrigina	Inativação do uso dos canais pré-sinápticos de sódio e bloqueio de canais de cálcio.	Sedação, ataxia, vertigem, dor de cabeça e dermatite.
Levetiracetam	Ainda não está esclarecido.	Sonolência, astenia e tontura.
Tiagabina	Inibe o transportador de GABA reduzindo a recaptção desse neurotransmissor pelos neurônios.	Nervosismo, vertigem, tremor, dificuldade de se concentrar e depressão.
Topiramato	Antagonista do receptor de glutamato, bloqueador de canal de sódio. Potencializa GABA.	Sedação, embotamento mental, cálculos renais e perda de peso.
Felbamato	Evidências sugerem o bloqueio do receptor NMDA.	Anemia aplásica e grave hepatotoxicidade.
Vigabatrina	Inibição irreversível da GABA-aminotransferase evitando a degradação do GABA.	Sedação, vertigem e ganho de peso.

(8).

Dentre as reações adversas dos fármacos antiepilépticos, uma que se destaca é o grande impacto à saúde da mulher, em especial as que estão em idade reprodutiva. Fármacos antiepilépticos interferem na biodisponibilidade dos contraceptivos hormonais e quando usados durante a gestação podem causar malformações congênitas, até aborto espontâneo. O ácido valpróico é o fármaco que apresenta maior risco de teratogenicidade, seguido pela fenitoína, fenobarbital, topiramato, carbamazepina e oxcarbazepina (8).

Apesar de uma ampla opção de medicamentos para tratar e controlar as crises epiléticas, uma porcentagem significativa (de 30 a 40%), predominam indivíduos com lesões focais; além de não conseguirem controlar as crises, sofrem com as graves reações adversas que podem levar à morte. Diante disso, estudos retomam os benefícios medicinais do canabidiol (1).

Na classe dos canabinoides, substâncias derivadas da *C. sativa*, o mecanismo de ação foi elucidado através da descoberta de dois receptores endocanabinóides; CB1 presente em maior quantidade no sistema nervoso central, e CB2 presente no sistema imunológico (9).

Os endocanabinóides; 2-araquidonoil glicerol (2-AG) e a anandamida são as moléculas que o corpo produz para atuar nos receptores endocanabinóides que estão acoplados proteína G inibitória, quando ativadas ocorre a redução de AMP cíclico intracelular, ocasionando a redução da atividade dos canais de cálcio e consequentemente a liberação de neurotransmissores como glutamato (10).

O CBD atua sobre os dois receptores, contudo, com pouca afinidade; ela é responsável por inibir a enzima FAAH (amida hidrolase de ácido graxo) responsável por degradar a anandamida. Dessa forma, a biodisponibilidade desse endocanabinóide é aumentada no sistema nervoso central contribuindo para a redução da excitação neuronal. A ação do CBD ainda não é totalmente esclarecida, mas a modulação do sistema endocanabinóide contribui para a redução da hiperexcitabilidade neuronal, estudos desde 1980 relatam percentual de melhora no perfil clínico dos pacientes com epilepsia (6).

Quadro 2. - Resultados de estudos do CBD na epilepsia.

Referência	Número de pacientes que receberam CBD	Dosagem do canabidiol administrado	Porcentagem de melhora
Cunha., et al 1980	8	200 - 300mg/dia	50% (4 pacientes) relataram ausência de crises convulsivas ao longo do experimento e 37,5% (3 pacientes) afirmaram terem uma melhora parcial.
Carlini., et al 1981	10	200 - 300 mg/dia	20% não obtiveram melhora, 30% afirmaram

SIMPAP

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de
Empreendedorismo,
Pesquisa e Extensão
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA
Apoio ao Desenvolvimento Científico
e Tecnológico do Paraná

