

VANTAGENS E DESVANTAGENS DO USO DO CANNABIDIOL EM RELAÇÃO AOS BENZODIAZEPÍNICOS NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF THE USE OF CANNABIDIOL IN RELATION TO BENZODIAZEPINENICS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

¹ Marli de Souza Campos

² Izabelle Lima Carneiro

³ José Luiz Carneiro da Rocha

¹ UNEF - Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Feira de Santana
E-mail: marliirara@gmail.com

² UNEF - Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Feira de Santana
E-mail: bellyli@hotmail.com

³ Professor Doutor; UNEF - Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Feira de Santana
E-mail: luzcarneiro86@gmail.com

RESUMO

O intuito desse trabalho é estabelecer as vantagens e desvantagens do uso do canabidiol (CBD) em relação aos benzodiazepínicos (BZDs) para tratamento da epilepsia. A metodologia utilizada foi revisão sistemática, com busca em plataformas dos bancos de dados SCIELO, PubMed e BVS, levando em consideração o período de 2015 a 2019. Os BZDs são a primeira linha de escolha no tratamento da epilepsia, mas em alguns casos os pacientes são refratários. O CBD por sua vez tem demonstrado eficácia principalmente no controle de síndromes de Lennox Gastaut (LGS) e Dravet (DS). Alguns efeitos adversos foram identificados em ambos os tratamentos como sonolência, diminuição do apetite, vômito, tontura e entre outros. Em contrapartida, os BZDs têm mecanismo de ação bem elucidado, demonstrando eficácia e segurança comprovada, ao contrário do CBD, que possui hipóteses de como é sua atuação nos alvos farmacológicos, sendo escassos estudos de farmacovigilância. Observa-se que o uso do CBD nas epilepsias raras, têm demonstrado potencial atrativo devido aos bons resultados em alguns pacientes, embora exista a necessidade de mais estudos a longo prazo para estabelecer o perfil de segurança na sua utilização nos diferentes tipos de epilepsias. Os BZDs possuem eficácia e segurança comprovadas para as diversas crises epiléticas, mas devido aos casos refratários, evidencia a necessidade de um novo fármaco capaz de suprir as deficiências do tratamento com os BZDs, dessa forma o CBD tem se destacado nesse cenário com a proposta de promover melhoria na qualidade de vida de milhares de pessoas.

Palavras-chaves: Síndrome de Lennox Gastaut, Síndrome de Dravet, Fitocanabinóide, *Cannabis sativa*.

ABSTRACT

The aim of this study is to define the advantages and disadvantages of cannabidiol (CBD) use over benzodiazepines (BDZs) for the treatment of epilepsy. The method used was the systematic review, searching in SCIELO, PubMed and BVS database platforms, taking into account the period from 2015 to 2019. BZDs are the first line of choice in treating epilepsy, but in some case patients are refractory. CBD in turn demonstrated efficacy mainly in the control of Lennox Gastaut (LGS) and Dravet (DS) syndromes. Some adverse events were observed in both treatments, such as drowsiness, decreased appetite, vomiting, dizziness and others. In contrast, BZDs have a well-informed mechanism of action, demonstrating proven efficacy and safety, unlike CBD, which has hypotheses of how it acts on pharmacological targets, with few pharmacovigilance studies. It is observed that the use of CBD in rare epilepsies has shown attractive potential due to good results in some patients, although there is a need for further long term studies to establish the safety profile for its use in different types of epilepsies. BZDs have proven efficacy and safety for various epileptic seizures, but due to refractory cases, it highlights the need for a new drug capable of addressing the deficiencies of treatment with the proposal of promote improvement in the quality of life of thousands of people.

Keywords: Lennox Gastaut Syndrome, Dravet Syndrome, Phytocannabinoid, *Cannabis sativa*.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crônica, que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Suas causas são variadas, podendo estar relacionadas a questões genéticas, metabólicas ou estruturais, caracterizadas por crises recorrentes, com consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais. As crises epilépticas (CEs) podem ser focais, sem alterações da consciência, generalizadas, apresentando ausências ou crises tônico-clônicas e idiopáticas, quando a lesão cerebral não é detectada nos exames de imagem, mas, o paciente apresenta provável predisposição genética. O diagnóstico correto do tipo de epilepsia auxilia no tratamento, já que muitos dos quadros são refratários ao tratamento medicamentoso (BRASIL, 2013; HOPKER, 2017; OMS, 2019).

O tratamento com fármacos antiepiléticos (FAEs) é a primeira escolha no combate às CEs, em alguns casos podem ser associados com a dieta cetogênica, ou se necessário a intervenção cirúrgica, com exceção das epilepsia idiopáticas (GREGÓRIO, 2015; WINESETT; BESSONE; KOSSOFF, 2015).

