

A UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

THE USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES

Júlia Aquino Pinheiro

Clara Nobre Dal Belo

Sarah Roque Alves

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 13 de setembro, 2023 aceito em 02 de outubro, 2023

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed3.557>

**RESUMO**

O fitocanabinoide canabidiol (CDB) surgiu como potencial estratégia terapêutica para diversas doenças que acometem o sistema nervoso, a partir de evidências oriundas, em grande parte, de estudos celulares pré-clínicos e em roedores, que sugerem que o CBD pode ser neuroprotetor, cardioprotetor e anti-inflamatório. No entanto, poucos ensaios clínicos controlados investigando o CBD foram conduzidos até o momento para elucidar seu potencial terapêutico. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do uso do canabidiol no tratamento de doenças neurológicas a fim de trazer, à luz do conhecimento, as novas descobertas acerca das propriedades farmacológicas desta substância e discutir a sua possível utilização em associação aos tratamentos convencionais. Para tal, uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e LILACS com a seleção de artigos originais e relatos de caso publicados entre os anos de 2017 e 2023, resultando na inclusão de 14 estudos nesta revisão. Os resultados dos artigos analisados indicaram que a resposta à terapêutica do CBD foi heterogênea nas diversas condições e que algumas variáveis ainda não foram estudadas, como o efeito a longo prazo. Foi observado também, que o efeito medicinal do CBD em crises convulsivas associadas a algumas das condições neurológicas foi, em sua maioria, positivo, minimizando a frequência e a gravidade desse sintoma. Portanto, para que o tratamento adjuvante com o CBD em doenças que acometem o sistema nervoso seja viável, é necessária a realização de novos estudos acerca da substância fitoterápica a fim de obter melhora clínica dos pacientes.

Palavras-chave: Doenças neurológicas. Tratamento. Canabidiol. Eficácia.

ABSTRACT

The phytocannabinoid cannabidiol (CBD) has emerged as a potential therapeutic strategy for several diseases that affect the nervous system, based on evidence largely arising from pre-clinical cellular studies and in rodents, which suggest that CBD can be neuroprotective, cardioprotective and anti-inflammatory. However, few controlled clinical trials investigating CBD have been conducted to date to elucidate its therapeutic potential. In this context, this study aimed to evaluate the effectiveness of the use of cannabidiol in the treatment of neurological diseases in order to bring, to the light of knowledge, new discoveries about the pharmacological properties of this substance and discuss its possible use in association with conventional treatments. . To this end, a bibliographical search was carried out in the EMBASE, MEDLINE and LILACS databases with the selection of original articles and case reports published between the years 2017 and 2023, resulting in the inclusion of 14 studies in this review. The results of the articles analyzed indicated that the response to CBD therapy was heterogeneous in different conditions and that some variables have not yet been studied, such as the long-term effect. It was also observed that the medicinal effect of CBD on seizures associated with some neurological conditions was, for the most part, positive, minimizing the frequency and severity of this symptom. Therefore, for adjuvant treatment with CBD in diseases that affect the nervous system to be viable, it is necessary to carry out new studies on the herbal substance in order to obtain clinical improvement in patients.

Keywords: Neurological Disease. Drug Therapy. Cannabidiol. Clinical Outcome.



1 INTRODUÇÃO

O canabidiol é um composto terpenofenólico de 21 carbonos com numerosos alvos moleculares. A evidência do CBD como promessa terapêutica decorre em grande parte de estudos celulares pré-clínicos e de roedores, que sugerem que o CBD pode ser neuroprotetor, cardioprotetor e anti-inflamatório. No entanto, poucos ensaios clínicos altamente controlados investigando o CBD foram conduzidos para elucidar seu potencial terapêutico (BRITCHA et al., 2021).

O fitocanabinoide canabidiol (CDB) emergiu como potencial estratégia terapêutica para diversas doenças que acometem o sistema nervoso, a exemplo da epilepsia, para a qual estudos apontam a substância como um adjuvante ao tratamento. A maioria dos estudos em crianças foi realizada em pacientes afetados por doenças genéticas, como a síndrome de Dravet e outras falopias de desenvolvimento e encefalopatia epiléptica (BONARDI et al., 2023). O canabidiol é aprovado e comercializado com o nome comercial de Epidiolex® nos EUA para tratamento de convulsões associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet ou à Esclerose Tuberosa em pacientes com um ano ou mais (MILLER et al., 2020).