			leve melhora, 10% grande melhora e 40% relataram que não tiveram mais crises.
Thiele., et al 2018	86	20 mg/kg/dia	A redução média da frequência de convulsões mensais foi em média 43,9%.
Devinsky., et al 2018	152	20 mg/kg/dia	Redução de 41,9% na frequência de convulsões.
Devinsky., et al 2019	264	30 mg/kg/dia	Redução de 44-51% na frequência de convulsões.
Laux., et al 2019	607	25 - 50 mg/kg/dia	Redução no total de convulsões de 44%. Essa redução se manteve sem grande aumento até a 96ª semana, com 50% de redução da frequência de convulsões totais.
Mitelpunkt., et al 2019	11	25 mg/kg/dia	Redução de 50% na frequência de convulsões.
Thiele., et al 2019	366	20 mg/kg/dia	Redução de 60% na frequência de convulsões.
Tzadok., et al 2016	74	1 - 20 mg/kg/dia	18% reportaram redução na frequência de crises de 75 – 100%; 34% uma redução de 50- 75%, 2% uma redução de 25 – 50%; e 26% uma redução 25%.
Gofshteyn., et al 2017	7	25 mg/kg/dia	Redução média de 90,94% na frequência das crises.
Szaflarski., et al 2018	132	50 mg/kg/dia	Registrou-se uma redução de 63,6% na frequência mensal de crises.
Hussain AS., et al 2015	117	4,3 mg/kg/dia	85% dos pais referiram uma redução na frequência das crises, 14% reportaram ausências de crises.
Neubauer., et al 2018	66	8 mg/kg/dia	Em 48,5% houve uma redução maior de 50% na frequência mensal de crises; 21,2% dos doentes ficaram livres de crises.

Na pesquisa de Cunha (1980), foram avaliados 15 pacientes com epilepsia generalizada, eles foram divididos aleatoriamente e receberam 200-300mg/dia de CBD ou placebo, durante 18 semanas. Quatro pacientes usando CBD relataram ausência de crises convulsivas ao longo do experimento e 3 pacientes afirmaram terem uma melhora parcial. No grupo placebo, sete pacientes mantiveram-se sem melhoras (11).

Um grupo de 11 voluntários com epilepsia secundária generalizada que não estavam respondendo ao tratamento antiepilético participaram de um estudo onde foram acompanhados e registrado o número de crises duas semanas antes. Eles foram aleatoriamente distribuídos e começaram a receber 200-300mg/dia de CBD ou placebo durante 2-18 semanas. Os participantes continuaram tomando os antiepiléticos que já usavam. No grupo placebo de 8 voluntários, 7 relataram não haver melhora das crises e 1 relatou ausência total de crises convulsivas. No grupo CBD, 2 relataram não terem melhoras, 3 relataram leve melhora, 1 grande melhora e 4 relataram que não tiveram mais crises (12).

Um trabalho randomizado e duplo cego envolveu pacientes com síndrome de Lennox - Gastaut e resistência ao tratamento antiepilético. Oitenta e seis pacientes receberam 20 mg/kg/dia de CBD, durante 14 semanas, 85 receberam placebo. A média da redução da frequência das crises mensais foi de 43,9% no grupo CBD e 21,8 no grupo placebo. 86% dos participantes tiveram efeitos adversos no grupo CBD e 69% no grupo placebo. Os efeitos no grupo CBD incluíram: diarreia (13%), sonolência (14%), piroxia, diminuição do apetite e vômito (13).

Pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut participaram de um estudo randomizado duplo cego em que foram acompanhados um mês antes do início do estudo e apresentaram frequência de crises convulsivas com média de 2 episódios de convulsão por semana. Um grupo de 76 pacientes receberam CBD, 20 mg/kg/dia de 12/12 horas e outros 76 pacientes receberam 10 mg/kg/dia de 12/12 horas, ambos durante 14 semanas, 76 pacientes receberam placebo. Durante o período de tratamento, o grupo que recebia 20mg/kg/dia de CBD obteve uma diminuição percentual de convulsões de 41,9%. No grupo que recebia 10 mg/kg/dia de CBD a diminuição foi de 17,2%. As reações adversas mais comuns foram: sonolência (30% participantes no grupo de 20 mg/kg/dia e 21% no grupo que recebia 10mg/kg/dia), perda de apetite (26% no grupo que recebia 20 mg/kg/dia e 16% no grupo que recebia 10 mg/kg/dia) e diarreia (15% dos participantes no grupo 20 mg/kg/dia e 10% no grupo 10 mg/kg/dia) (14).

