

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE/RN  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

LETÍCIA FERNANDES DE PAIVA AMORIM

**USO DO CANABIDIOL COMO FORMA DE TRATAMENTO DA EPILEPSIA  
REFRATÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ

2018

LETÍCIA FERNANDES DE PAIVA AMORIM

**USO DO CANABIDIOL COMO FORMA DE TRATAMENTO DA EPILEPSIA  
REFRATÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à  
Faculdade Nova Esperança de  
Mossoró - FACENE/RN do Curso  
de Biomedicina como requisito  
parcial para obtenção do Título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Almino  
Afonso de Oliveira Paiva.

MOSSORÓ

2018

A524u

Amorim, Leticia Fernandes de Paiva.

Uso do canabidiol como forma de tratamento da epilepsia refratária uma revisão integrativa/ Leticia Fernandes de Paiva Amorim. – Mossoró, 2018.  
38.:il.

Orientador: Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva

Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1.Canabidiol - terapêutica. 2. Epilepsia refratária.  
3. Drogas antiepilêpticas. I. Título. II. Paiva, Almino Afonso de Oliveira.

CDU 616-085

LETÍCIA FERNANDES DE PAIVA AMORIM

**USO DO CANABIDIOL COMO FORMA DE TRATAMENTO DA EPILEPSIA  
REFRATÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
II apresentado à Faculdade Nova  
Esperança de Mossoró  
(FACENE), como exigência final  
para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

APROVADA EM \_\_/\_\_/\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva - FACENE

ORIENTADOR

---

Prof. Me. Anderson Guimarães de Araújo - FACENE

MEMBRO

---

Prof. Ma. Louise Helena de Freitas Ribeiro - FACENE

MEMBRO

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais, pelo imensurável incentivo e apoio, e aos meus amigos, pelo acolhimento quando se foi necessário.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e professor Almino Afonso, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções, incentivos, paciência e pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho, sem a sua ajuda eu não teria feito metade desse todo.

Agradeço a minha mãe Luciana Fernandes, heroína que me deu apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Ao meu pai Fábio Roberto, guerreiro paciente que apesar de todas as dificuldades me fortaleceu e que para mim foi muito importante.

Agradeço a minha família que nunca negou um apoio durante minha trajetória acadêmica e que de alguma forma também contribuiu para que o término da faculdade se tornasse realidade.

Gostaria de agradecer imensamente aos meus companheiros de sala, somente a alguns, em especial aos meus amigos Bruno Rafael, Marina Alice, Juliany Fernandes, Yáscara Fernandes, Aline Jácome, Fabiana Sousa e Sinthia Ruanna que deram uma contribuição valiosa para a minha jornada acadêmica e que vão continuar presentes em minha vida com certeza. Obrigada pelos conselhos, palavras de apoio, puxões de orelha e risadas. Só tenho a agradecer e dizer que esse TCC também é de vocês.

Agradeço a minha irmã de amizade Lissandra Sousa, que compreendendo minha ausência, me aturou nos piores momentos, aguentando minhas reclamações, desabafos, estresses, e mesmo assim me estimulou durante todo o trabalho, me proporcionou a tranquilidade e o conforto que tanto precisava para vencer esta etapa. Sem a sua força, eu não conseguiria seguir em frente.

Meu eterno agradecimento aos meus amigos Paulo Henrique, Thiago Marcelo, Raimundo Fernandes, Laís Cardoso, Larissa Fonseca, Ana Paula Jales, Gabriel Henrique, Bruna Fernandes, Bruna Thomás, Giovana Bessa, Mikaela Sousa, Maria Eunice e Stella Cristiny que me ajudaram de forma direta e indiretamente a concluir esse trabalho.

*“Não importa o que aconteça, continue a nadar.”*

Graham Walters

## RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por perpetuar convulsões epiléticas não provocadas de curta ou longa duração nos portadores dessa doença. Isso acontece por causa do funcionamento anormal das células cerebrais, que ocorre devido a uma excessiva atividade dessas células no sistema nervoso, fazendo com que ocorra a manifestação das crises epiléticas e assim afete o controle dos músculos, a sensibilidade, o comportamento e a consciência do indivíduo. O presente estudo teve como objetivo realizar a pesquisa bibliográfica e documental em busca de achados científicos que comprovem a efetividade do Canabidiol para o tratamento da epilepsia refratária. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas como: Pubmed, NCBI, PMC, Scielo, Lilacs e MedLine. A população e a amostra utilizada foram todos os artigos relacionados ao uso do CBD, e o estudo consistiu, em um vasto levantamento bibliográfico, realizado através de um levantamento de 50 artigos científicos publicados entre os anos de 2001 a 2018 disponibilizados em bases de dados eletrônicas. Com base nos resultados obtidos através da pesquisa integrativa de artigos sobre o uso do CBD em pacientes com epilepsia refratária, essa revisão de literatura procurou apresentar impactos positivos do uso do Canabidiol no tratamento desses pacientes, bem como identificando estudos que retrataram possíveis mecanismos de ação dessa droga. É possível concluir que o CBD apresenta significativa importância para tratamento da epilepsia devido ao controle das crises epiléticas, sendo necessária uma melhor compreensão do mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos em longo prazo para sua introdução definitiva como tratamento médico num cenário mundial de pouco incentivo à sua pesquisa, quando comparado a outras drogas recentemente descobertas. Ainda é possível concluir que a dificuldade de aceitação do CBD como tratamento se deve ao estigma social da droga, uma vez ser originária da *Cannabis sativa*.

**Palavras-chave:** Canabidiol. Drogas antiepiléticas. Epilepsia. Epilepsia refratária. Convulsões.



## ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disease characterized by perpetuating unprovoked epileptic seizures of short or long duration in patients with epilepsy, this is due to the abnormal functioning of brain cells that occurs due to excessive activity of these cells in the nervous system, causing it to occur the manifestation of epileptic seizures and thus affect the control of muscles, sensitivity, behavior and consciousness of the individual. The present study had as objective to carry out the bibliographical and documentary research in search of scientific findings that prove the effectiveness of Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy. The research was conducted in electronic databases such as: Pubmed, NCBI, PMC, Scielo, Lilacs and MedLine. The population and the sample used were all articles related to the use of CBD, and the study consisted in a vast bibliographical survey, carried out through a survey of 50 scientific articles published between the years 2001 to 2018 available in electronic databases. Based on the results obtained through the integrative research of articles on the use of CBD in refractory epilepsy patients, this literature review sought to present positive impacts of the use of Cannabidiol in the treatment of these patients as well as identifying studies that portrayed possible mechanisms of action of this drug. It is possible to conclude that CBD is of significant importance for the treatment of epilepsy due to the control of epileptic seizures, and a better understanding of mechanism of action, pharmacokinetics and long-term effects is necessary for its definitive introduction as medical treatment in a world scenario with little incentive to their research, when compared to other drugs recently discovered. It is still possible to conclude that the difficulty of accepting CBD as a treatment is due to the social stigma of the drug once it originates from *Cannabis sativa*.

**Keywords:** Cannabidiol. Antiepileptic drugs. Epilepsy. Refractory epilepsy. Seizures.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 1 – Representação de EEG em estados normal <b>(A)</b> , crise focal <b>(B)</b> e em crise generalizada <b>(C)</b> ..... | 21 |
| FIGURA 2 – Representação dos espécimes feminino e masculino da Cannabis.....   | 25 |
| FIGURA 3 – Representações moleculares do Canabidiol <b>(A)</b> e do THC <b>(B)</b> .....                                       | 26 |
| FIGURA 4 – Classificação das Epilepsias de acordo com o ILAE.....  | 29 |
| FIGURA 5 – Versão básica da classificação dos tipos de crises.....   | 30 |
| FIGURA 6 – Versão expandida da classificação dos tipos de crises.....  | 31 |

## LISTA DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| QUADRO 1 – Classificação e Subclassificação Etiológica da Epilepsia.....    | 18 |
| QUADRO 2 – Subclassificações da Epilepsia e suas Características.....       | 19 |
| QUADRO 3 – Tipos de Crises Focais e suas Manifestações Clínicas.....        | 19 |
| QUADRO 4 – Tipos de Crises Generalizadas e suas Manifestações Clínicas..... | 20 |
| QUADRO 5 – Crises Epiléticas e os Fármacos mais Utilizados.....             | 22 |
| QUADRO 6 – Fármacos, Mecanismos de Ação e Efeitos Adversos.....             | 23 |

## LISTA DE SIGLAS

BZD – Benzodiazepínicos

CBD – Canabidiol

CB1 – Receptor canabinóide tipo 1

CB2 – Receptor canabinóide tipo 2

DAE – Droga antiepiléptica

EEG – Exames eletroencefalográficos

ILAE – Liga Internacional contra Epilepsia (International League Against Epilepsy)

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógeno

nNOS – Óxido nítrico sintase neuronal (neuronal nitric oxide synthase)