A esquizofrenia é um transtorno para o qual estudos indicam tendência de melhora geral no desempenho cognitivo a partir do uso do CDB, o qual pode ter efeitos benéficos na cognição em pacientes com este transtorno, com melhorias mais efetivas sendo observadas na velocidade motora e no funcionamento executivo (MCGUIRE et al., 2018).

Em outro transtorno de neurodesenvolvimento, o Transtorno do Espectro Autista (TEA), para o qual não há tratamentos farmacológicos eficazes para a maioria dos sintomas e cujos indivíduos geralmente respondem mal aos tratamentos convencionais, abordagens alternativas de tratamento, como o canabidiol (CBD), são, portanto, cada vez mais exploradas (VOINESCU et al., 2019).

Nesse contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do uso do canabidiol no tratamento de doenças neurológicas a fim de realizar novas



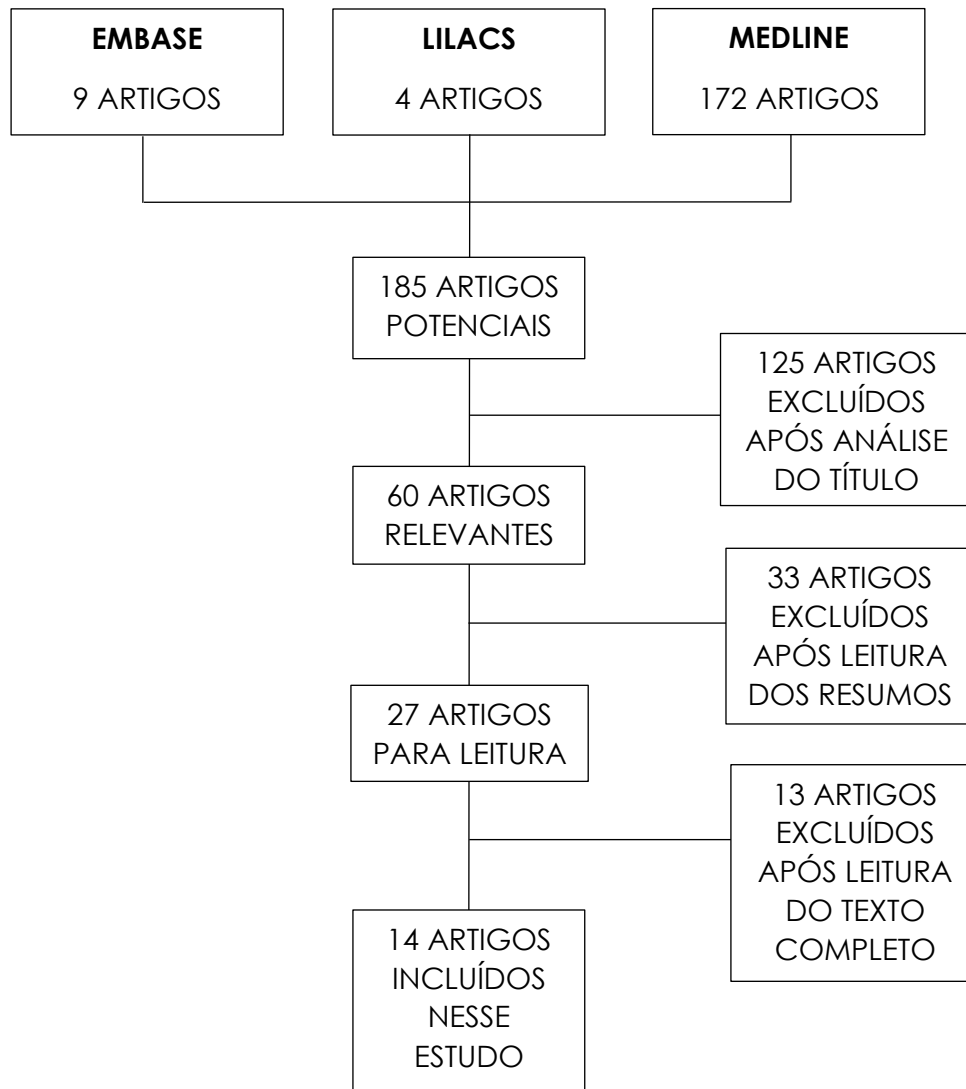
descobertas acerca das propriedades fitoterápicas desta substância e discutir a sua possível utilização em associação aos tratamentos convencionais.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores Drug Therapy, Cannabidiol, Clinical Outcome, Neurologic Disease e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 14 estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.



Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre a eficácia do uso de canabidiol no tratamento de doenças neurológicas, 2023.



Fonte: Autoria Própria, 2023



3 RESULTADOS & DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 14 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1. Principais achados dos artigos analisados na revisão sobre o uso do canabidiol em transtornos neurológicos, 2023

AUTORES/ ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
BONARDI <i>et al.</i> , 2023.	Relato de caso.	1 menina de 14 anos e 10 meses com hipertrofia mioclônica prolongada associada a síndrome epiléptica febril associada a infecção (FIRES).	Avaliar a eficácia da associação do canabidiol (CBD) na síndrome epiléptica febril (FIRES) em caso de resistência ao tratamento.	Após 27 dias, a paciente não apresentou melhora clínica com o tratamento convencional. Dessa forma, foi adicionado o canabidiol <i>off-label</i> . Em 48 horas, o status epilepticus (SE) diminuiu e as convulsões cessaram, sendo possível retirar todos os anestésicos. A paciente recuperou a consciência 15 dias após a introdução do CBD, apresentando uma recuperação rápida e inesperada (cerca de 4 meses após o início da PSRSE). Um mês após a cessação do SE, ela apresentou déficits neuropsicológicos leves caracterizados por desregulação emocional, com desvio de humor, ansiedade e comportamento de oposição, distúrbio do ciclo sono-vigília e transtorno alimentar restritivo. No acompanhamento de 12 meses, ela não relata convulsões em 8 meses, fala de forma adequada e fluente e está se recuperando.	O canabidiol <i>off-label</i> em associação com crises epiléticas na síndrome epiléptica febril mostrou-se com elevada eficácia em um caso pediátrico, com recuperação bem-sucedida, controle completo das crises, normalização do eletroencefalograma e comprometimentos neuropsicológicos residuais mínimos.
BRAVOY <i>et al.</i> , 2018.	Relato de caso.	1 mulher de 19 anos com história de	Relatar o efeito do cannabidiol no fenótipo motor	De acordo com vários relatos, o fenótipo motor não está relacionado com o número e a frequência das convulsões, pois alguns pacientes estão livres de convulsões, mas ainda	O efeito adicional observado nos sintomas motores não pode ser facilmente



		epilepsia desde a infância.	adulto da síndrome de Dravet associado a mutação do gene STXBP1 no caso da paciente que desde os 6 meses lida com convulsões.	apresentam bradicinesia e hipomímia. Os sintomas motores melhoraram assim que suas convulsões foram controladas com canabidiol. Esse achado é interessante, já que o efeito do canabidiol não é direcionado a esses sintomas.	explicado, embora acreditemos que um bom controle das crises possa ter influenciado na melhora desses sintomas. Todavia, não podemos tirar conclusões definitivas sobre o possível benefício do tratamento da SD com o canabidiol, pois são necessários mais estudos para validar sua eficácia.
DEVINSKY <i>et al.</i> , 2017.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego.	120 crianças e jovens de 2 a 18 anos com diagnóstico de síndrome de Dravet e convulsões resistentes a medicamentos (61 receberam doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/d de canabidiol e 59 receberam placebo).	Avaliar a eficácia do canabidiol para o tratamento de convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet.	A mediana da frequência de crises convulsivas por mês diminuiu de 12,4 para 5,9 com canabidiol, em comparação ao placebo, que diminuiu de 14,9 para 14,1. Os resultados secundários foram na diminuição de pelo menos 50% das crises convulsivas, em que 43% do grupo que recebeu canabidiol e 27% do grupo placebo apresentaram essa melhora. A porcentagem de pacientes que ficaram livres de convulsões foi de 5% com canabidiol e 0% com placebo. 37 de 60 cuidadores (62%) afirmam a condição geral dos pacientes melhorou no grupo canabidiol, em comparação com 20 de 58 cuidadores (34%) no grupo placebo. Os eventos adversos que surgiram durante o período de tratamento foram relatados em 93% dos pacientes do grupo canabidiol e 75% dos pacientes do grupo placebo. Os mais comuns (>10% de frequência) no grupo canabidiol	Entre os pacientes com a síndrome de Dravet, o canabidiol resultou em maior redução na frequência de crises convulsivas do que o placebo e foi associado a taxas mais altas de eventos adversos.