Em um ensaio clínico, foram estudados 264 pacientes com Síndrome de Dravet. Em média cada paciente já usava 3 antiepiléticos concomitantes, foi utilizado 2,5-30 mg/kg/dia de CBD durante 39 semanas. A média de redução do total de convulsões foi de 44-51%. Os principais efeitos adversos foram: diarreia (34,5%), piroxia (27,3%), diminuição do apetite (25,4%) e sonolência (24,6%). Pacientes em uso do

ácido valpróico tiveram elevação das transaminases hepáticas em mais de 3 vezes ao limite normal (15).

Foram analisados 607 pacientes com uso de 3 antiepiléticos em média, fizeram o uso de CBD durante 78,3 semanas. A dose inicial foi de 2-10mg/kg/dia e foi aumentando até 25-50 mg/kg/dia. Com 12 semanas de tratamento houve uma redução de 44% das crises, a redução total chegou a 50% da frequência de crises. Os efeitos adversos foram: sonolência (30%) e diarreia (24%) (16).

Participaram de um estudo 16 crianças resistentes ao tratamento antiepilético. As doses foram aumentadas aos poucos durante 2 semanas, até atingir 25 mg/kg/dia com limite de 450 mg/dia. A dose limite foi mantida por 10 semanas. A diminuição na frequência das convulsões foi de mais de 50% (17).

Com o objetivo de avaliar o tratamento a longo prazo com CBD, um estudo convidou pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut que já haviam participado de outros estudos com CBD, o objetivo foi avaliar o tratamento a longo prazo. Foi utilizado inicialmente a dose de 2,5mg e aumentada durante 2 semanas até 20mg/kg/dia. Um grupo de 366 pacientes participaram. A diminuição média da frequência de convulsões foi de 48% e na 48ª semana a redução chegou a 60% (18).

Participaram de um estudo open label 74 pacientes com epilepsias refratárias em que passaram por tratamentos com mais de 7 antiepiléticos. Em 89% dos casos houve redução da frequência mensal de crises: 18% reportaram uma redução de 75-100%; 34% uma redução de 50-75%; 12% uma redução de 25-50%; e 26% uma redução <25% na frequência mensal de crises; em 7% dos casos houve agravamento da frequência de crises, levando à descontinuação do tratamento (19).

Um estudo com 7 pacientes epiléticos de até 7 anos, com dose máxima de 25 mg/kg/dia. Houve redução média de 90,94% na frequência de crises 4 semanas após a introdução do CBD; redução média de 71,8% da frequência de crises às 48 semanas de tratamento com CBD (20).

Em um trabalho com 70 crianças e 62 adultos com epilepsia fármaco-resistentes, foi utilizado até 50 mg/kg/dia de CBD. Para doses entre 20 e 30 mg/kg/dia, registou-se uma redução de 63,6% na frequência mensal de crises, à semana 12 do estudo (média entre crianças e adultos) (21).

Participaram de um estudo 117 pessoas com epilepsia fármaco-resistente em crianças, com dose oral de CBD mediana de 4,3 mg/kg/dia. 85% dos pais referiram uma redução na frequência de crises, 14% reportaram ausência de crises sob uso de CBD, o tempo médio de uso foi de 6,8 meses (22).

Participaram de um estudo 66 pacientes com epilepsia fármaco-resistente com início na infância, a dose administrada de CBD foi de 8 mg/kg/dia. Em 48,5% houve uma redução $\geq 50\%$ na frequência mensal de crises; 21,2% dos doentes ficaram livres de crises; 22,7% não responderam ao tratamento (23).

