

**USO DE CANABIDIOL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM  
EPILEPSIA REFRACTÁRIA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL:  
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E EVIDÊNCIAS  
DISPONÍVEIS**

Júlia Marocco da Silva Lima<sup>1</sup>, Prof. Dr. Nivaldo Pereira Alves<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudante de Medicina no Centro Universitário de Brasília; jmarocco@gmail.com

<sup>2</sup> Docente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; nipeal@gmail.com

Contato: jmarocco@gmail.com; Tel.: (61) 98519-9901

**Editor Acadêmico:**

Dr. PhD João de Sousa Pinheiro Barbosa

Dr. PhD Neulânio Francisco de Oliveira

**Recebido:** 30 de agosto de 2024

**Revisado:** 10 de março de 2025

**Aceito:** 10 de abril de 2025

**Publicado:** 30 de abril de 2025

**Resumo:** Atualmente, o canabidiol (CBD) representa uma alternativa favorável para o tratamento de epilepsias refratárias ao tratamento convencional, porém ainda não há consenso acerca de seu uso em diferentes síndromes. Sendo assim, o presente estudo visa avaliar as evidências atualmente disponíveis na literatura acerca das propriedades farmacológicas e do uso clínico do canabidiol em pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento convencional. Foi realizada uma revisão clínica baseada na literatura disponível nas bases de dados Pubmed, LILACS e Scielo utilizando os descritores “Cannabidiol” e “Epilepsy”, presentes no DeCS/MESH, sendo selecionados 20 artigos, publicados entre 2014 e 2024. Encontrou-se que, nesse contexto, o CBD pode atuar tanto por vias que visam o controle da excitabilidade neuronal, quanto por vias anti-inflamatórias, visto que a neuroinflamação constitui um fator contribuinte para o quadro. Ainda, apesar de sua farmacocinética apresentar-se de forma complexa e de alguns estudos ainda apresentarem limitações metodológicas, o uso do CBD para variadas formas de epilepsia refratária vem produzindo respostas satisfatórias, com redução da frequência de crises convulsivas e tolerabilidade favorável. Sendo assim, conclui-se que o CBD representa uma alternativa promissora no tratamento dessa condição, sendo importante o desenvolvimento de evidências mais robustas de modo a orientar a construção de protocolos adequados e obter a aceitação regulatória.

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

**Palavras-chave:** Canabidiol; Epilepsia Resistente a Medicamentos; Farmacologia.

### **1. Introdução**

A epilepsia constitui a condição neurológica crônica mais comum nos primeiros 10 anos de vida<sup>1</sup>, sendo caracterizada por uma predisposição constante do cérebro a originar crises epiléticas e por suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Pode ser definida por duas crises não provocadas com um

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

intervalo maior que 24 horas entre si, por uma crise não provocada com probabilidade de novas crises nos próximos 10 anos ou pelo diagnóstico de alguma síndrome epilética<sup>2</sup>.

Nas últimas décadas, registrou-se um aumento exponencial no desenvolvimento de fármacos para o controle da ocorrência de crises convulsivas, porém não houve redução proporcional dos indivíduos com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico. Assim, atualmente, um terço dos casos ainda apresenta convulsões persistentes e não controladas mesmo com acesso a medicações com eficácia comprovada<sup>3</sup>.

Tradicionalmente, o tratamento desse quadro visa primariamente a melhora da qualidade de vida do paciente, baseando-se principalmente em fármacos antiepiléticos, que atuam por meio de mecanismos como o bloqueio dos canais de sódio, o aumento da inibição GABAérgica, o bloqueio dos canais de cálcio e a ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica<sup>2</sup>. Recentemente, porém, com o crescimento do interesse por novos fármacos, o uso medicinal da *Cannabis sativa*, mais especificamente do canabidiol (CBD), ganhou destaque no âmbito da epilepsia, especialmente nos casos refratários ao tratamento convencional<sup>1</sup>.

Mais de 565 compostos já foram isolados da planta em questão, com ao menos 120 identificados como canabinóides naturais, sendo o CBD um dos mais relevantes entre eles<sup>4</sup>. Diferentemente do tetrahydrocannabinol (THC), o CBD não apresenta propriedades psicoativas<sup>5</sup>, e é capaz de atuar de maneira indireta como um agonista de receptores canabinóides, corroborando com seus efeitos neuroprotetores por meio do controle da hiperatividade neuronal que caracteriza as convulsões<sup>4,5</sup>.