				foram vômitos, fadiga, piroxia, infecção do trato respiratório superior, diminuição do apetite, convulsão, letargia, sonolência e diarreia.	
DEVINSKY <i>et al.</i> , 2018.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase 3.	225 pacientes com diagnóstico da síndrome de Lennox-Gastaut (76 receberam placebo, 73 receberam 10mg/kg de canabidiol e 76 receberam 20mg/kg).	Investigar a eficácia e a segurança do canabidiol associado a um regime de medicação antiepiléptica convencional para tratar convulsões em pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut, uma encefalopatia epiléptica grave do desenvolvimento.	O resultado primário foi a queda da frequência das crises epilépticas, com redução de 41,9% no grupo de 20 mg/kg de canabidiol, 37,2% no grupo de 10 mg/kg e 17,2% no grupo placebo. Os resultados secundários incluíram uma redução de 50% das crises convulsivas, os quais foram 30 pacientes (39%) no grupo de 20 mg/kg de canabidiol, 26 pacientes (36%) no grupo de 10 mg/kg e 11 pacientes (14%) no grupo de placebo. Houve também uma redução de 75% na frequência de convulsões, sendo maior nos grupos de 20 mg/kg de canabidiol (25%) e no grupo de 10 mg/kg (11%) do que no grupo placebo (3%). Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes dos grupos com canabidiol foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia; esses eventos ocorreram com mais frequência no grupo de dose mais alta. 14 pacientes que receberam canabidiol (9%) tiveram concentrações hepáticas elevadas de aminotransferases.	Entre crianças e adultos com a síndrome de Lennox-Gastaut, a associação de canabidiol em doses de 10 mg ou 20 mg/kg/d a um regime antiepiléptico convencional resultou em maiores reduções na frequência de convulsões do que o placebo.
MCGUIRE <i>et al.</i> , 2018.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase 2.	88 indivíduos diagnosticados com esquizofrenia (43 receberam canabidiol e 45	Avaliar a segurança e eficácia do canabidiol (CDB) em pacientes	Após 6 semanas de tratamento, em comparação com o grupo placebo, o grupo que recebeu canabidiol apresentou níveis mais baixos de sintomas psicóticos positivos e eram mais propensos à melhora clínica. Estes pacientes também apresentaram maior significância	Esses achados sugerem que o CBD tem efeitos benéficos em pacientes com esquizofrenia. Como os efeitos do CBD parecem não



		receberam placebo).	com esquizofrenia.	estatística no desempenho cognitivo e no funcionamento geral. O CBD foi bem tolerado e as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos CBD e placebo.	dependem do antagonista do receptor de dopamina, esse agente pode representar uma nova classe de tratamento para o distúrbio.
MILLER <i>et al.</i> , 2020.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego.	190 indivíduos com diagnóstico de síndrome de Dravet (65 receberam placebo, 63 receberam 10mg/kg/d de canabidiol e 61 receberam a dose de 20mg/kg/d de canabidiol).	Avaliar a eficácia e segurança do canabidiol, em doses de 10 e 20 mg/kg/d, versus placebo para tratamento adjuvante de crises convulsivas em pacientes com síndrome de Dravet.	O desfecho primário foi a mudança da frequência de crises convulsivas, com redução em 29,8% para o grupo que recebeu placebo, 48,7% no grupo que recebeu 10mg/kg/d e 45,7% no grupo que recebeu 20mg/kg/d. Os desfechos secundários incluíram alteração geral da frequência de convulsões, proporcionalidade com redução de pelo menos 50% na atividade convulsiva e alguns efeitos adversos, os quais: diminuição do apetite, diarreia, sonolência, piroxia e fadiga.	O canabidiol adjuvante em doses de 10 e 20 mg/kg/d levou a reduções clinicamente relevantes na frequência de crises convulsivas, tendo um melhor perfil de segurança e tolerabilidade para a dose de 10 mg/kg/d em crianças com síndrome de Dravet resistentes ao tratamento. Os aumentos da dose de canabidiol para mais de 10 mg/kg/dia devem ser adaptados à eficácia e segurança individuais.
MITELPUNKT <i>et al.</i> , 2019.	Estudo prospectivo de fase 2.	16 pacientes pediátricos entre 2 e 15 anos de idade.	Avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do PTL-101 em pacientes pediátricos com	10 pacientes apresentaram sinais de EEG anormais clinicamente significativos antes do início do período de observação. Onze pacientes completaram o estudo; dois pacientes foram descontinuados por piora das convulsões, um por falta de adesão, um por eventos adversos leves provavelmente relacionados ao tratamento (aumento da	Este trabalho demonstrou o potente efeito redutor de convulsões entre pacientes pediátricos com TRE com doses relativamente baixas de PTL-101 durante 12