RM – Ressonância magnética

SNC – Sistema nervoso central

TC – Tomografia computadorizada

TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

TRPV1 – Receptor vanilóide do tipo 1

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                                       | 13 |
| 1.1 PROBLEMATIZAÇÃO .....                                       | 13 |
| 1.2 JUSTIFICATIVA .....   | 15 |
| 1.3 HIPÓTESE .....  | 16 |
| 1.4 OBJETIVOS .....   | 16 |
| 1.4.1 Objetivo Geral .....                                      | 16 |
| 1.4.2 Objetivos Específicos .....                               | 16 |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....                            | 16 |
| 2.1 A Epilepsia .....   | 17 |
| 2.2 Mecanismos de Ação do Cortéx Cerebral .....                 | 17 |
| 2.3 Classificações e Subclassificações da Epilepsia.....        | 18 |
| 2.4 Classificações das Crises Epilépticas .....                 | 19 |
| 2.5 Exames Complementares para Diagnóstico .....                | 20 |
| 2.6 Principais Fármacos Utilizados .....                        | 22 |
| 2.6.1 Efeitos adversos dos principais fármacos utilizados ..... | 22 |
| 2.7 Refratariedade e Patologia Associada à Epilepsia.....       | 24 |
| 2.8 Utilizações do Canabidiol como forma de tratamento .....    | 24 |
| <b>3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS</b> .....                      | 28 |
| 3.1 TIPO DE PESQUISA .....                                      | 28 |
| 3.2 LOCAL DA PESQUISA .....                                     | 28 |
| 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....                                   | 28 |
| 3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....                        | 28 |
| <b>4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....          | 29 |
| <b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                             | 34 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 35 |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

A Epilepsia é considerada uma doença neurológica, e faz com que os portadores dessa patologia apresentem alterações crônicas e recorrentes, em virtude à anormal função das células cerebrais, essa alteração acontece devido a uma excessiva atividade dessas células no sistema nervoso, fazendo com que ocorra a manifestação das crises epiléticas e assim afete o controle dos músculos, a sensibilidade, o comportamento e a consciência do indivíduo. (PORTO *et al*, 2007). A epilepsia é o transtorno neurológico mais frequente podendo acometer cerca de 1% a 3% da população mundial, já no Brasil esses números variam de 2% a 4% da população (FERNANDES, 2013).

As crises são ocasionadas pelo desequilíbrio entre a excitação da célula cerebral, que é mediada pelo glutamato (neurotransmissor excitatório principal), e pela inibição mediada pelo GABA (ácido gamaaminobutírico), conhecido como neurotransmissor inibitório. Os danos cerebrais consequentes das descargas elétricas dos neurônios nas crises ocorrem por consequência do afluxo de íons cálcio gerando posteriormente um enorme dano celular excitotóxico, causando morte celular aguda ou apoptótica (morte programada das células) (YACUBIAN, 2008).

A classificação etiológica das epilepsias é diferenciada em relação aos achados clínicos: história clínica, exames de imagem, físicos, neurológicos, entre outros. A epilepsia apresenta 6 tipos de causas diferentes: estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunes e desconhecidas e são diferenciadas de acordo com as suas características. Além disso, podemos classificar também as epilepsias em: idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas se não apresentarem uma causa comum. São chamadas de idiopáticas as epilepsias que não apresentarem lesão estrutural subjacente, mas que tenha forte indício de predisposição genética. As sintomáticas são definidas tanto por exames neurológicos como por exames laboratoriais, pelo fato de apresentarem lesões estruturais no cérebro, e as criptogênicas possuem causas desconhecidas ou indeterminadas pelos métodos de diagnósticos disponíveis descritos, mas é considerada presumivelmente sintomática (TILELLI *et al* 2003).

De acordo com MARANHÃO, GOMES e CARVALHO (2011), as crises epiléticas ainda podem ser classificadas em focais ou generalizadas dependendo da região e abrangência acometidas no cérebro. As crises focais se restringem a uma região específica, podendo ser

divididas de acordo com o estado que o paciente apresentar, em simples (não possui comprometimento da consciência) ou complexas (possui o comprometimento da consciência). Já as crises generalizadas se caracterizam por ocorrer nos dois hemisférios do cérebro simultaneamente e ainda podem ser subclassificadas de acordo com o tipo de início, e cada uma apresentando manifestações clínicas características. Algumas dessas manifestações são: perda da consciência, contração muscular, perda da força muscular, alteração do tônus muscular, crises recorrentes, apneia, hiperventilação, ente outros.

Na maioria dos casos de epilepsia, o diagnóstico de uma crise epiléptica poderá ser feito de forma clínica por meio da obtenção do histórico clínico detalhado, de um exame geral físico, com maior importância nas áreas psiquiátricas e neurológicas, e com a ajuda de exames complementares como: Eletroencefalografia (EEG), Ressonância magnética (RM) e Tomografia computadorizada (TC). Estes últimos são indicados para auxílio em causas estruturais (CLÍNICO, 2013).

O uso de fármacos será indicado para tratamento de casos em que as crises são recorrentes e que a segunda crise não seja provocada, isto é, que não apresente crise epiléptica por fatores febris ou por outro fator. A monoterapia, que se caracteriza pelo uso somente de uma droga antiepiléptica, demonstrou melhor eficácia ao tratamento em comparação com a politerapia (uso com mais de um tipo de droga antiepiléptica), devido também à diminuição de efeitos colaterais e adversos provocados. O tipo de crise ou a etiologia da epilepsia implica na escolha do fármaco e assim no mecanismo de ação específico. A maioria dos fármacos apresenta efeitos adversos semelhantes, tais como: perda ou ganho de peso, sonolência, vertigem, fadiga, náuseas, vômito, diplopia (visão dupla) e nistagmo (oscilações rítmicas, repetidas e involuntárias de um ou ambos os olhos) (ROCHA; BATISTA; NUNES, 2004).

Os indivíduos portadores de epilepsia apresentam muitos problemas com a socialização, o medo de ocorrer crises que acabam afetando a vida laboral, o emocional, a autoestima, que acaba gerando preconceitos e dependência por um cuidador e também acarretando desconforto para ambos após os estresses e as situações que acontecerem diariamente. As expectativas que os familiares e amigos impõem, tanto positivamente como negativamente, acabam alterando o humor do portador dessa doença (WESTPHAL *et al*, 2005).

Assim, o tratamento no qual os pacientes deverão ser submetidos trará uma melhora na qualidade de vida, mas em alguns casos poderá não haver resultado desejado, devido à condição de refratariedade do quadro sintomatológico na qual existe uma resistência a drogas antiepilépticas (DAE). Nesse caso, as recorrências das crises em conjunto com a dificuldade

de controle da situação em que se encontram os indivíduos, geralmente acabam proporcionando outras patologias, como a depressão, principal doença associada à epilepsia que acomete esses portadores por causa dos múltiplos fatores enfrentados para ter um padrão de vida aceitável. As recorrências também acarretam um maior número de fármacos que necessitam ser utilizados e que apresentam diversos efeitos adversos, fazendo com que seja preciso cada vez mais o aprimoramento de pesquisas por novas formas de tratamento que visem resultados eficientes e eficazes, sem os efeitos indesejados (MARRONI, 2006).

A condição da refratariedade é vista como um fator de pré-requisito para realização da cirurgia nesses casos. Essa intratabilidade medicamentosa se caracteriza pela não obtenção do efeito anticonvulsivante no paciente, sendo o fármaco usado de forma isolada ou em combinação com outra droga antiepiléptica. Portanto, a cirurgia é determinada como tratamento de conduta irreversível e deverá ser analisado o caso para saber se o paciente poderá obter sucesso no tratamento através de novas tentativas medicamentosas ou se a abordagem cirúrgica seria uma indicação direta para o tratamento (GARZON, 2002).

De acordo com a forma que a epilepsia refratária vem se apresentando com uma frequência maior, principalmente em crianças, novas pesquisas foram realizadas e foi visto que o Canabidiol (CBD), principal componente antipsicótico da *Cannabis sativa*, possui propriedades antiepilépticas assim como as drogas utilizadas. No entanto, seu mecanismo de ação ainda necessita de estudos aprofundados, visto que a falta de informação, o envolvimento de questões éticas, morais, religiosas e sociais, e restrições das mais diversas formas, a pesquisa clínica sobre CBD torna-se de difícil execução e seus resultados não atingem a população que necessita, principalmente em países que ainda possuem estigmas com o uso desses compostos da *Cannabis sativa* para fins medicinais (CILIO *et al*, 2014).

Dentre várias ações farmacológicas que este composto apresenta já mencionadas na literatura (FASINU *et al*, 2016), foi visto por meio de estudos de casos que o CBD possui atividade anticonvulsivante para combater as crises nas epilepsias refratárias, melhora a qualidade de sono e comportamento, e diminui os efeitos adversos causados por outras drogas concomitantes. Esse medicamento está sendo utilizado como uma alternativa em casos intratáveis por fármacos de uso convencional (PERUCCA, 2017).