Os benzodiazepínicos (BZDs) estão entre os fármacos mais utilizados na prática clínica, para o tratamento da epilepsia, principalmente das síndromes Lennox-Gastaut e Dravet devido ao seu mecanismo de ação e eficácia comprovada. Seu uso a longo prazo, mesmo em doses adequadas, podem desencadear efeitos adversos nos

pacientes. Em casos de epilepsia raras e no estado de mal epiléptico, pacientes podem apresentar resistência ao tratamento com os BZDs continuando a ter crises, sendo assim refratários (FAULKNER, 2015; NALOTO *et al.*, 2016; PORCARI *et al.*, 2018).

A procura por novos FAEs que sejam mais eficazes no tratamento de pacientes refratários e tenham um perfil de segurança favorável apontam o canabidiol (CBD) como uma opção para essa situação. O CBD é um dos canabinóides presentes na planta *Cannabis sativa* comumente conhecida como maconha. Suas propriedades anticonvulsivantes, a ausência de efeitos psicotomiméticos e risco de dependência característicos do delta-9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) que também é um canabinóide presente na planta, a eficácia do CBD nos casos refratários e principalmente nas epilepsias raras como as síndromes de Lennox-Gastaut (LGS) e Dravet (DS), tornam esse fármaco um destaque para o tratamento da epilepsia. (CARVALHO *et al.*, 2017; KAPLAN *et al.*, 2017)

A maioria dos estudos para tratamento da epilepsia, abordam uma classe de fármacos ou apenas relatam os tipos existentes, sem um comparativo entre eles. Dessa forma, o intuito desse artigo é identificar as vantagens e desvantagens do uso do CBD em relação aos BZDs no tratamento da epilepsia, trazendo a eficácia e a segurança de ambos os tratamentos. Identificando os principais problemas encontrados na terapia utilizada e discutir a fisiologia e farmacologia do sistema endocanabinoide humano, para melhor entender os possíveis mecanismos de ação do CBD, principalmente nos casos de epilepsia refratária.

METODOLOGIA

Para a elaboração da presente revisão sistemática de literatura com análise crítica, foram selecionados artigos científicos nas plataformas dos banco de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed.

A seleção dos artigos científicos foi feita através da utilização dos seguintes descritores nos idiomas inglês e português pesquisados em 23/09/2019: Benzodiazepínicos no tratamento da epilepsia/ Benzodiazepines in the treatment of epilepsy e Canabidiol no tratamento da epilepsia/ Canabidiol in the treatment of epilepsy. Os critérios de inclusão foram: abordagem das características clínicas dos tipos de epilepsia associado ao tratamento com Benzodiazepínicos e/ou Canabidiol e estar em uma faixa de tempo 2015-2019, dessa forma, foram selecionados um total de

22 artigos, desde pesquisa básica, estudos pré-clínicos, estudos clínicos e revisões de literatura, conforme demonstrado na Figura 1.

Dos artigos selecionados, foram filtradas as informações pertinentes que serviram para a elaboração do artigo, assim como possibilitaram a comparação do tratamento da epilepsia com os medicamentos em questão, tanto os benzodiazepínicos como o Canabidiol, evidenciando os principais pontos, eficácia e efeitos adversos. Vale ressaltar que outros artigos foram utilizados para dar embasamento teórico complementar sobre o tema.

Figura 1. Fluxograma de Seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

No processo de busca nos bancos de dados, foram levantados e analisados 763 artigos através das palavras de chave de busca e dentro da faixa de tempo 2015-2019. No entanto, 688 artigos foram excluídos após a leitura do título e, após a leitura do resumo 53 artigos foram eliminados, sendo assim escolhidos 22 para a leitura do texto completo como demonstrado na figura 2.

Figura 2. Resultado da busca nas plataformas de dados



Por fim, os 22 artigos selecionados atendiam os critérios próprios de inclusão previamente estabelecidos, sendo todas as publicações internacionais (todos em inglês). Foi selecionado apenas um trabalho brasileiro publicado em revista internacional. Os artigos excluídos traziam uma abordagem sobre os benzodiazepínicos e/ou canabidiol que não eram compatíveis com o propósito desta revisão.