			epilepsia intratável.	intensidade dos ataques de gota, agressividade, aumento da inquietação, insônia, dificuldade para comer/beber) e um desistiu consentimento. Uma parte do diário de frequência de crises de um paciente foi perdida, excluindo este paciente da análise do período de tratamento 3.	semanas. Sem relatos de efeitos psicotrópicos ou outros efeitos adversos grandes.
O'BRIEN <i>et al.</i> , 2018.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	188 pacientes, sendo 85 homens e 103 mulheres.	Investigar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do canabidiol administrado por via transdérmica em adultos com epilepsia focal resistente a medicamentos.	Um total de 188 pacientes com idade média (DP) de 39,2 anos foram randomizados, tratados e analisados (195 mg de canabidiol, 63 participantes; 390 mg de canabidiol, 62 participantes; placebo, 63 participantes). Na semana 12 do período duplo-cego, não houve diferença na frequência de convulsões entre placebo e canabidiol 195 mg ou 390 mg de canabidiol; já no sexto mês, 115 pacientes (60,8%) reduziram 50% das crises. Eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 50,4% dos que usavam canabidiol e em 41,3% dos que usavam placebo e ocorreram em taxas semelhantes nos grupos de canabidiol.	Ambas as doses de canabidiol transdérmico foram bem toleradas e seguras. Nenhuma diferença significativa na eficácia foi observada entre o canabidiol e o placebo durante o período de tratamento duplo-cego. A extensão aberta demonstrou a segurança, tolerabilidade e aceitabilidade a longo prazo da administração transdérmica de canabidiol.
PONTON <i>et al.</i> , 2020.	Relato de caso.	1 menino de 15 anos com Transtorno do Espectro Autista, mutismo seletivo, ansiedade e epilepsia controlada.	Avaliar a eficácia da ação do extrato à base de canabidiol em pacientes com TEA.	Houve resposta parcial com a dose inicial de 0,1 mL duas vezes ao dia (2 mg de CBD e 0,1 mg de THC) e uma resposta dramática com 0,2 mL duas vezes ao dia (4 mg de CBD e 0,2 mg de THC). A melhora dos sintomas ocorreu dentro de um período de 6 meses após o início do tratamento CBE, período durante o qual não houve novas adições ou alterações significativas de/para quaisquer medicamentos ou terapias concomitantes que pudessem	Este relato de caso fornece o primeiro insight sobre doses mais baixas do que as relatadas anteriormente de fitocanabinoides na forma de CBE, que podem beneficiar os sintomas comportamentais e sociais



				explicar as melhorias na sintomatologia. Ainda não está claro se o CBE modificou diretamente os principais sintomas do TEA de alguma forma, ou se o impacto do CBE foi secundário aos seus efeitos positivos nas condições comórbidas, ou seja, ansiedade e/ou desregulação do sono, que estavam produzindo ou exacerbando comportamentos subjacentes do TEA.	centrais relacionados ao TEA, bem como ansiedade, distúrbios do sono e peso.
SCHEFFER <i>et al.</i> , 2021.	Estudo controlado não randomizado.	48 pacientes.	Avaliar a segurança e a tolerância da aplicação transdérmica do canabidiol em gel em crianças com encefalopatia epiléptica.	Dos 48 pacientes, 29 (60%) tiveram pelo menos 1 efeito colateral relacionado ao tratamento em 6,5 meses; sendo 96% leves ou moderados, citando secura no local de aplicação, dor no local de aplicação e sonolência (cada um relatado por 4 pacientes) e o efeito gastrointestinal adverso (diarreia) foi relatado por apenas um paciente. O tratamento com CBD foi associado a reduções na frequência de FIAS (convulsões focais com comprometimento da percepção) e TCS (convulsões tônico-clônicas) ao longo dos 6,5 meses. Os pais e cuidadores notaram melhorias no envolvimento social ou interpessoal e irritabilidade (33 de 43 participantes); estado de alerta, energia e sono (23 de 43); e cognição ou concentração (20 de 43).	Neste estudo, o gel transdérmico de CBD foi seguro, bem tolerado e foi associado a reduções na frequência de FIAS e TCS e na carga da doença.
SCHWITTAY <i>et al.</i> , 2021.	Relato de caso.	1 homem de 25 anos apresentou tiques motores e fônicos estigmatizantes	Avaliar se os Nabiximols podem ser um tratamento adjuvante na Síndrome de	Esse caso sustenta os resultados de dois relatórios anteriores mostrando reduções comparáveis a longo prazo da gravidade dos tiques usando Nabiximols em regime fixo durante 14 dias com 2 a 3 pulverizações duas a três vezes ao dia, aumentando lentamente a dosagem inicial. Esse paciente teve uma redução acentuada dos tiques após 2 a	Com base nesse caso, e de acordo com estudos anteriores, é proposto que os Nabiximols bucais podem ser uma adição eficaz ao tratamento de tique "agudos"