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Uma vez que a epilepsia acarreta uma série de problemáticas relacionada à condição fisiológica e social do portador e que os fármacos convencionais, em muitos casos, não apresentam bons resultados, como no caso da epilepsia refratária, o presente estudo visa



apresentar conceitos sobre esta doença e uma nova forma de tratamento com o uso do Canabidiol, bem como desmistificar tabus em torno do seu uso, retratando-o como uma forma de tratamento adequado, apresentando seu efeito terapêutico em indivíduos com epilepsia, principalmente a refratária.

### 1.3 HIPÓTESE

H0: Não há indícios na literatura que o Canabidiol melhora a qualidade de vida do paciente com epilepsia refratária.

H1: Há na literatura científica, dados que comprovam que o efeito terapêutico do Canabidiol melhora a qualidade de vida do paciente com epilepsia refratária por reduzir as crises convulsivas e aumentar a sociabilidade dos pacientes.

### 1.4 OBJETIVOS

#### 1.4.1 Objetivo Geral

Realizar pesquisa bibliográfica e documental em busca de achados científicos que comprovem a efetividade do Canabidiol para o tratamento da epilepsia refratária.

#### 1.4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Definição das bases de dados eletrônicas, termos de busca, critérios de inclusão e exclusão, e anos das publicações disponibilizadas
- ✓ Apresentar conceitos sobre epilepsia
- ✓ Explanar os problemas enfrentados pelos pacientes epiléticos
- ✓ Analisar a problemática da epilepsia resistente ao uso de fármacos
- ✓ Identificar possíveis mecanismos de ação do CBD na epilepsia

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A Epilepsia

A epilepsia, definida como doença de caráter neurológico, é caracterizada por uma tendência a perpetuar convulsões epiléticas não provocadas de curta ou longa duração em seus portadores. Para ser diagnosticado com epilepsia necessita-se de pelo menos uma crise epilética recorrente. Essas crises podem ocorrer devido a anormalidades da atividade das células cerebrais, onde o equilíbrio entre inibição (mediado pelo neurotransmissor GABA) e excitação cortical (mediado pelo neurotransmissor glutamato) é minimizado. A etiologia da epilepsia não deve ser confundida com fatores provocativos, isto é, fatores que poderão provocar convulsões, como por exemplo, indivíduos com febre que apresentam convulsões febris ou então que exageraram no consumo de álcool ou drogas de abuso e acabam apresentando ataques epiléticos. Estes indivíduos não deverão ser diagnosticados com epilepsia (FISHER *et al*, 2014).

A epilepsia é uma doença de difícil estudo epidemiológico, pois apresenta diferentes classificações para serem analisadas, necessitando de estudos avançados para informar dados epidemiológicos melhores. Estudos mostram que a taxa de prevalência da epilepsia ativa mundial é de 0,4% a 1% e a expectativa de vida de indivíduos com epilepsia no mundo varia entre 1,5% e 5%. Estudos de incidência no Brasil são muito escassos, porém a estimativa é de 340 mil casos novos anuais, 1,8% milhões de indivíduos que apresentam epilepsia ativa e cerca de 9 milhões já apresentaram alguma tipo de crise epilética na vida (NETO; MARCHETTI, 2005). Dados demográficos mostram a taxa de mortalidade no Brasil durante os anos de 1980 a 2007, apresentando como resultado um aumento na mortalidade em idosos e na população masculina em todas as faixas etárias, acometendo principalmente idade relativa entre 20 a 39 anos (GOMES, 2011).

### 2.2 Mecanismos de Ação do Cortéx Cerebral

O glutamato, principal excitador e também precursor metabólico do ácido gamaaminobutírico (GABA), poderá manifestar alterações no controle da excitabilidade cortical se o seu metabolismo e o do GABA apresentarem alterações (PETROFF, 2002). Esse ácido gamaaminobutírico é o neurotransmissor inibitório mais importante que contrabalança a excitação do neurônio no sistema nervoso central e pode exercer um papel importante em certas condições neurológicas, entre elas a epilepsia. O GABA se encontra principalmente em

inter-neurônios de axônio curto que fazem sinapse em corpos celulares e axônios proximais. Quando o equilíbrio do GABA é perturbado, convulsões podem ocorrer (TREIMAN, 2001).

O GABA é produzido nos terminais do axônio GABAérgico e fornecido na sinapse, onde vai atuar em um dos dois tipos de receptores: GABA-A, responsável por controlar a entrada de cloreto na célula, e GABA-B, responsável pela diminuição da entrada de cálcio, ampliação da condutância do potássio, e inibição da liberação pré-sináptica de outros transmissores. São consideradas drogas anticonvulsivantes esses fármacos que expandem a inibição mediada pelo GABA, principalmente os benzodiazepínicos (BZD), e as drogas que aumentam o GABA sináptico também demonstraram ser drogas antiepilépticas potentes (TREIMAN, 2001).

### 2.3 Classificações e Subclassificações da Epilepsia

Segundo KANASHIRO (2006), a classificação etiológica das epilepsias é dividida em: idiopáticas (são transmitidas geneticamente), sintomáticas (possuem causas definidas) e criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem causa definida), que serão analisadas de acordo com históricos familiares, exames complementares como EEG, achados clínicos, prognóstico, entre outros. Já BRODIE *et al* (2018), reclassifica e mostra que a classificação etiológica possui ainda uma subclassificação de 6 tipos diferentes de causas: estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunes e desconhecidas (Quadro 1).

**QUADRO 1 – Classificação e Subclassificação Etiológica da Epilepsia.**

| <b>Classificação</b> | <b>Subclassificação</b>   |
|----------------------|---|
| Idiopáticas          | Causa Genética  |
| Sintomáticas         | Causa Estrutural<br>Causa Infecciosa<br>Causa Metabólica<br>Causa Imune |
| Criptogênicas        | Causa Desconhecida  |

**Fonte:** Adaptado de KANASHIRO (2006); BRODIE *et al* (2018).

A Epilepsia pode apresentar diferentes tipos de causas, podendo ser pertencente a um grupo de causas ou somente a um tipo. Entretanto, existe a possibilidade de não identificação da causa sendo ela chamada de desconhecida (maior frequência em países de pouco recurso tecnológico), mas com os estudos avançados esse número está diminuindo atualmente

(BRODIE *et al*, 2018). Os seis tipos causais serão diferenciados a seguir no Quadro 2 de acordo com suas características.

**QUADRO 2** – Subclassificações da Epilepsia e suas Características.

| <b>Causas</b> | <b>Características</b>   |
|---------------|--|
| Estruturais   | Convulsões relacionadas à anormalidade anatômica cerebral (possíveis fatores antecedentes como AVC, tumor, lesão ao nascimento, infecção cerebral, entre outros). Diagnóstico por imagem cerebral. |
| Genéticas     | Histórico familiar de epilepsia. Gene(s) defeituoso(s) é (são) comum (ns). Apenas uma pessoa da família pode apresentar a anormalidade genética e transmiti-la aos descendentes.                   |
| Infecciosas   | Convulsões agudas ou crônicas podem ser causadas devido à neurocisticercose (mais comum), outras doenças que influenciam são: HIV, Malária, Meningite Bacteriana, Encefalite Viral, etc.           |
| Metabólicas   | Distúrbios incomuns que afetam a quebra ou produção de substância naturais encontradas nas células do corpo. Alterações bioquímicas também poderão trazer complicações e resultar em convulsões.   |
| Imunes        | Os tecidos são atacados pelo próprio sistema imunológico, pela produção dos anticorpos. Nesse caso, o importante é tratar a causa das convulsões, e não a mesma.                                   |
| Desconhecidas | Não possui identificação reconhecível e necessita de investigações de rotina e de métodos altamente sofisticados.  |

**Fonte:** Adaptado de BRODIE *et al* (2018).

#### 2.4 Classificações das Crises Epilépticas

As crises podem ser classificadas em crises focais e generalizadas. As crises focais são devidas a danos em apenas um hemisfério cerebral, e podem ser subdivididas em simples e complexas. Essas crises podem ser diferenciadas de acordo com suas manifestações clínicas (Quadro 3).

**QUADRO 3** – Tipos de Crises Focais e suas Manifestações Clínicas.

| <b>Tipos de Crises Focais</b> | <b>Manifestações clínicas</b>  |
|-------------------------------|--|
| Focal Simples                 | Crises sensitivas (parestesias, dor e sensações viscerais), olfatórias, auditivas, visuais e gustativas. Nesse tipo de crise a consciência é preservada. |
| Focal Complexa                | Alucinações multissensoriais e ilusões. Nesse caso há um comprometimento da consciência.   |

**Fonte:** Adaptado de MARANHÃO; GOMES; CARVALHO (2011).

As crises generalizadas ocorrem quando há um envolvimento nos dois hemisférios cerebrais, dentre estas crises apresentam-se as crises de ausência típicas, crises de ausência atípicas, crises mioclônicas, crises tônico-clônicas, crises clônicas, crises tônicas, crises atônicas e o estado de mal epiléptico (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011). Cada uma destas subclassificações apresentam suas manifestações clínicas como descrito no Quadro 4 logo a seguir.