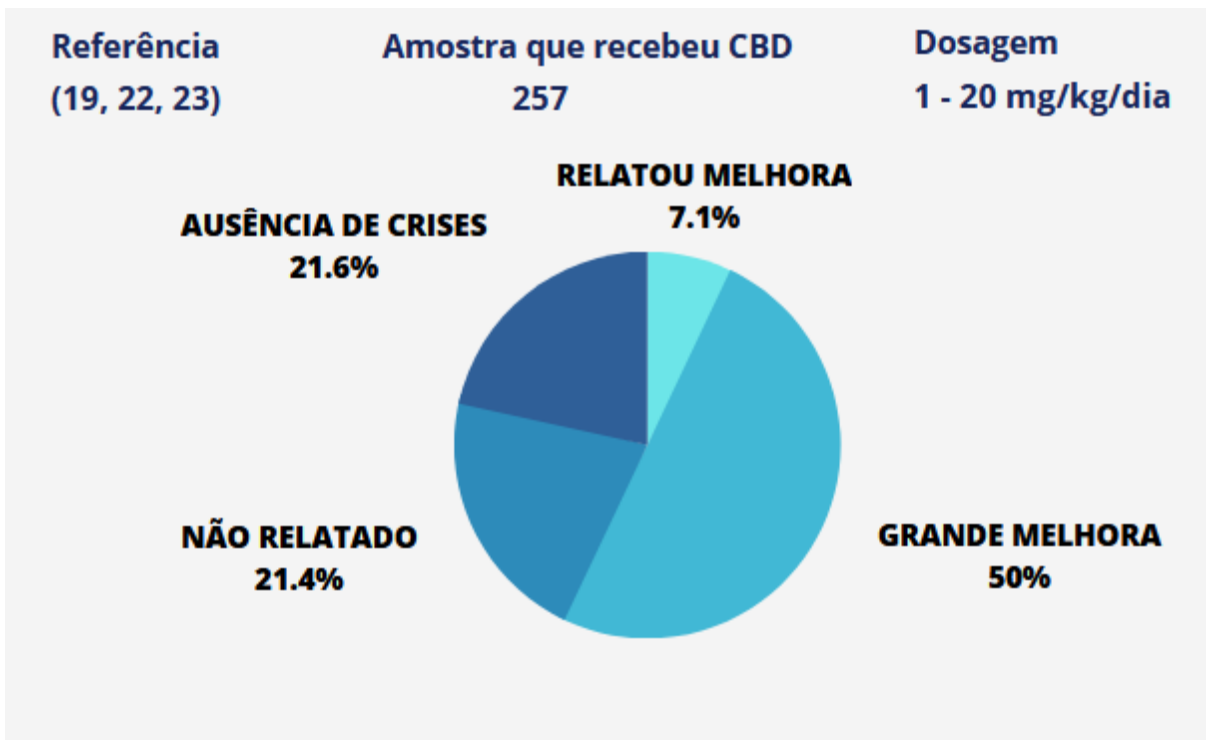


Figura 2 - Gráfico do resultado dos estudo

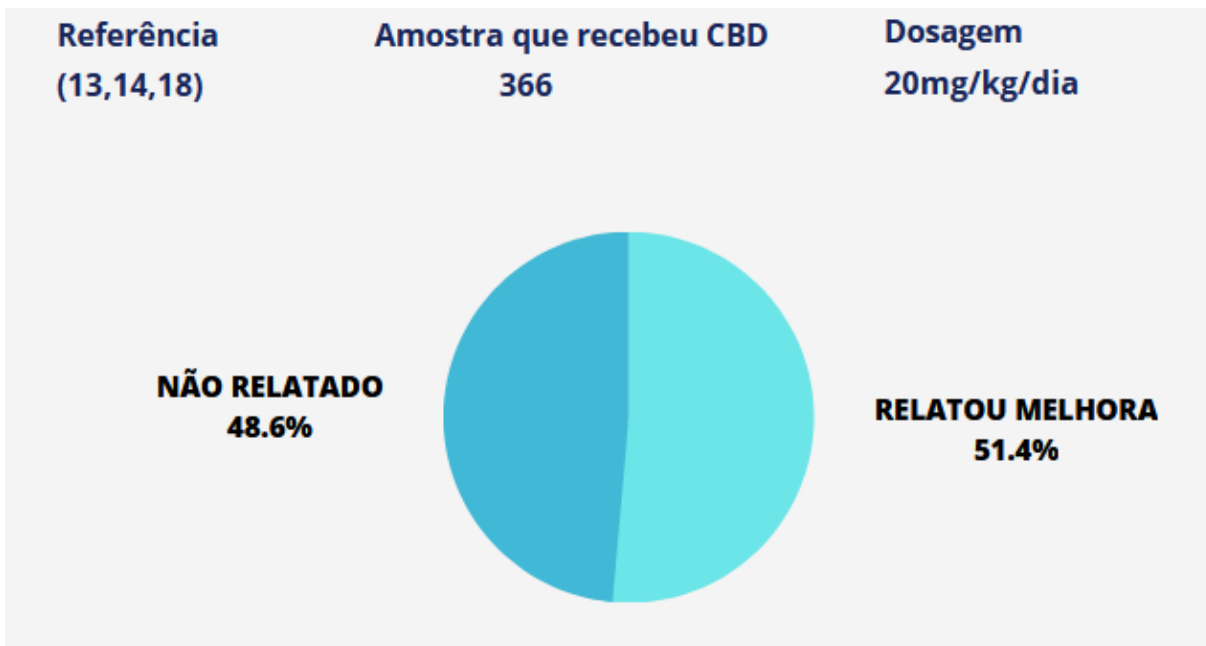


Figura 3 - Gráfico do resultado dos estudos.