Nesse cenário, o potencial uso do CBD como tratamento para a epilepsia vem ganhando destaque desde o final do século XX, especialmente a partir de 2010, e estudos demonstraram que seu uso associado com fármacos antiepiléticos é capaz de promover ação anticonvulsiva<sup>6</sup>. Sendo assim, em outubro de 2022, o Conselho Federal de Medicina atualizou a resolução anterior, autorizando a prescrição de CBD como terapia médica, porém restrita ao tratamento de epilepsias refratárias às terapias convencionais em crianças e adolescentes na síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa<sup>7</sup>.

Atualmente, o CBD apresenta efeito antiepilético reconhecido, mas a falta de regulação e padronização levanta preocupações acerca de sua implementação, bem

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

como a robustez limitada de informações acerca da segurança a longo prazo e interações com outros fármacos, apesar da tolerabilidade favorável<sup>8,9</sup>. Nessa perspectiva, o objetivo do presente estudo será avaliar as evidências atualmente disponíveis na literatura acerca das propriedades farmacológicas e do uso clínico do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento convencional, de modo a esclarecer os mecanismos de ação e potenciais benefícios dessa terapia.

### **2. Métodos**

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio da busca eletrônica nas bases de dados Pubmed, LILACS e Scielo, utilizando-se os descritores “Cannabidiol” e “Epilepsy”, presentes no DeCS/MESH, associados pelo descritor booleano “AND”. Foram incluídos estudos de natureza integrativa, sistemática e meta-análises, publicados de 2014 até junho de 2024, nas línguas inglês, português e espanhol. Após excluídos os artigos duplicados, realizou-se leitura exploratória do título e resumo para avaliar adequação ao tema, sendo selecionados ao final 19 artigos. Foram utilizados também 2 documentos do Ministério da Saúde e Conselho Federal de Medicina.

### **3. Resultados**

A epilepsia é uma patologia neurológica crônica que afeta cerca de 70 milhões de pessoas globalmente, com maior incidência no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade<sup>5</sup>. A convulsão, evento recorrente que caracteriza essa condição, é determinada por atividade neuronal anormal excessiva ou sincronizada no cérebro, e pode ser associada a déficits sensorio-motores e cognitivos, pior qualidade de vida e maior risco de morte prematura<sup>10</sup>.

Atualmente, estudos apontam a neuroinflamação como um fator importante na fisiopatologia de diversos distúrbios epiléticos, tendo sido identificada tanto antes da instalação da epilepsia quanto após a ocorrência de crises convulsivas. Esse tipo de inflamação constitui uma resposta fisiológica mediada por células da glia, especialmente a micróglia, geralmente não controlada de forma adequada em cérebros com alguma patologia<sup>11</sup>.

De maneira geral, 70% dos pacientes com epilepsia atingem controle satisfatório das crises convulsivas com os tratamentos convencionais, porém aproximadamente 30%

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

apresentam sintomas refratários e não atingem a remissão desses eventos<sup>5</sup>. Esse cenário caracteriza a epilepsia resistente ao tratamento farmacológico.

### *3.1. Mecanismo de ação do canabidiol*

O sistema endocanabinóide é um importante componente do sistema nervoso, que apresenta como principal função a modulação da atividade sináptica pela liberação de substâncias endocanabinóides<sup>11,12</sup>. Os receptores canabinóides, parte desse sistema, são receptores acoplados à proteína G, alvos para os canabinóides e reguladores de funções como dor, inflamação, emoção, homeostase neuronal e reparo de células gliais<sup>13</sup>. O CBD apresenta uma baixa afinidade por essas estruturas, e, portanto, atua pela modulação dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1R), capazes de reduzir a excitabilidade neuronal e a liberação de neurotransmissores, e tipo 2 (CB2R), responsáveis por modulação imunológica, por meio da interação com outros alvos moleculares<sup>6,10,14</sup>. Nesse sentido, destacam-se a anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), chamados endocanabinóides, como os ligantes endógenos desses receptores<sup>15</sup>.

Após ativado, a principal ação do CB1R consiste na redução da liberação pré-sináptica de glutamato, podendo assim prevenir ou controlar a hiperexcitabilidade neuronal pela abertura dos canais de potássio e bloqueio dos canais de cálcio. Sendo assim, o CBD é capaz de modular seu funcionamento por meio de sua ligação com o receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) e interação com proteínas envolvidas com a inativação da anandamida, prolongando sua ação e corroborando com a ativação do receptor canabinóide<sup>1</sup>.