**QUADRO 4** – Tipos de Crises Generalizadas e suas Manifestações Clínicas.

| <b>Tipos de Crises Generalizadas</b> | <b>Manifestações Clínicas</b>  |
|--------------------------------------|--|
| Crise de Ausência Típica             | Manifestação motora discreta, sinais autonômicos, início e término abrupto e podem ocorrer várias vezes ao dia, é desencadeado devido à hiperventilação.             |
| Crise de Ausência Atípica            | Início e término da crise são menos abruptos, possui menor comprometimento da consciência e o tônus muscular apresenta-se frequentemente alterado.                   |
| Crise Mioclônica                     | Contrações musculares súbitas similares a choques podem ocorrer de forma isolada ou repetitiva, e podem afetar a musculatura facial, tronco, músculo e extremidades. |
| Crise Tônico-Clônica                 | Perda súbita da consciência apresentando contrações nos membros tanto tônica quanto clônica, apneia, mordedura da língua, etc.                                       |
| Crise Tônica e Crise Clônica         | Perda da consciência com o componente tônico se for crise tônica, ou clônico se a crise for clônica.   |
| Crise Atônica                        | Perda súbita da força muscular, fazendo com que o doente caia e podendo sofrer alguma lesão.   |
| Estado de mal epiléptico             | Convulsões recorrentes ou repetidas sem recuperação total da consciência.  |

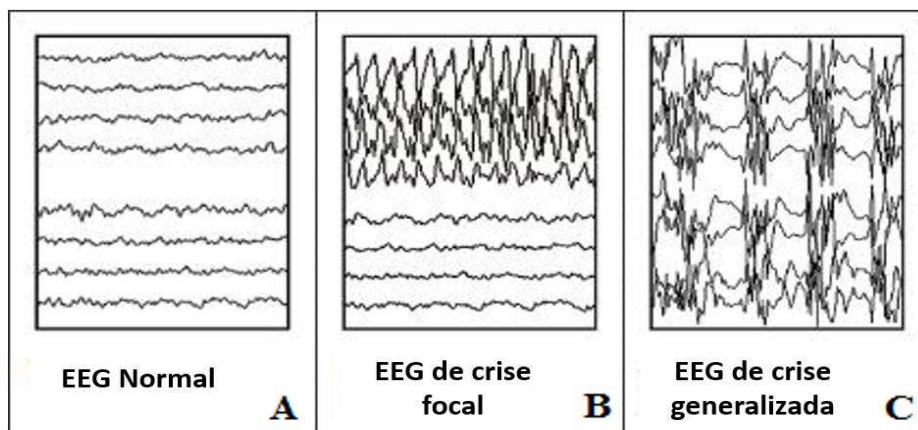
**Fonte:** Adaptado de MARANHÃO; GOMES; CARVALHO (2011).

O auxílio de um familiar ou pessoa próxima que possui um convívio com esse paciente é de suma importância para que a crise seja descrita de forma clara. As condições que corroboram com a precipitação da crise devem ser registradas como: idade de início das crises, frequência de ocorrência e intervalos mais longos e curtos devem ser detalhados, na maioria das vezes com a ajuda de um diário de crises. A história registrada terá que apresentar eventos pré e perinatais, crises no período neonatal, crises decorrentes de febre, crises não provocadas, e histórico familiar da epilepsia. Outras investigações abrangem também: trauma craniano, intoxicações prévias ou alguma infecção. Torna-se necessário um diagnóstico correto e diferencial com outros transtornos paroxísticos da consciência: síncope e crises não epiléticas psicogênicas (CLÍNICO, 2013).

## 2.5 Exames Complementares para Diagnóstico

Os exames complementares devem seguir coerente com os achados registrados da história e pelo exame físico. A eletroencefalografia (EEG) é o principal exame usado para ajudar o médico a apresentar um diagnóstico preciso (Figura 1). O EEG deverá ser capaz de responder a três importantes indagações impostas nos pacientes com suspeita dessa doença: (1) o indivíduo possui epilepsia? (2) qual a localização da zona epileptogênica? (3) o tratamento está funcionando?. Nos casos de suspeita de epilepsia por causas estruturais (lesões cerebrais, tumores, infecções), exames de imagem como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada deverão ser solicitados (CLÍNICO, 2013).

**Figura 1** – Representação de EEG em estados normal (A), crise focal (B) e em crise generalizada (C).



Fonte: Adaptado de MOUNT NITANNY HEALTH (2018).

É observado cada vez mais que em muitos pacientes as convulsões é um dos principais fatores de preocupação, e elementos psicossociais que são encontrados de forma proeminente na epilepsia também prejudicam esses pacientes. Estes fatores afetam a qualidade de vida que deve ser considerada uma parte integrada na gestão desses pacientes com essa doença, mesmo que seja adquirido resultado clínico, com redução da apreensão de cada um. Para esses pacientes o problema também abrange a família, devido às dificuldades encontradas na rotina diária que a epilepsia pode trazer. A criança, adolescente, ou adulto com necessidade de apoio diferenciado e individualizado necessita de uma atenção maior dos seus familiares, o que acaba tornando a situação à mercê de grandes sacrifícios, e refletindo no bem estar de quem convive com esses pacientes. A epilepsia, em sua maioria, produz barreiras psicológicas nos pacientes, que se enquadram no intenso tabu que mantém a doença na população. Isso traz uma piora na qualidade de vida dessas pessoas afetadas e gera uma limitação nos meios

sociais e cultural devido à estigmatização dessa patologia na sociedade herdada de gerações anteriores (MORÉ *et al*, 2012).

## 2.6 Principais Fármacos Utilizados

Os medicamentos antiepilépticos não curam a epilepsia, e necessitam de uma eficácia melhor para controlar e diminuir a repetição de crises. Deve-se observar o risco de recorrência de crises e os potenciais riscos de efeitos secundários de um tratamento por meio desses fármacos (ALVES, 2005). Os principais fármacos utilizados no tratamento e os que devem ser evitados de acordo com alguns tipos de crises epiléticas serão apresentados no Quadro 5 a seguir.

**QUADRO 5 – Crises Epiléticas e os Fármacos mais Utilizados.**

| <b>Tipos de Crise</b>               | <b>Fármacos mais indicados</b>   | <b>Fármacos de 2 linha</b>   | <b>Fármacos que agravam o quadro</b>                     |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Tônico-clônicas                     | Carbamazepina<br>Lamotrigina<br>Valproato de sódio<br>Topiramato             | Clobazam<br>Levetiracetam  | Tiagabina<br>Vigabatrina                                 |
| Crises de ausência típica e atípica | Etosuximida<br>Lamotrigina<br>Valproato de sódio                             | Clobazam<br>Clonazepam<br>Topiramato                                 | Carbamazepina<br>Gabapentina<br>Tiagabina<br>Vigabatrina |
| Mioclônicas                         | Valproato de sódio<br>Topiramato (na epilepsia mioclônica grave da infância) | Clobazam<br>Clonazepam<br>Lamotrigina<br>Levetiracetam<br>Topiramato | Carbamazepina<br>Gabapentina<br>Tiagabina<br>Vigabatrina |
| Tônicas                             | Lamotrigina<br>Valproato de sódio  | Clobazam<br>Clonazepam<br>Levetiracetam<br>Topiramato                | Carbamazepina  |
| Atônicas                            | Lamotrigina<br>Valproato de sódio  | Clobazam<br>Clonazepam<br>Levetiracetam<br>Topiramato                | Carbamazepina<br>Fenitoina                               |

**Fonte:** Adaptado de ALVES (2005).

### 2.6.1 Efeitos adversos dos principais fármacos utilizados

O tratamento também varia entre monoterapia e a politerapia, sendo este comprovado por uma ampla variedade de efeitos adversos por serem utilizados dois fármacos em conjunto quando há uma epilepsia de difícil controle (ALVES, 2005). Alguns efeitos colaterais

observados com o uso das principais drogas antiepilépticas e seus mecanismos de ação estão apresentados a seguir (Quadro 6).