		após cessar o uso diário de Cannabis.	Tourette para situações em que os tiques são gravemente incapacitantes.	3 pulverizações com duração de até quatro horas, sem apresentar efeitos colaterais relevantes.	ou "conforme necessário" sob orientação especializada, especialmente para situações previsíveis a curto prazo quando gravemente incapacitantes ou estigmatizantes tiques são esperados.
THIELE <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego controlado por placebo GWPCARE6.	199 pacientes sendo 10 análises completas, 150 em andamento e 39 desistências.	Avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do canabidiol (CBD) adicional em pacientes com convulsões associadas ao complexo da esclerose tuberosa (TSC).	O número médio de convulsões associadas ao TSC durante a linha de base de 4 semanas pré-randomização foi de 56,9. Duração média geral do tratamento foi de 267 dias. Diarreia, convulsões e diminuição do apetite foram os efeitos adversos relatados com mais frequência e a maioria deles foi de gravidade leve ou moderada. O efeito do tratamento foi regular entre todos os avaliados com redução de 54%-68% da linha de base de convulsões associadas ao TSC. Redução no total de convulsões variou de 53% a 70% em pacientes com dose 25 mg/kg/dia e 48% a 55% em aqueles com dose >25 mg/kg/dia.	CBD adicional pode ser um tratamento eficaz de longo prazo para convulsões associadas a TSC com efeitos colaterais controláveis e foi aprovado em pacientes a partir de 1 ano de idade nos Estados Unidos. Elevações nos níveis séricos de ALT/AST (>3 vezes o valor de referência) foram relatados com mais frequência em pacientes em uso concomitante de valproato, por isso recomenda-se que o nível de transaminases seja monitorado regularmente. As doses de alguns inibidores mTOR podem necessitar de



					ajuste devido risco de toxicidade.
THIELE <i>et al.</i> , 2020.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego.	224 pacientes com TSC (75 pacientes receberam 25mg/kg/dia, 73 receberam 50 mg/kg/dia e 76 receberam placebo).	Avaliar a eficácia e a segurança das dosagens de canabidiol de 25 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia versus placebo contra convulsões associadas ao Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC).	Houve uma redução percentual da frequência de convulsões de 48,6% para o grupo CBD25, 47,5% para o grupo CBD50, e 26,5% para o grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia (grupo placebo, 19 [25%]; grupo CBD25, 23 [31%]; grupo CBD50, 41 [56%]) e sonolência (grupo placebo, 7 [9%]; grupo CBD25, 10 [13%]; grupo CBD50, 19 [26%]), que ocorreu com mais frequência com canabidiol do que com placebo. Vinte e oito pacientes tomando canabidiol (18,9%) apresentaram níveis elevados de transaminase hepática em comparação com nenhum tomando placebo.	O canabidiol reduziu significativamente as convulsões associadas ao TSC em comparação com o placebo. A dosagem de 25 mg/kg/dia teve um perfil de segurança melhor do que a dosagem de 50 mg/kg/dia.
VOINESCU <i>et al.</i> , 2019.	Estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e cruzado.	34 pacientes.	Levantar a hipótese de que haveria uma resposta na ressonância magnética funcional ao canabidiol no transtorno do espectro autista (TEA).	Inicialmente, desconfiou-se que o canabidiol aumentou significativamente a amplitude fracionária das flutuações de baixa frequência (fALFF) no vermis cerebelar e no giro fusiforme direito. No entanto, análises posteriores provam que esse efeito pode também ser impulsionado principalmente por drogas do grupo Aritroprazol para o TEA, sem mudança significativa nos controles. O CBD alterou significativamente FC vermal com vários de seus alvos subcorticais (estriatal) e corticais, mas não afetou FC fusiforme com outras regiões em nenhum dos grupos.	Os resultados sugerem que, especialmente no Transtorno do Espectro Autista (TEA), o CBD altera o fALFF regional e o CF em/entre regiões consistentemente implicadas no distúrbio.