Nesse contexto, foi demonstrado que o CBD pode atuar como agonista dos receptores vanilóides, que contribuem para a percepção de calor, reações inflamatórias e percepção dolorosa, de modo a promover sua ativação, desfosforilação e dessensibilização. Dessa forma, esse fitofármaco promove uma redução dos níveis de cálcio intracelulares e, conseqüentemente, da excitabilidade neuronal<sup>16</sup>. Ainda, a ativação do TRPV1 e possivelmente receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV2) pode melhorar a fagocitose da micróglia<sup>1</sup>.

Além disso, tanto o CBD quanto o 2-AG podem atuar como moduladores alostéricos positivos dos receptores GABA, especialmente nos receptores tipo A, os quais constituem alvos de diversos fármacos clinicamente relevantes como benzodiazepínicos, barbitúricos e alguns anestésicos<sup>17</sup>. Dessa forma, foi demonstrado

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

que concentrações de 5  $\mu$ M podem otimizar a amplitude de correntes GABAérgicas, com eficácia semelhante ao flunitrazepam<sup>16</sup>.

Ainda, há evidências da existência de uma relação entre epilepsia e disfunção do sistema endocanabinoide, em especial no que diz respeito à neuroinflamação, que pode originar-se a partir de distúrbios na regulação da resposta imune promovida por esse sistema. Ao final do ciclo dos endocanabinóides, tanto a anandamida quanto o 2-AG são catalisados em ácido araquidônico e, respectivamente, em etanolamina e em glicerol. Nesse contexto, a enzima ciclooxigenase (COX), em especial a COX-2, que catalisa o primeiro passo da síntese de prostanóides, uma via potencialmente pró-inflamatória, por vezes utiliza o ácido araquidônico como substrato, e pode ser encontrada em níveis elevados no cérebro de pacientes com epilepsia<sup>11</sup>.

Outrossim, o metabolismo dos endocanabinóides também pode estar envolvido com outras vias inflamatórias: um conjunto de epoxigenases e hidrolases do citocromo P450 (CYP), presentes no cérebro e no fígado, podem catalisar a conversão de endocanabinóides em eicosanóides, bem como lipoxigenases podem catalisar a conversão do ácido araquidônico em leucotrienos. Diante disso, alguns estudos identificaram que outra forma pela qual o CBD pode aumentar os níveis de endocanabinóides e agir de modo anti-inflamatório se dá pela inibição da atividade da COX-2 e de determinadas isoenzimas do CYP, algumas delas envolvidas na formação de eicosanóides<sup>11</sup>.

Nesse sentido, o potencial neuroprotetor do CBD foi demonstrado em alguns estudos experimentais pela modulação de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  e pela regulação de células imunes. Além disso, tanto a sensibilidade quanto a densidade do TRPV1 são aumentadas durante condições de inflamação do tecido nervoso, e, tendo em vista a dessensibilização promovida pelo CBD nesse receptor, existe potencial de redução da inflamação<sup>10</sup>.

### *3.2. Farmacocinética do canabidiol*

Em ensaios clínicos, a administração do CBD tem sido feita principalmente de forma oral, por meio de cápsulas baseadas em óleo. No entanto, devido a suas propriedades lipofílicas, a absorção pode ser errática e a farmacocinética variável, apesar dessa característica favorecer sua ampla distribuição no sistema nervoso e em outros

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

tecidos, incluindo o adiposo, que poderia desencadear em seu acúmulo diante do uso crônico<sup>3,15</sup>.

Sendo assim, a biodisponibilidade oral foi estimada em 6% devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado<sup>15</sup>, que ocorre, em especial, pelo CYP2C19 e CYP3A4, entre outros, o que torna importante a atenção a interações medicamentosas, em especial no que diz respeito à prevenção de efeitos adversos<sup>18</sup>. Ainda, a substância pode atingir níveis elevados de ligação a proteínas séricas, alcançando até 10%<sup>15</sup>, e sua meia-vida pode alcançar de 18 a 32 horas<sup>14</sup>.

### *3.3. Evidências disponíveis do tratamento da epilepsia refratária com canabidiol*

Na década de 1970, estudos pré-clínicos com produtos derivados da *Cannabis sativa* em modelos animais demonstraram potencial efeito antiepiléptico, porém a proporção de compostos canabinóides e não canabinóides no extrato ainda não era conhecida. Com o isolamento do CBD, evidências mais acuradas tornaram-se disponíveis<sup>5</sup>.