**QUADRO 6 – Fármacos, Mecanismos de Ação e Efeitos Adversos.**

| <b>Fármacos</b> | <b>Mecanismo de ação</b>   | <b>Efeitos adversos</b>   |
|-----------------|--|---|
| Carbamazepina   | Altera a condutância dos canais de sódio neuronais, e diminui os potenciais de ação de alta frequência.  | Sonolência, ataxia, diplopia, hipersalivação, alterações do comportamento, hiponatremia hipersecreção brônquica, anemias, alteração da condução cardíaca. |
| Fenobarbital    | Aumenta o efeito inibitório do GABA.   | Sonolência, irritabilidade, ataxia, nistagmo, anemia megaloblástica, redução da libido.   |
| Fenitoína       | Interfere no transporte de sódio através da membrana neuronal.   | Nistagmo, tremor, ataxia, diplopia, hiperplasia gengival, anemia, polineuropatia, insônia.  |
| Valproato       | Inibição fraca de sistemas enzimáticos que inativam o GABA.  | Tremor, sonolência, alopecia, trombocitopenia, hepatite, pancreatite, alterações menstruais.  |
| Clonazepam      | Aumenta inibição sináptica mediada pelo GABA.  | Vertigens, ataxia, diplopia, sonolência, agressividade, sintomas de abstinência.  |
| Lamotrigina     | Inibe a liberação de glutamato.  | Ataxia, diplopia, náusea, tonturas, sonolência, insônia, depressão, psicose, tremor.  |
| Levetiracetam   | Responsável pela liberação do neurotransmissor mediado por cálcio.                                       | Sonolência, tonturas, irritabilidade, insônia, cefaleias, ataxia, náuseas.  |
| Topiramato      | Potencial inibitório na condutância do sódio; acentua a ação do GABA; inibição do receptor de glutamato. | Ataxia, tremor, sonolência, alterações cognitivas, confusão, amnésia, depressão, náusea, diarreia, diplopia, perda de peso.                               |
| Felbamato       | Inibe canais de sódio e cálcio.  | Insônia, aumento peso, alterações gastrointestinais, ataxia, fadiga, letargia e anemia aplástica.   |
| Gabapentina     | Aumenta a síntese de GABA e bloqueia subunidades de canais de cálcio.                                    | Sonolência, tonturas, ataxia, tremor, diplopia, náuseas e vômitos, rinite.  |
| Tiagabina       | Prolonga temporariamente a presença do GABA na fenda sináptica.  | Tonturas, cansaço, nervosismo, tremor, ataxia, depressão.   |
| Vigabatrina     | Aumenta as concentrações extracelulares de GABA no cérebro.  | Sonolência, tonturas, diplopia, ataxia, alterações do humor, aumento de peso, diarreia, psicose e constrição grave dos campos visuais.                    |

**Fonte:** Adaptado de AQUINO *et al* (2005); ALVES (2005); SILVA; CABRAL (2008); COSTA; CORRÊA; PARTATA (2012).



## 2.7 Refratariedade e Patologia Associada à Epilepsia

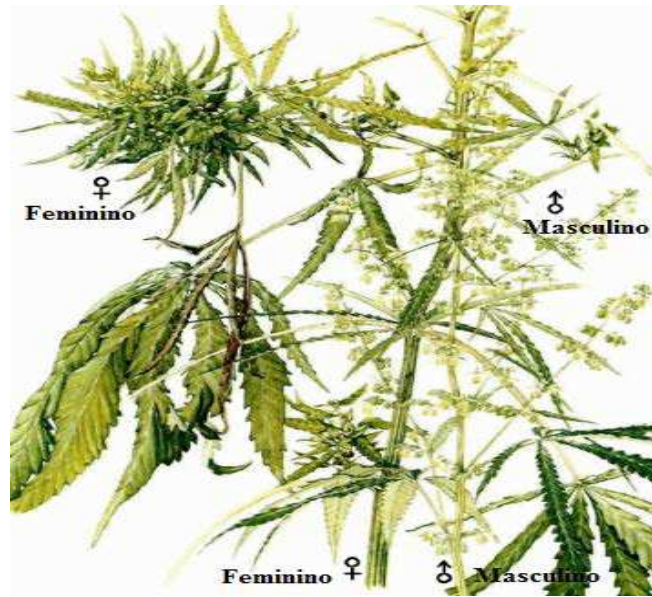
Estudos afirmam que entre 15% e 60% dos pacientes que sofrem dessa doença neurológica possuem também o transtorno depressivo. Nos indivíduos com epilepsia de difícil controle ou refratária, ocorre a diminuição da qualidade de vida que será diretamente associada à depressão e a frequência das crises epiléticas, ao número de fármacos usados ou a outras variáveis clínicas. Fatores psicossociais são classicamente parâmetros indicativos de depressão, sendo possível discriminar fatores de risco para que este transtorno ocorra. Baixa aceitação e discriminação à epilepsia, o péssimo controle das crises, e os hábitos de vida que deverão ser mudados têm sido mais fortemente ligados com esse transtorno depressivo (OLIVEIRA; PARREIRAS; DORETTO, 2007).

Na epilepsia, 30% dos pacientes são refratários, isto é, possuem repetição das crises, sem remissão, mesmo que utilize o tratamento com medicamentos anticonvulsivantes. A epilepsia na forma refratária, que é resistente à terapêutica medicamentosa, faz com que a maioria desses indivíduos apresente crises focais complexas, tornando-os passíveis de tratamento cirúrgico. Nessa condição de refratariedade, as crises epiléticas que não são controladas torna-se um problema que interfere diretamente e negativamente na qualidade de vida acarretando danos cognitivos, psicológicos, físicos e sociais para os pacientes (ALVARENGA *et al*, 2007).

## 2.8 Utilizações do Canabidiol como forma de tratamento

O CBD é originário da *Cannabis sativa*, que apesar de suas propriedades psicotrópicas é considerada uma planta que apresenta um enorme potencial terapêutico e a humanidade vem utilizando há séculos, para diversos fins como: rituais religiosos, alimentação e práticas medicinais. A Cannabis é considerada um arbusto pertencente à família Moraceae conhecida como “Cânhamo da Índia”, que cresce nas variadas partes dos continentes principalmente em áreas temperadas e tropicais. É uma planta que apresenta espécimes femininos e masculinos (Figura 2), estes que geralmente morrem depois da polinização à planta feminina (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). Existem três espécies, dentre elas a mais comum é a *Cannabis sativa* que assume formas diferentes, sendo cultivada na maior parte do mundo, a *Cannabis indica* que apresenta teor baixo da substância psicoativa  $\Delta$  9-Tetrahydrocannabinol (THC), e a *Cannabis ruderalis*, que é um arbusto curto da Cannabis e não apresenta psicoativos na sua formação (COUTINHO; ARAÚJO; GONTIÈS, 2004).

**Figura 2** – Representação dos espécimes feminino e masculino da Cannabis.

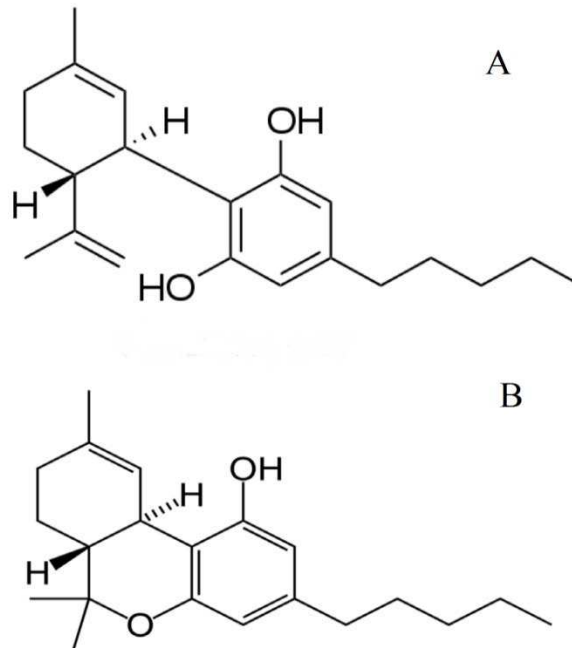


**Fonte:** Adaptado de NASSER; BARRETO (2002).

Atualmente são conhecidos mais de 80 canabinóides, que ficam armazenados em glândulas na extremidade de pelos secretores que recobrem as flores e folhas da planta. A disponibilidade em forma pura dos componentes da planta estimulou o interesse pelo estudo da Cannabis, com o número de publicações atingindo um primeiro pico em meados dos anos 70 (ZUARDI *et al*, 2010).

O canabidiol apresenta uma ação inibidora contra as principais características do THC, e torna-se importante na produção sintética do próprio THC. Ambos nunca foram isolados da *Cannabis sativa* em sua forma homogênea, e pode ser caracterizado como antagônicos, altamente competitivos, sempre buscando um superar o outro. Enquanto o THC age proporcionando estágios de euforia, o CBD atua como bloqueador e inibidor do senso de humor (GONÇALVES; SCHLICHTING, 2018). O Canabidiol (Figura 3A) é o principal constituinte não psicotrópico da Cannabis e o  $\Delta$  9-Tetrahydrocannabinol (Figura 3B) é o principal componente psicoativo, entretanto, faltam dados de estudos controlados, randomizados, e bem estruturados sobre a eficácia do Canabidiol na sua forma pura para outros tipos de transtorno (DEVINSKY *et al*, 2014).