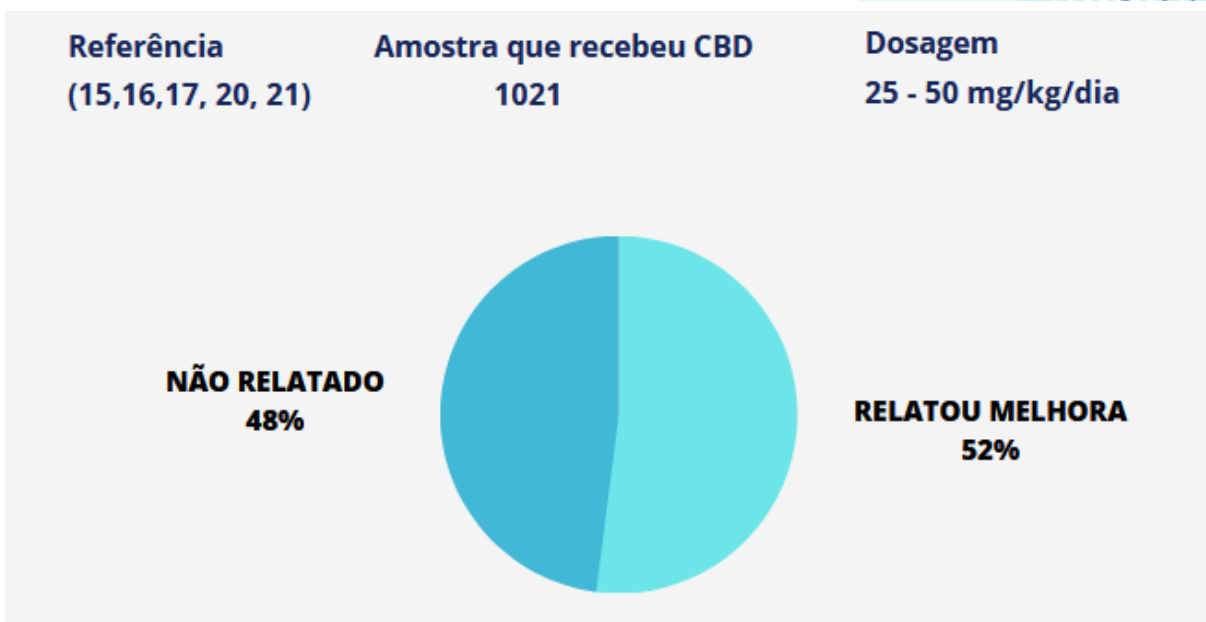


Figura 4 - Gráfico do resultado dos estudos.