Atualmente, a efetividade do CBD no tratamento de determinadas síndromes epiléticas, sendo elas a síndrome Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e esclerose tuberosa, já foi devidamente confirmada por ensaios clínicos estabelecidos. Embora estudos indiquem que outros tipos de epilepsia também podem se beneficiar de seu uso, as evidências robustas ainda se mostram limitadas<sup>1</sup>.

Nesse sentido, os dados disponíveis apontam para a possibilidade de seu uso no contexto de epilepsias intratáveis ou de difícil controle, determinadas como refratárias ao tratamento, bem como de casos em que há efeitos colaterais sérios com o uso dos medicamentos convencionais. A principal limitação, no entanto, constitui a necessidade de evidências mais estabelecidas quanto à farmacologia, à segurança a longo prazo e às possíveis interações medicamentosas<sup>9</sup>.

No contexto de populações pediátricas, os possíveis efeitos colaterais constituem uma importante preocupação. Nos Estados Unidos, foi conduzido um estudo autorizado pelo *Federal Drug Administration* (FDA) com um produto contendo 98% de CBD no qual todos os pacientes recebiam mais de um fármaco antiepiléptico, sendo alcançada uma redução de 50% das crises convulsivas em cerca de 40% dos pacientes. Nessa pesquisa, os principais efeitos colaterais foram sonolência, fadiga, perda ou ganho de peso, diarreia e alterações no apetite<sup>9</sup>.

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

Em uma metanálise com 8 artigos e 786 pacientes pediátricos e jovens adultos, realizada por Chico, Diaz e Contreras-Puentes<sup>19</sup>, 2024, 7 artigos reportaram que nenhum paciente ficou livre de convulsões com o uso de CBD, porém, em todos, foi observada uma redução na frequência dos episódios. Nos períodos de 2 semanas, 1 mês e 12 meses foi observada uma taxa de resposta de, respectivamente, 67%, 78% e 78%.

Quanto aos efeitos colaterais, uma metanálise de Fazlollahi *et al.*<sup>20</sup>, 2023, com 8 artigos, relatou a ocorrência de efeitos colaterais de qualquer gravidade em 9,7% dos pacientes em uso de CBD, incluindo principalmente diarreia, sonolência, redução do apetite e elevação de aminotransferases, sendo 1,2% efeitos adversos severos. Ainda, é importante considerar possíveis interações medicamentosas como promotoras de efeitos colaterais: o risco de sonolência mostrou-se aumentado naqueles indivíduos em uso concomitante de clobazam<sup>20</sup>.

#### **4. Discussão**

Atualmente, têm-se conhecimento de algumas vias nas quais o CBD pode atuar visando o controle da atividade neuronal epileptiforme. Considerando sua interação com o sistema endocanabinóide e o controle da liberação de glutamato por meio da ativação do CB1R, apesar de sua baixa afinidade pelo receptor, a substância é capaz de promover sua modulação por interações com outros alvos, entre eles os receptores vanilóides e as proteínas envolvidas na inativação da anandamida, ligante do CB1R<sup>1</sup>. A dessensibilização ou inativação de ambos esses alvos visam a redução de excitabilidade neuronal, assim como a interação do CBD com receptores GABA tipo A, de maneira análoga ao 2-AG, com potencial de otimizar a amplitude de correntes GABAérgicas<sup>16</sup>.

Além disso, o CBD pode apresentar ação potencialmente neuroprotetora por meio da modulação imunológica e do controle da neuroinflamação. O metabolismo dos endocanabinóides pode estar envolvido em vias inflamatórias pela formação de novas prostaglandinas inflamatórias e neurotóxicas, como as prostaglandinas E2 e F2 $\alpha$ , por ação da COX-2; pela formação de eicosanóides por ação de determinadas enzimas do CYP; e pela formação de leucotrienos por ação de lipoxigenases. Sendo assim, alguns desses processos, em especial a atividade da COX-2 e de enzimas do CYP, podem ser inibidos pelo CBD<sup>11</sup>, e já foi demonstrado que a substância é capaz de modular a ação de citocinas e de células imunes<sup>10</sup>.