**Figura 3** – Representações moleculares do Canabidiol (A) e do THC (B).



**Fonte:** Adaptado de PERUCCA (2017).

O CBD e componentes canabinóides relacionados podem equilibrar os mecanismos de excitabilidade e a transmissão dos neurônios. Os efeitos anti-inflamatórios do Canabidiol, como a inibição da liberação do fator de necrose tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), ou a inibição da recaptação de adenosina, podem estar envolvidos na anti-ictogênese, isto é, envolvidos em mecanismos que inibem as crises (DEVINSKY *et al*, 2014).

De acordo com PEDRAZZI *et al* (2014), o mecanismo de ação do CBD no organismo não é totalmente conhecido, mas sabe-se que esse fitocanabinóide age ativando uma série de receptores do Sistema Nervoso, sendo provável que não atue como o THC, em receptores canabinóides específicos. Por exemplo, o THC liga-se e ativa os receptores CB1 e CB2, enquanto o canabidiol não se liga ao CB1, porém inibe a recaptação e a metabolização dos endocanabinóides, aumentando a oferta sináptica para atuação nos CB1 e receptores vanilóides.

O receptor CB1 é responsável pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides. Localizam-se no sistema nervoso central (SNC), sobretudo, pré-sinápticamente, mas também foram achados na pós-sinapse e glia. O CB2 (onde o CBD atua como agonista inverso) é expresso, sobretudo, no sistema imunológico. Sua ativação resulta na atividade de proteínas  $G_i$  que inibem a adenilciclase, ativando a cascata da MAPK.(proteína quinase ativada por mitógeno) (COSTA *et al*, 2011).

Aditivamente, os endocanabinóides liberados de neurônios pós-sinápticos conseguem estimular os receptores canabinoides, induzindo a liberação de glutamato por células gliais e neurônios pré-sinápticos, que podem ativar de forma indireta a função sináptica em curto e longo prazo. Desse modo, os endocanabinóides regulam a atividade neuronal e contribuem para a plasticidade sináptica de curto prazo conhecida, como a supressão da inibição induzida por despolarização e a supressão da excitação induzida por despolarização, conforme seja induzida em neurônios inibitórios/excitatórios (CARVALHO, 2014).

Além disso, o CBD parece apresentar propriedades agonísticas nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1A</sub>, na qual pode ativar um canal iônico denominado receptor vanilóide do tipo 1 (TRPV1) que também atua como agonista. No sistema nervoso central, o TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos, visto que é ativado pela anandamida (neurotransmissor canabinóide endógeno). No cérebro, o CBD atua estimulando o giro parahipocampal esquerdo e reduzindo a ação do complexo amígdala-hipocampo, estendendo-se ao córtex cingulado e hipotálamo. Esses mecanismos de ação do Canabidiol são semelhantes aos dos medicamentos ansiolíticos normalmente prescritos (ABREU, 2017).

A escassez de informações sobre o mecanismo molecular terapêutico do Canabidiol demonstra a necessidade contínua de estudos clínicos nessa área de pesquisa, a fim de identificar alvos ainda pouco explorados para o progresso da produção de medicamentos e aumentar a compreensão sobre os efeitos na epilepsia refratária (ROSENBERG *et al*, 2017).

### 3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

#### 3.1 TIPO DE PESQUISA

A pesquisa de caráter descritiva e bibliográfica fundamenta-se em uma revisão integrativa da literatura sobre O uso do Canabidiol como forma de tratamento da epilepsia refratária, utilizando artigos publicados em bancos de dados digitais entre os anos de 2001 a 2018.

#### 3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas como: PubMed, NCBI, PMC, SciELO, LILACS e MedLine.

#### 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população utilizada foram todos os artigos relacionados ao uso do Canabidiol, e a amostra foram todos os artigos direcionados ao uso do Canabidiol para o tratamento de epilepsia refratária.

#### 3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O estudo consistiu em um vasto levantamento bibliográfico, realizado através de um levantamento de 50 artigos científicos publicados entre os anos de 2001 a 2018 disponibilizados em bases de dados eletrônicas como: PubMed, NCBI, PMC, SciELO, LILACS e MedLine. As pesquisas nas bases de dados foram realizadas utilizando as seguintes palavras chaves de busca: Canabidiol, Cannabis, Epilepsia refratária, CBD, Epilepsia, *Cannabis sativa*, Tratamento para Epilepsia, Crises Epilépticas, Convulsões, Canabinóides, Fármacos na epilepsia e também foram pesquisadas essas palavras na língua inglesa. Teve como fatores de inclusão artigos relacionados ao uso do Canabidiol na epilepsia, problemáticas enfrentadas pelos portadores epiléticos refratários, mecanismos de ação do CBD nessa doença, comparações de efeitos terapêuticos do CBD e drogas antiepilépticas utilizadas. Teve como fatores de exclusão artigos que não trataram do uso do Canabidiol na epilepsia.

#### 4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Após emprego dos critérios de inclusão e exclusão, 50 artigos foram selecionados e 20 artigos foram rejeitados. Destes 50 artigos: 22 abordaram como tema principal conceituações em epilepsia, 8 apresentaram como foco a utilização de fármacos na epilepsia, 11 abordaram sobre o uso do CBD na epilepsia, 3 trataram do uso de canabinóides na epilepsia e 6 artigos apresentaram componentes e efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* em epilepsia.

De acordo com GOLYALA & KWAN (2017), a epilepsia continua descontrolada em um terço dos pacientes. Esse descontrole associa-se à pior qualidade de vida, aumento de comorbidades físicas e psicológicas e aumento do risco de morte súbita inexplicada na epilepsia, colocando uma carga substancial sobre os pacientes, cuidadores, e sociedade. Em escala mundial cerca de 70 milhões de pessoas podem chegar a ter epilepsia, e 80% destas vivem em países com poucos recursos (PREUX *et al*, 2015).

De acordo com FALCO-WATER *et al* (2018), a classificação correta no início da doença desempenha um papel crucial no desenvolver de todo o processo terapêutico, sendo de extrema importância para os profissionais da equipe de saúde, pacientes, familiares e pesquisadores. A nova classificação da epilepsia vem para atender aos diversos ambientes clínicos e suas tecnologias. Dessa forma, apresenta-se em variados níveis como reconhecimento da diversidade de recursos. Assim, de acordo com os recursos disponíveis para o clínico, diferentes níveis de classificação serão possíveis (Figura 4). Nesse sentido, é importante se ter o diagnóstico nos três níveis: tipo de crise, tipo de epilepsia e síndrome epiléptica (SCHEFFER, 2017).

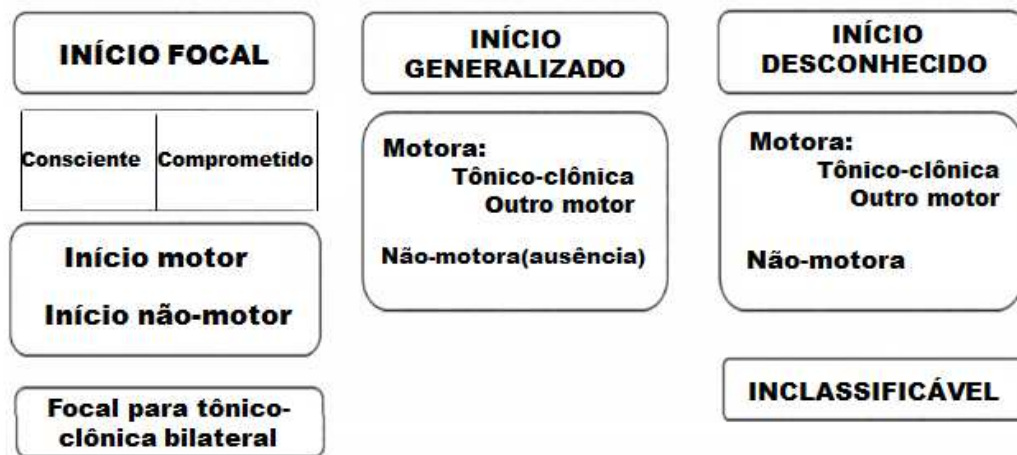
**Figura 4** – Classificação das Epilepsias de acordo com o ILAE.



Fonte: Adaptado de SCHEFFER (2017).

Segundo FALCO-WATER *et al* (2018), os novos estudos promovidos pela International League Against Epilepsy (ILAE) ainda trazem duas formas de apresentação das classificações da epilepsia, a forma básica e a forma expandida. A forma básica (Figura 5) define as convulsões pelo início como: focal, generalizada e desconhecida. “Focal” é sinônimo do termo antigo “parcial”, e o termo “generalizado” foi mantido inalterado. O início “desconhecido” refere-se a quando o início é desconhecido, mas outras manifestações são conhecidas. Essa versão básica é mais útil para profissionais da saúde que trabalham diretamente com os portadores.