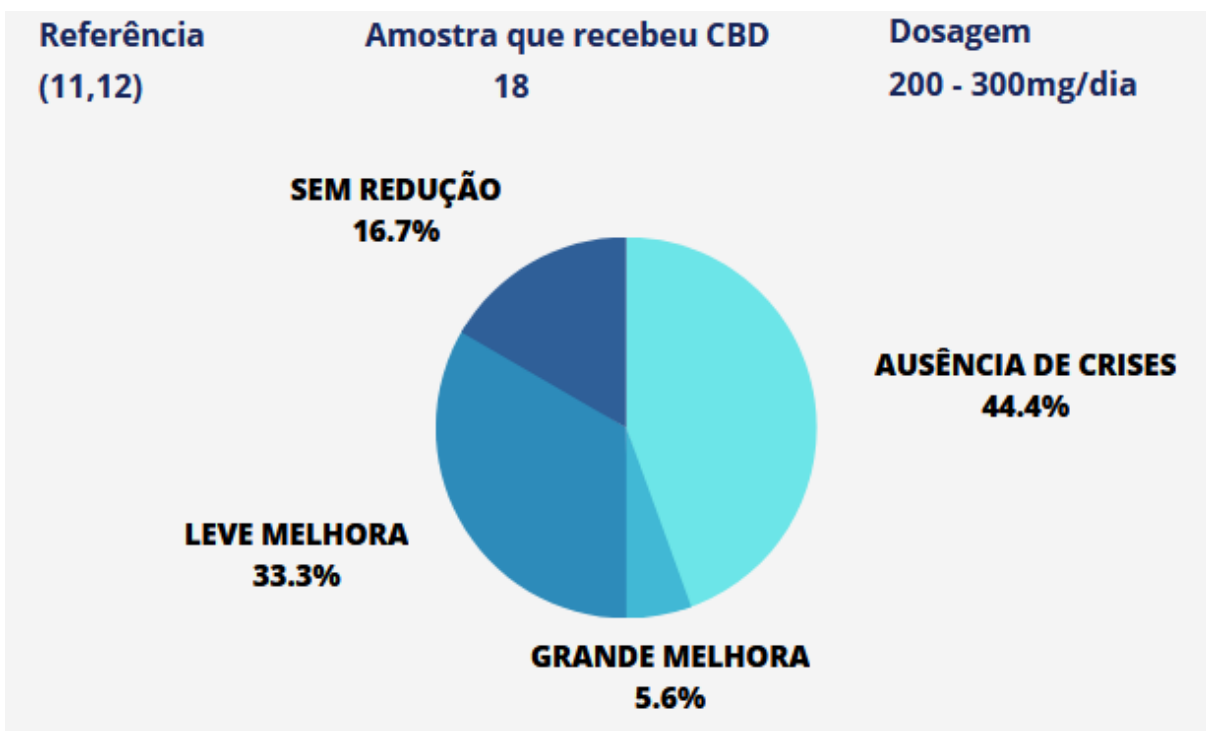


Figura 5 - Gráfico do resultado dos estudos.

Nos estudos avaliados foram incluídos crianças e adultos doentes, dentre eles indivíduos com epilepsia grave e resistentes ao tratamento, onde estes estavam utilizando de até três fármacos antiepiléticos em concomitância, mantendo, ainda

assim, crises convulsivas frequentes. Estes estudos demonstram a eficácia do CBD, em associação aos fármacos já em uso, em caso da politerapia (9).

Os casos de efeitos adversos relatados associados a introdução da CBD no tratamento foram: sonolência, diminuição do apetite, fadiga, diarreia e elevação da atividade sérica de enzimas hepatocitárias (quando em associação ao ácido valpróico). Ainda assim, estes efeitos adversos foram considerados moderados e toleráveis, resolvendo-se no decorrer dos estudos (24).

INCORPORAÇÃO DO CANABIDIOL NO SUS

O paciente considerado refratário não mantém o controle da frequência das crises epiléticas apesar do uso de pelo menos dois antiepiléticos. Nesses casos, as alternativas disponíveis pelo SUS são o tratamento cirúrgico ou a estimulação elétrica do nervo vago. Outras opções têm sido buscadas por pacientes e profissionais da saúde, destacando-se o uso medicinal da *Cannabis*.

A Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990, estabelece que a incorporação, exclusão ou a alteração de novos medicamentos ou de protocolos clínicos são de atribuição do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). A análise deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, efetividade e segurança (25).

Atualmente a Anvisa aprova 19 produtos de *Cannabis*, a dispensação deve ser realizada mediante apresentação de Notificação de Receita "B" para produtos com menos de 0,2% de THC ou Notificação de receita "A" para produtos com mais de 0,2% de THC, seguindo a Portaria SVS/MS Nº 344, de 1988.

No Brasil, em 30 de outubro de 2014 entrou em vigor a Resolução nº 2112, que regulamenta o uso de CBD, restritamente, para tratamento de epilepsia refratária. Em 2015, a ANVISA colocou a substância na lista de compostos controlados para fins medicinais por não haver queixas de dependência química, porém ainda não é liberado como medicamento e sim um uso de caráter compassivo devido ao esgotamento de alternativas medicamentosas (6).

A RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019 define as condições para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, e os requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais.

Os produtos de *Cannabis* podem ser prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, o médico prescritor deve ser diretamente responsável pelo paciente. A dispensação é exclusiva das farmácias sem manipulação ou drogaria.