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

Quanto à sua farmacocinética, apesar dos resultados promissores, foi constatado um cenário complexo, com biodisponibilidade variável e potencialmente uma taxa elevada de interações medicamentosas, o que explica a variabilidade na forma em que o fármaco é ofertado nos estudos. Clinicamente, a maior limitação referente aos estudos com CBD em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento convencional diz respeito à grande variabilidade de síndromes epiléticas, bem como a diferença na apresentação e administração do fármaco<sup>14</sup>.

No entanto, considerando que seu mecanismo de ação é multifatorial, é possível observar respostas positivas de seu uso em epilepsias de etiologias diversas, e em geral com boa tolerabilidade<sup>14</sup>. Apesar de que alguns estudos apontam que os ensaios clínicos para doenças específicas ainda encontram limitações técnicas quanto à randomização e aplicação de métodos cegos e de comparação ativa<sup>9</sup>, vê-se que há suporte e espaço para a realização de pesquisas maiores e mais robustas.

### **5. Considerações Finais**

Conclui-se que o canabidiol representa uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com epilepsia refratária ao tratamento em pacientes pediátricos, sendo demonstrados resultados positivos quanto à redução das crises convulsivas diante de seu uso associado a outras medicações. No entanto, devido às lacunas de conhecimento ainda existentes principalmente a respeito de sua farmacocinética, ação a longo prazo e efeitos colaterais, seu uso estabelecido no Brasil por enquanto restringe-se à síndrome Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e esclerose tuberosa.

Apesar de seu perfil de segurança aparentar ser favorável, faz-se importante o desenvolvimento de estudos robustos a fim de determinar protocolos adequados e a aceitação regulatória, importantes para o estabelecimento dessa terapia emergente em epilepsias com etiologias diversas.

### **Referências Bibliográficas**

1 MOREIRA, Gabriela Araujo *et al.* Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 41, p. e2021197, 2022.

2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018**. Brasília, 2018.

3 OSHIRO, Carlos André; CASTRO, Luiz Henrique Martins. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 Suppl 1, p. 182-192, 2022.

## *Revisão de Acadêmicos e Professores da*

- 4 LI, Han *et al.* Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. **European journal of medicinal chemistry**, v. 192, p. 112163, 2020.
- 5 BOLETI, Ana Paula de A. *et al.* Biochemical aspects and therapeutic mechanisms of cannabidiol in epilepsy. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 132, p. 1214-1228, 2022.
- 6 PROSPÉRO-GARCÍA, Oscar *et al.* Endocannabinoids as therapeutic targets. **Archives of medical research**, v. 50, n. 8, p. 518-526, 2019.
- 7 CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2324 de 11 de outubro de 2022.
- 8 LATTANZI, Simona *et al.* Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: A systematic review of epileptic conditions beyond dravet syndrome and Lennox–Gastaut syndrome. **CNS drugs**, v. 35, p. 265-281, 2021.
- 9 BRUCKI, Sonia *et al.* Cannabinoids in neurology–Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, p. 371-374, 2015.
- 10 SILVESTRO, Serena *et al.* Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019.
- 11 KWAN CHEUNG, Keith A. *et al.* The interplay between the endocannabinoid system, epilepsy and cannabinoids. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 23, p. 6079, 2019.
- 12 LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the endocannabinoid system. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 6, p. 607-615, 2021.
- 13 REDDY, Doodipala Samba. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. **Experimental neurology**, v. 359, p. 114237, 2023.
- 14 ESPINOSA-JOVEL, Camilo. Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations. **Neurología (English Edition)**, v. 38, n. 1, p. 47-53, 2023.
- 15 DEVINSKY, Orrin *et al.* Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.
- 16 CIFELLI, Pierangelo *et al.* Phytocannabinoids in neurological diseases: could they restore a physiological GABAergic transmission?. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 723, 2020.
- 17 BAKAS, T. *et al.* The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. **Pharmacological research**, v. 119, p. 358-370, 2017.
- 18 HUESTIS, Marilyn A. *et al.* Cannabidiol adverse effects and toxicity. **Current neuropharmacology**, v. 17, n. 10, p. 974-989, 2019.
- 19 CHICO, Samuel Fernando Vargas; DIAZ, Daniel Alejandro Melendez; CONTRERAS-PUENTES, Neyder. Use of cannabidiol in the treatment of drug-refractory epilepsy in children and young adults: A systematic review. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 15, n. 2, p. 203, 2024.
- 20 FAZLOLLAHI, Asra *et al.* Adverse events of cannabidiol use in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 4, p. e239126-e239126, 2023.