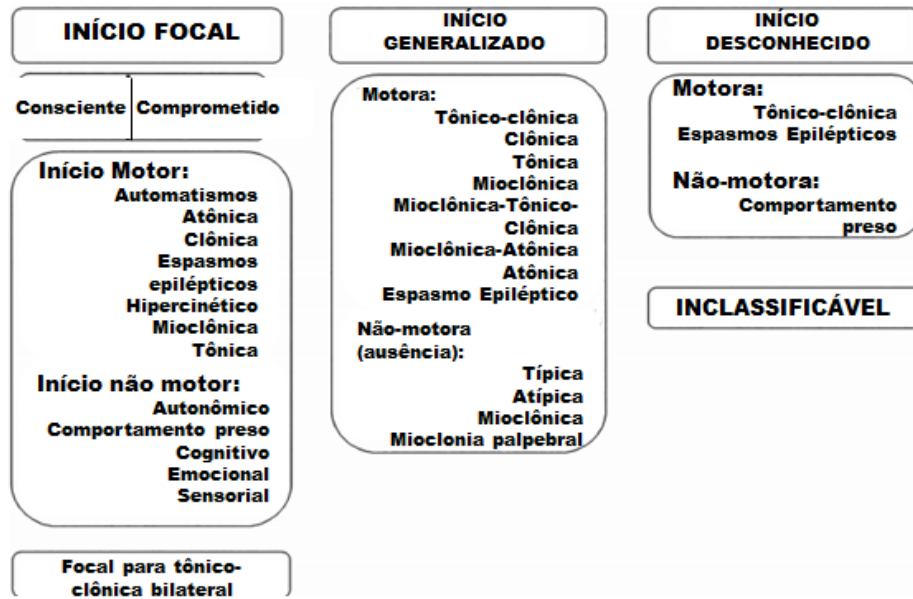
**Figura 5** – Versão básica da classificação dos tipos de crises.



**Fonte:** Adaptado de FALCO-WATER *et al* (2018).

A forma expandida (Figura 6) estende as categorias “motoras” e “não motoras” sob todos os três tipos de crises (focal, generalizado e desconhecido). Esse modelo auxiliará profissionais especializados como: epileptologistas, neurofisiologistas e pesquisadores (FALCO-WATER *et al*, 2018).

**Figura 6** – Versão expandida da classificação dos tipos de crises.



Fonte: Adaptado de FALCO-WATER *et al* (2018).

De acordo com KAUR *et al* (2016), as crises focais, generalizadas e desconhecidas apresentam mecanismo fisiopatológico em comum, que é o desequilíbrio entre excitação e inibição mediados pelo glutamato e GABA, respectivamente. O equilíbrio dos impulsos excitatórios e inibitórios são muito importantes para manter o potencial de ação dos neurônios. Quando o glutamato é liberado de forma excessiva, resulta na alta ativação dos receptores no qual se liga, gerando um influxo excessivo de íons Cálcio ( $Ca^{2+}$ ) no neurônio pós-sináptico. O alto nível de  $Ca^{2+}$  proporciona proteólise do citoesqueleto e de outras proteínas citoplasmáticas, bem como a ativação da enzima óxido nítrico sintase neuronal (nNOS, do inglês neuronal nitric oxide synthase), consequentemente aumentando a produção de óxido nítrico, gerando, por sua vez, a formação do radical livre peroxinitrito, que danifica o DNA. Este dano pode levar a apoptose das células neuronais. Ainda, segundo KAUR (2016), receptores de glutamato, receptores de GABA, receptores de serotonina, receptores moduladores de influxo de cálcio, bem como receptores moduladores de canais de sódio têm sido alvo do desenvolvimento de DAEs, mas a maioria dessas drogas disponíveis não tem mostrado eficácia no tratamento de pacientes com epilepsia refratária.

Segundo LAXER (2014), para pacientes com refratariedade, os riscos de convulsões contínuas podem superar os riscos dos tratamentos, os quais podem apresentar efeitos adversos graves como, por exemplo, a vigabatrina (que pode causar a perda da visão) ou felbamato (que pode causar anemia aplástica). Esses efeitos colaterais foram mencionados



por (ALVES, 2005), que também relatou a possibilidade de diplopia ou psicose com o uso da vigabatrina, ou ainda alterações gastrointestinais e ataxia com o uso de felbamato.

A falta de resultados terapêuticos eficientes e os efeitos adversos das terapias demonstram que seja necessária a procura de novas alternativas, sem esperar pelos tempos extensos de demonstração científica. Neste sentido, os efeitos anticonvulsivantes obtidos com o uso da *Cannabis sativa* tornaram-se suspeitos desde o período pré-cristão, com grande prestígio nas comunidades que a utilizavam. No entanto, como outras terapias antigas, os estudos não foram aprofundados e alguns foram abandonados devidos à aparição de outras drogas antiepilépticas produzidas pela indústria farmacêutica (RABELINO, 2017).

O CBD, um canabinóide originário da *Cannabis sativa*, é o principal constituinte não psicoativo da Cannabis (DEVINSKY *et al*, 2014). Essa informação é ratificada por GONÇALVES & SCHLICHTING (2018), que afirma que o CBD não apresenta efeitos psicotrópicos e que atua inibindo mecanismos que causam o estágio de euforia, diferentemente do THC.

O CBD possui variadas atividades farmacológicas, que são mediadas por múltiplos mecanismos (IZZO *et al*, 2009). Esse fato é ratificado por FASINU *et al* (2016) que afirma que o CBD possui várias ações terapêuticas que lhe conferem um grande potencial de uso terapêutico, apresentando propriedades neuroprotetoras, anticonvulsivantes, ansiolíticas, antipsicóticas e anti-inflamatórias.

Dentre os mecanismos farmacológicos mediados pelo CBD, são destacados: a capacidade de inibir a recaptação e metabolização de endocanabinóides como a anandamida, modulação da concentração intracelular de  $Ca^{2+}$  (reduzindo os níveis de cálcio em condições patológicas de alta excitabilidade neuronal promovendo efeito neuroprotetor e propriedades antiepilépticas), inibidor de canal de cálcio tipo T, atividade antioxidante, antagonismo dos receptores CB1 e CB2, agonista do canal TRPV1 (envolvido em atividades antipsicóticas e analgésicas), inibidor da recaptação de adenosina (induzindo efeito anti-inflamatório), e agonista de receptores de serotonina (apresentando atividade anti-isquêmica e propriedades ansiolíticas) (IZZO *et al*, 2009).

Em pesquisa com seres humanos (crianças), foi descrito menos efeitos colaterais com o uso do CBD, com exceção do apetite aumentado (30%). Uma alta proporção de entrevistados relatou uma melhora no sono (53%), estado de alerta (71%) e humor (63%) durante o tratamento com o CBD. Nessa pesquisa 85% dos pais afirmaram uma diminuição da frequência das crises (HUSSAIN *et al*, 2015). Em outro estudo realizado, MATOS *et al* (2017) relata que os efeitos adversos manifestados demonstraram-se de intensidade leve ou

moderada e os mais comuns foram: sonolência como principal efeito adverso, fadiga, diarreia, diminuição do apetite ou aumento do apetite. MATOS *et al* (2017), ainda afirma que foram analisados mais de 120 estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD que sugerem que o mesmo é bem tolerado e seguro, até em altas doses e sendo usado de forma crônica. As pesquisas clínicas realizadas até o presente momento indicam que o CBD pode se tornar efetivamente o primeiro canabinóide aplicado no tratamento da epilepsia.

Em outro estudo, onde o Canabidiol foi administrado de forma oral em cápsula à base de óleo, foi demonstrado que o sistema gastrointestinal absorve de forma errática e leva a uma farmacocinética variável devido à baixa solubilidade em água (DEVINSKY *et al*, 2014).

DEVINSKY *et al* (2014), afirma que é necessário mais pesquisas para a elucidação de mecanismo de ação do CBD. Dado este corroborado por PEDRAZZI *et al* (2014) que afirma que os mecanismos de ação do CBD no organismo não são totalmente conhecidos.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os conceitos e as novas classificações apresentadas nessa revisão oferecem estrutura para melhorar a compreensão sobre a epilepsia, os tipos de crises epiléticas e seu mecanismo, diagnóstico das convulsões, principais fármacos utilizados nessa doença e seus efeitos adversos, a refratariedade nos pacientes, e a utilização do Canabidiol como forma de tratamento nessa epilepsia refratária. Enquanto um levantamento de artigos apresentados resultou nas classificações operacionais atualizadas, será necessária a adoção e uso regular dessas novas classificações por médicos e epileptologistas para produzir os benefícios potenciais nos pacientes epiléticos, já que aproximadamente 1 em cada 3 pacientes continua apresentando crises.

Esses indivíduos que apresentam resistência às drogas antiepiléticas continuarão necessitando do esforço da pesquisa clínica e ciência básica. Apesar da falta de progresso substancial no tratamento para a epilepsia refratária ter sido devido a deficiências nos estágios pré-clínico e clínico do desenvolvimento, novos modelos de compreensão dos mecanismos fisiológicos que levam à refratariedade permitiram o avanço no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas ao alvo.