Estudos estabeleceram recentemente o uso do canabidiol (CBD) como um tratamento eficaz para as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut e para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e, mais recentemente, em convulsões secundárias ao Complexo de Esclerose Tuberosa (CET) e todas as formas de epilepsia infantil associadas a convulsões graves e intratáveis (BRITCHA et al., 2021).

O estudo de Ponton e colaboradores (2020) demonstra o benefício de uma dose de CBD inferior à previamente estudada para comunicações sociais centrais e sintomas comportamentais no Transtorno do Espectro Autista (TEA), bem como melhorias na ansiedade concomitante, desregulação do sono e peso o que levou a melhorias substanciais na qualidade de vida e no funcionamento diário do paciente e de sua família.

Na esquizofrenia, a tendência de melhora geral no desempenho cognitivo levanta a possibilidade de que o CBD possa ter efeitos benéficos na cognição em pacientes com este transtorno. As melhorias mais evidentes foram na velocidade motora e no funcionamento executivo. Além disso, o CBD age de forma diferente do medicação antipsicótica convencional, dessa forma, pode representar uma nova classe de tratamento para a esquizofrenia. Entretanto, a possibilidade de que o CBD possa ter efeitos benéficos na função cognitiva na esquizofrenia merece mais investigação (MCGUIRE et al., 2018.)

O tratamento com CBD produziu uma redução em convulsões associadas ao Complexo de Esclerose Tuberosa (CET), incluindo convulsões focais e convulsões generalizadas, mas excluindo espasmos de ausência, mioclônicos, sensoriais focais e espasmos infantis/epilépticos, como bem como nas crises totais, que incluíram todos os tipos de crises acima mencionados. (THIELE et al., 2021.) O evento adverso mais frequente que levou à retirada foi a elevação transitória do nível de enzimas hepáticas. As elevações dos níveis de transaminases foram mais pronunciadas em pacientes tomando concomitantemente valproato e/ou 50 mg/kg/dia de canabidiol e naqueles com elevações basais de alanina aminotransferase. No entanto, o canabidiol teve um perfil de segurança aceitável, com os médicos do estudo gerenciando eventos adversos por redução da dosagem ou descontinuação do tratamento (THIELE et al., 2020.).



No estudo de Miller e colaboradores (2020) em crianças com síndrome de Dravet altamente resistentes ao tratamento, diferentes doses de CBD reduziram significativamente a frequência de crises convulsivas em comparação com o placebo. A eficácia foi semelhante entre as duas doses testadas de canabidiol; no entanto, o perfil de segurança e tolerabilidade foi melhor para a dose de 10 mg/kg/d versus a dose de 20 mg/kg/d, sugestivo de um perfil de risco-benefício mais favorável na dose mais baixa. O canabidiol resultou em uma redução maior na frequência de ataques convulsivos do que o placebo entre crianças e adultos jovens com síndrome de Dravet resistente a medicamentos, todavia também associado a maior taxa de efeitos adversos, tais como sonolência e perda de apetite os quais foram mais comuns, e a alteração das enzimas hepáticas aconteceu em pacientes que usaram CBD com associação ao valproato. São necessários mais estudos para determinar a eficácia e a segurança do CBD nos pacientes com a Síndrome de Dravet (DEVINSKY et al., 2017).

Entre crianças e adultos com a síndrome de Lennox-Gastaut, a adição de CBD na dose de 10 mg ou 20 mg/kg/d associadas a um regime antiepiléptico convencional resultou em melhor redução na frequência de convulsões do que o placebo. Os resultados em favor do CBD foram demonstrados por 50% de redução na frequência de convulsões e melhora na condição geral. Oito pacientes (5%) que receberam canabidiol ficaram livres de convulsões durante toda a fase de manutenção, em comparação com um paciente do grupo placebo. Ocorreram efeitos adversos, sendo os mais comuns: sonolência, perda de apetite e diarreia, além da alteração das aminotransferases (9% dos pacientes) que aconteceu no grupo que associava com o valproato (DEVINSKY et al., 2018).