A RDC n.º 335/2020 dispõe que para importação e uso de produto derivado de *Cannabis* os pacientes devem se cadastrar junto à Anvisa, por meio de formulário eletrônico para a importação e uso de produtos derivados, disponível no Portal de Serviços do Governo Federal. A aprovação dependerá da avaliação da Anvisa e é necessário para o cadastramento a prescrição do produto feito por profissional legalmente habilitado.

O plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do canabidiol nos medicamentos antiepiléticos no SUS. Os membros da Conitec consideraram que não há evidências suficientes para justificar a incorporação (25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os estudos selecionados que compuseram esse artigo demonstraram melhora clínica efetiva na diminuição da frequência das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária. Dessa forma é imprescindível destacar o potencial terapêutico do CBD para os pacientes acometidos.

Para sua incorporação no SUS são poucos os estudos realizados e disponíveis que permitem fazer uma avaliação cuidadosa dos benefícios, eficácia e segurança do CBD no tratamento da epilepsia refratária. Todavia, existem evidências que suportam o potencial terapêutico com uma boa tolerabilidade na maioria dos pacientes, mesmo em uso de três antiepiléticos simultâneos.

REFERÊNCIAS

- (1) KRUSE, Marianne; SOUZA, Patrícia. A importância do princípio ativo canabidiol (CBD) presente na *Cannabis sativa* L. no tratamento da ep. 2015. 4 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.
- (2) SCHLINDWEIN-ZANINI, Rachel; PORTUGUEZ, Mirna Wetters; COSTA, Danielle I.; MARRONI, Sabine; COSTA, Jaderson Costa da. Epilepsia refratária: repercussões na qualidade de vida da criança e de seu cuidador. *Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology*, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 159-162, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492007000400003>.
- (3) BENINCÁ, Saulo André *et al.* Severidade das crises epiléticas e qualidade de vida dos pacientes com epilepsia farmacorresistente em uso de dieta cetogênica. *Boletim do Curso de Medicina da Ufsc, Florianópolis*, p. 63-68, dez. 2021.
- (4) MALCHER-LOPES, R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Revista da Biologia*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 43-59, 2018. DOI:

10.7594/revbio.13.01.07. Disponível em:
<https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/109133>. Acesso em: 30 ago. 2022.

(5) MAGALHÃES, Isabella Fernandino *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária. *Nbc-Periódico Científico do Núcleo de Biociências*, [s. l.], v. 11, p. 14-30, 22 jun. 2021.

(6) BASILIO, Pamela Valera; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. *Revista Saúde Unitoledo, Araçatuba*, v. 3, p. 86-96, dez. 2019.

(7) FERNANDES, Paula Teixeira; LI, Li Min. Percepção de estigma na epilepsia. *Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology*, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 207-218, dez. 2006. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492006000700005>.

(8) BRAGHIROLI, Iglesias D. *Farmacologia Aplicada*. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788595023116. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595023116/>. Acesso em: 03 out. 2022.

(9) COSTA, Jorge Duarte Garrido dos Santos. *Canabinóides no tratamento da epilepsia em idade pediátrica*. 2021. 33 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - Fmuc, Coimbra, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/98366>. Acesso em: 30 ago. 2022.

(10) CARVALHO, Cristiane Ribeiro de; FRANCO, Pedro Leite Costa; EIDT, Ingrid; HOELLER, Alexandre Ademar; WALZ, Roger. CANABINOIDES E EPILEPSIA: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittalle - Revista de Ciências da Saúde*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 54-63, 26 mar. 2017. Lepidus Tecnologia.
<http://dx.doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292>.

(11) CUNHA, Jomar M.; CARLINI, E.A.; PEREIRA, Aparecido E.; RAMOS, Oswaldo L.; PIMENTEL, Camilo; GAGLIARDI, Rubens; SANVITO, W.L.; LANDER, N.; MECHOULAM, R.. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 175-185, 1980. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000137430>.

(12) CARLINI, Elisaldo A.; CUNHA, Jomar M.. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. *The Journal Of Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 417-427, 9 ago. 1981. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x>.