Nesse cenário, o CBD, um dos principais constituintes da planta *Cannabis sativa*, apresenta significativa importância para tratamento da epilepsia devido ao controle das crises epiléticas bem como no desenvolvimento de terapias que auxiliem ou substituam procedimentos cirúrgicos invasivos. As carências atuais do CBD, como, o mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos em longo prazo necessitam de uma melhor compreensão para sua introdução definitiva como tratamento médico num cenário mundial de pouco incentivo à sua pesquisa, quando comparado a outras drogas recentemente descobertas, devido à dificuldade de aceitação perante o estigma social da droga.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, João Flávio Almeida. EFEITOS ANSIOLÍTICOS DO CANABIDIOL SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL. **Realização**, 26. 2017.
- ALVARENGA, Karina G. de *et al.* Epilepsia refratária: a experiência do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) no período de março de 2003 a dezembro de 2006. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 13, n. 2, p. 71-74, 2007.
- ALVES, Dílio. Tratamento da epilepsia. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 3, p. 315-22, 2005.
- AQUINO, Elisângela B. *et al.* Farmacovigilância: análise comparativa dos eventos adversos das drogas antiepiléticas na infância. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 11, n. 1, p. 15-18, 2005.
- BRODIE, Martin J. *et al.* The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know?. **Epileptic Disorders**. 2018; 20(2): 77-87. Doi: 10.1684/epd. 2018.0957.
- CARVALHO, Cristiane Ribeiro de, *et al.* **Envolvimento do sistema endocanabinoide na reconsolidação de memórias hedônicas em ratos Wistar: potencial efeito do canabidiol.** 2014.
- CILIO, Maria Roberta *et al.* O caso para avaliar o canabidiol na epilepsia. **Epilepsia**. 2014 jun; 55 (6): 787-790. Publicado online em 22 de maio de 2014. Doi: 10.1111/epi.12635
- COSTA, Álika Rocha da; CORRÊA, Polianne de Cássia; PARTATA, Anette Kelsei. **Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento.** 2012.
- COSTA, José Luis G. Pinho, *et al.* neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 2011.
- COUTINHO, Maria da Penha de L.; ARAÚJO, Ludgleydson Fernandes de; GONTIÈS, Bernard. Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários. **Psicologia em estudo**, v. 9, n. 3, p. 469-477, 2004.
- CLÍNICO, Protocolo; TERAPÊUTICAS, Diretrizes. **Portaria SAS/MS nº 1319**, de 25 de novembro de 2013.
- DEVINSKY, Orrin *et al.* Canabidiol: Farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. **Epilepsia**. Junho 2014; 55 (6): 791-802. doi: 10.1111 / epi.12631.
- FALCO-WALTER, Jessica J, *et al.* The new definition and classification of seizures and epilepsy. **Epilepsy research**, 2018.
- FASINU, Pius S. *et al.* Estado atual e perspectivas de preparações de canabidiol como novos agentes terapêuticos. **Farmacoterapia**. Julho 2016; 36 (7): 781-96. doi: 10.1002 / phar.1780.

FERNANDES, Maria José da Silva. **Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas**. 2013.

FISHER, Robert S. *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, 55(4): 475-482, 2014. DOI: 10.1111/epi.12550.

GARZON, Eliana. Epilepsia refratária: conceito e contribuição das novas drogas antiepilépticas e de outras modalidades terapêuticas. **Revista Neurociências**, v. 10, n. 2, p. 66-82, 2002.

GOLYALA, Ambica; KWAN, Patrick. Drug development for refractory epilepsy: the past 25 years and beyond. **Seizure**, 2017, 44: 147-156.

GOMES, Marleide da Mota. Mortality from epilepsy: Brazil (capitals), 1980-2007. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, v. 69, n. 2a, p. 166-169, Apr. 2011.

GONÇALVES, Gabriel Augusto Matos; SCHLICHTING, Carmen Lúcia Ruiz. EFEITOS BENÉFICOS E MALÉFICOS DA Cannabis sativa. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, [S.l.], v. 20, n. 1, jan. 2018. ISSN 2178-2571.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da;. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química nova**, v. 29, n. 2, p. 318, 2006.

HUSSAIN, Shaun A. *et al.* Eficácia percebida dos extractos de cannabis enriquecidos com canabidiol para o tratamento da epilepsia pediátrica: Um papel potencial para espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut. **Epilepsia Behav.** 2015 jun; 47: 138-41. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.

IZZO, Angelo A., *et al.* Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends in pharmacological sciences**, 2009, 30.10: 515-527.

KANASHIRO, Ana Lucia Andrade Noronha. **Epilepsia: prevalencia, características epidemiológicas e lacuna de tratamento farmacológico**. 2006. 135p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.

KAUR, Harjeet, *et al.* Antiepileptic drugs in development pipeline: A recent update. **Eneurologicalsci**, 2016, 4: 42-51.

LAXER, Kenneth D, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. **Epilepsy & behavior**, 2014, 37: 59-70.

LIMA, José M. Lopes. Epilepsia - A abordagem clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 291-8, maio 2005. ISSN 2182-5173.

MARANHÃO, Marcius Vinícius Mulatinho; GOMES, Eni Araújo; CARVALHO, Priscila Evaristo de. **Rev. Bras. Anestesiol.** Campinas, v. 61, n. 2, p. 242-254, Apr. 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942011000200013>.

MATOS, Rafaella LA *et al.* O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MORÉ, Serguei Iglesias *et al.* Qualidade de vida em crianças e adolescentes com epilepsia. **Rev Cubana Enfermer**, Cidade de Havana, v. 28, n. 2, p. 99-111, jun. 2012.

MOUNT NITANNY HEALTH. **Epilepsy: How Seizures Affect the Body**. Disponível em: <<https://www.mounnittany.org/articles/healthsheets/3406>> Acesso em: 8 nov 2018.

NASSER, Luiz Carlos Bhering; BARRETO, Luiz André Alves de Souza. A maconha (*Cannabis sativa*) e seu valor terapêutico. 2002. <http://hdl.handle.net/123456789/2435>.

NETO, José Gallucci; MARCHETTI, Renato Luiz. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Rev. Bras. Psiquiatr.** São Paulo, v.27, n.4, p.323-328, Dec, 2005. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462005000400013>.

OLIVEIRA, Bruno Lucio Marques Barbosa de; PARREIRAS, Mariane Santos; DORETTO, Maria Carolina. Epilepsia e depressão: falta diálogo entre a neurologia e a psiquiatria?. **J Epilepsy**, v. 13, n. 3, p. 109-113, 2007.

PEDRAZZI, J. F. *et al.* Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v. 47, n. 2, p. 112-119, 30 jun. 2014.

PERUCCA, Emilio. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last?. **Journal of Epilepsy Research** 2017; 7(2): 61-76. DOI: <https://doi.org/10.14581/jer.17012>

PETROFF, Ognen AC. Resenha: GABA e glutamato no cérebro humano. **O neurocientista**, v. 8, n. 6, p. 562-573, 2002.

PORTO, Livia Amorim *et al.* O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas—uma breve revisão. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 13, n. 4, p. 169-175, 2007.

PREUX, Pierre-Marie *et al.* Epidemiologia das convulsões febris e epilepsia: um apelo à ação. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 91, n. 6, p. 512-514, Dec. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.08.003>.

RABELINO, Gabriel González. ¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria?. **Pediátr Panamá**; 46 (2): 132-137, 2017.

ROCHA, Gibsi P.; BATISTA, Bianca H.; NUNES, Magda L. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, p. S45-S55, 2004.

ROSENBERG, Evan C. *et al.* Efeitos terapêuticos dos canabinóides em modelos animais de convulsões, epilepsia, epileptogênese e neuroproteção relacionada à epilepsia. **Epilepsia Behav.** Maio de 2017; 70 (Pt B): 319-327. doi: 10.1016 / j.yebeh.2016.11.006.

SCHEFFER, Ingrid E., *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, 2017, 58.4: 512-521.

SHORVON, Simon D. Classificação etiológica da epilepsia. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1052-1057, 2011.

SILVA, Alexandre Valotta da; CABRAL, Francisco Romero. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, 2008.

TILELLI, Cristiane Queixa *et al.* O estudo das epilepsias: uma ferramenta para as neurociências. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 9, n. 3, p. 173-180, 2003.

TREIMAN, David M. Mecanismos GABAérgicos em epilepsia. **Epilepsia**, v. 42, n. s3, p. 8-12, 2001.

WESTPHAL, Ana Carolina *et al.* Comparação da qualidade de vida e sobrecarga dos cuidadores de pacientes com epilepsia por esclerose mesial temporal e epilepsia mioclônica juvenil. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, 2005.

YACUBIAN EMT - **Epilepsias, em: Nitrine R, Bacheschi LA - A Neurologia que Todo Médico Deve Saber**. 2a Ed, São Paulo, Atheneu, 2008; 235-256.

ZUARDI, Antonio Waldo, *et al.* Cannabis sativa: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2010, 32.supl 1: 51-52.