Em pacientes com encefalopatias epiléticas de desenvolvimento com tratamento de 195mg ou 390mg de canabidiol, não houve diferença estatística significativa na frequência de convulsões entre os participantes do grupo placebo e aqueles nos grupos do tratamento. A eficácia foi observada com doses mais altas (500-1000 mg por dia) de canabidiol transdérmico com uma redução média de crises focais com comprometimento da consciência de 44,5%. A falta de enzimas hepáticas anormais durante 18 meses do estudo pode refletir uma vantagem da administração transdérmica versus administração oral; outras vantagens podem



incluir menos efeitos colaterais gastrointestinais (diarreia, 4%, e vômitos, 5%, vs 31% e 15%, respectivamente, com solução oral de canabidiol) e redução da suscetibilidade ao metabolismo de primeira passagem (O'BRIEN et al., 2018).

No estudo de Scheffer e colaboradores (2021), o gel de CBD foi no geral bem tolerado e reduziu em 43,5% a taxa de convulsões em crianças com encefalopatias epiléticas de desenvolvimento. Os efeitos adversos foram relacionados com o local de aplicação e tiveram intensidade leve, sem alterações dos sinais vitais. Um paciente desistiu por dermatite irritante complicada por infecção bacteriana. A baixa taxa de EAs gastrointestinais destaca um potencial significativo da administração transdérmica de CBD.

Por fim, apesar da existência de diversos estudos com resultados promissores acerca da utilização do canabidiol (CBD) associado ao tratamento de doenças neurológicas, ainda são necessárias mais evidências que comprovem a sua eficácia e benefício aos pacientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

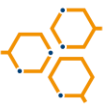
Os estudos selecionados analisaram a eficácia do canabidiol (CBD) em minimizar os sintomas de algumas doenças neurológicas e seus possíveis efeitos adversos. A resposta à terapêutica foi heterogênea nas diversas condições e, ao mesmo tempo, algumas variáveis ainda não foram estudadas, como o efeito do CBD a longo prazo. O efeito medicinal do CBD em crises convulsivas associadas a algumas das condições neurológicas foi, em sua maioria, positivo, minimizando a frequência e a gravidade desse sintoma. Já os efeitos adversos observados foram principalmente diarreia, sonolência e alteração de apetite.

Portanto, levando em conta que o CBD pode ser uma droga muito eficaz para minimizar os sintomas de doenças neurológicas e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida de muitos pacientes em sofrimento, é necessária a realização de mais estudos sobre o efeito particular do tratamento em questão em cada condição considerando diferentes doses, efeitos adversos e os resultados a longo prazo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONARDI, C. M. et al. Myoclonic super-refractory status epilepticus with favourable evolution in a teenager with FIRES: Is the association of vagus nerve stimulation and cannabidiol effective?. *Brain & Development*, ed. 45, p. 293-299, 2023. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.01.004.
2. BRAVO, G. A. et al. The adult motor phenotype of Dravet syndrome is associated with mutation T of the STXBP1 gene and responds well to cannabidiol treatment. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, ed. 60, p. 68-70, 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.010.
3. BRITCH, S. C. et al. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*, [s. l.], v. 238, ed. 1, p. 9-28, 2021. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8.
4. DEVINSKY, O. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *The new england journal of medicine*, v. 378, ed. 20, p. 1888-1897, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.
5. DEVINSKY, O. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The new england journal of medicine*, v. 376, ed. 21, p. 2011-2020, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.
6. MCGUIRE, P. et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, v. 175, ed. 3, p. 225-231, 2018. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325.
7. MILLER, I. et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):613-621. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.0073.
8. MITELPUNKT, A. et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy & Behavior*, v. 98, p. 233-237, 2019. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.007.
9. O'BRIEN, T. J. et al. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, v. 5, ed. 7, p. 1-12, 2022. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20189.



10. PONTON, J.A. et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. *J Med Case Reports* 14, 162 (2020). DOI: 10.1186/s13256-020-02478-7.
11. PRETZSCH, C.M. et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Psychopharmacology*. v. 33, ed. 9, p. 1141-1148, 2019. DOI:10.1177/0269881119858306.
12. SCHEFFER, I. E. et al. Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Network Open*, v. 4, ed. 9, p. 1-11, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23930.
13. SCHWITTAY, M. A. et al. Tic Reduction in Adult Onset Gilles De La Tourette Syndrome Using as Required Nabiximols Spray. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, v. 11, ed. 1, p. 33-38, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5334/tohm.613>.
14. THIELE, E. A. et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285–292. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.4607.
15. THIELE, E. A. et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*, v. 63, ed. 2, p. 427-439, 2021. DOI: 10.1111.