(13) THIELE, Elizabeth; MARSH, Eric D; A FRENCH, Jacqueline; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, Maria; BENBADIS, Selim R; JOSHI, Charuta; LYONS, Paul D; TAYLOR, Adam; ROBERTS, Claire;

SOMMERVILLE, Kenneth. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, [S.L.], v. 391, n. 10125, p. 1085-1096, mar. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3).

(14) DEVINSKY, Orrin; PATEL, Anup D.; CROSS, J. Helen; VILLANUEVA, Vicente; WIRRELL, Elaine C.; PRIVITERA, Michael; GREENWOOD, Sam M.; ROBERTS, Claire; CHECKETTS, Daniel; VANLANDINGHAM, Kevan E.. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 378, n. 20, p. 1888-1897, 17 maio 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1714631>

(15) DEVINSKY, Orrin; NABBOUT, Rima; MILLER, Ian; LAUX, Linda; ZOLNOWSKA, Marta; WRIGHT, Stephen; ROBERTS, Claire. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open label extension trial. *Epilepsia*, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 294-302, 23 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14628>.

(16) LAUX, Linda C.; BEBIN, E. Martina; CHECKETTS, Daniel; CHEZ, Michael; FLAMINI, Robert; MARSH, Eric D.; MILLER, Ian; NICHOL, Kathryn; PARK, Yong; SEGAL, Eric. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Epilepsy Research*, [S.L.], v. 154, p. 13-20, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>.

(17) MITELPUNKT, Alexis; KRAMER, Uri; KEDEM, Moran Hausman; FINK, Efrat Zilbershot; ORBACH, Rotem; CHERNUHA, Veronika; FATTAL-VALEVSKI, Aviva; DEUTSCH, Lisa; HEFFETZ, Daphna; SACKS, Hagit. 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 & Behavior*, [S.L.], v. 98, p. 233-237, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.007>

(18) THIELE, Elizabeth; MARSH, Eric; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, Maria; HALFORD, Jonathan J.; GUNNING, Boudewijn; DEVINSKY, Orrin; CHECKETTS, Daniel; ROBERTS, Claire. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 419-428, 11 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14670>.

(19) TZADOK, Michal; ULIEL-SIBONI, Shimrit; LINDER, Ilan; KRAMER, Uri; EPSTEIN, Orna; MENASCU, Shay; NISSENKORN, Andrea; YOSEF, Omer Bar; HYMAN, Eli; GRANOT, Dorit. CBD-enriched medical cannabis for

intractable pediatric epilepsy. *Seizure*, [S.L.], v. 35, p. 41-44, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>.

(20) GOFSHTEYN, Jacqueline S.; WILFONG, Angus; DEVINSKY, Orrin; BLUVSTEIN, Judith; CHARUTA, Joshi; CILIBERTO, Michael A.; LAUX, Linda; MARSH, Eric D.. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *Journal Of Child Neurology*, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 35-40, 29 set. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073816669450>.

(21) SZAFIARSKI, Jerzy P.; BEBIN, Elizabeth Martina; CUTTER, Gary; DEWOLFE, Jennifer; DURE, Leon S.; GASTON, Tyler E.; KANKIRAWATANA, Pongkiat; FGOFLIU, Yuliang; SINGH, Rani; STANDAERT, David G. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 87, p. 131-136, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.020>.

(22) HUSSAIN, Shaun A.; ZHOU, Raymond; JACOBSON, Catherine; WENG, Julius; CHENG, Emily; LAY, Johnson; HUNG, Phoebe; LERNER, Jason T.; SANKAR, Raman. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and lennox-gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 47, p. 138-141, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009>.

(23) NEUBAUER, David; BENEDIK, Mirjana Perković; OSREDKAR, Damjan. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: experience from a single tertiary epilepsy center in slovenia. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 81, p. 79-85, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.009>.

(24) SILVA, Isabela Louise Caldeira; ROLINDO, Saullo José Silva; SILVA, Samuel Campos; COSTA, Daniel Graciano; SILVA FILHO, Hélio Fernandes da; DINIZ, Denise Sisterolli. Tratamento da epilepsia com canabidiol: uma revisão da literatura / cannabidiol treatment of epilepsy. *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 28352-28365, 20 dez. 2021. South Florida 709.5036.5308.8570Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n6-382>.

(25) BRASIL. Ana Carolina de Freitas Lopes. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CmatS/CggtS/Dgitis/Scie/MS (org.). Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. Brasília, 2021. 50 p.