Os estudos escolhidos atenderam aos objetivos elucidados, demonstrando vantagens e/ou desvantagens do tratamento farmacológico para epilepsia, envolvendo os BZDs, que são a primeira linha de escolha no tratamento de crises epiléticas e o CBD que recentemente tem ganhado crescente interesse devido aos bons resultados encontrados com sua utilização, principalmente em epilepsias refratárias, como descrito no Quadro 1. A comprovação da eficácia, compreensão do mecanismo de ação e evidências nos diferentes tipos de epilepsia são considerados vantagens do tratamento. Os efeitos adversos, dependência e casos refratários, são as desvantagens do tratamento.

Os trabalhos escolhidos incluíram artigos de pesquisa básica, estudos pré-clínicos, estudos clínicos e revisões de literatura.

Quadro 1. Vantagens e/ou desvantagens do tratamento farmacológico para epilepsia

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	TIPO DE CRISE	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	VANTAGEM	DESVANTAGEM
Reddy et al., 2015	In Vivo, com Ratos	Crises agudas e SE	Benzodiazepínicos	Midazolam: mecanismo de ação e eficácia no tratamento de crises agudas e status epiléptico. Flumazenil: antagonista da benzodiazepina capaz de reverter o efeito do midazolam.	-
Patel et al., 2016	Estudo In vitro com células humanas e In vivo com Camundongos	Síndromes de epilepsia	Canabidiol	Capacidade de modular as correntes de sódio dos canais de sódio dependente de voltagem, tratamento de síndromes de epilepsia.	-
Vilela et al., 2017	In vivo. Testes com camundongos	Crises epilépticas em geral	Canabidiol	Eficaz em certos tipos de epilepsias intratáveis, hipótese de que os mecanismos anticonvulsivantes do CBD são prevenidos pelos bloqueadores do receptor canabinoide (CB1 e CB2) e vaniloide (TRPV1).	Perfil farmacológico e mecanismo de ação ainda incerto.
Gofshteyn et al., 2016	Clínico com crianças portadoras de FIRES	FIRES	Canabidiol	Diminuição na frequência e duração de crises em casos de síndrome da epilepsia relacionada à infecção febril (FIRES).	Tontura, diminuição do apetite, perda de peso e náusea/vômitos.
Kaplan et al., 2017	In vivo, com ratos	DS	Canabidiol	Redução efetiva de convulsões e déficits sociais na DS. Sugestão que os efeitos terapêuticos do CBD são mediados por antagonismo do receptor GPR55 acoplado à proteína G ativado por lipídios.	Evidências limitadas de sua eficácia em estudos pré-clínicos e clínicos.
Thiele et al., 2018	Clínico Fase 3. Estudo com seres humanos duplo-cego, aleatorizado, controlado por placebo.	LGS	Canabidiol	Eficaz no tratamento de pacientes com LGS, tendo redução mensal nas crises de quedas e geralmente é bem tolerado.	A eficácia e segurança a longo prazo ainda estão sendo avaliadas. Ocorreram efeitos adversos como diarreia, sonolência, piroxia, diminuição do apetite e vômitos.
Devinsky et al., 2016	Clínico. Estudo com seres humanos	LGS e DS	Canabidiol	Números e frequência de crises reduzidas com segurança adequada em crianças e adultos jovens com epilepsia resistente ao tratamento.	Dados científicos escassos. Ocorreram efeitos adversos como: sonolência, fadiga, diminuição do apetite e diarreia.
Hussain et al., 2015	Clínico. Estudo com seres humanos	LGS	Canabidiol	Redução de crises, boa tolerabilidade, melhora do sono, humor e alerta durante a terapia com o CBD.	Poucas evidências de eficácia e segurança no tratamento de espasmos infantis (SI) e LGS, aumento do apetite como efeito adverso.

Devinsky et al., 2017	Clínico. Estudo com seres humanos duplo-cego, controlado por placebo.	DS	Canabidiol	Redução no número e frequência das crises.	Associado a altas taxas de eventos adversos como diarreia, vômito, fadiga, pirexia, sonolência e resultados anormais nos testes de função hepática (quando associado ao valproato).
Silvestro et al., 2019	Revisão de literatura	TRE	Canabidiol	Eficácia como anti-convulsivo, antipsicótico, neuroprotetor, antidepressivo e ansiolítico, esperança para pacientes refratários.	Pirexia, sonolência, diminuição do apetite, sedação, vômitos, ataxia e comportamento anormal.
Paolicchi et al., 2015	Clínico fase 3. Estudo com seres humanos, randomizado, duplo-cego	LGS	Benzodiazepínico	Clobazam, eficaz na redução de crise de gota.	BZDs, incluindo clobazam, pode aumentar os problemas de agressão/comportamento em pacientes com LGS.
Faulkner, 2015	Pesquisa de campo. Coleta de dados de estudos clínicos fase 2 e 3	LGS	Benzodiazepínicos	Clobazam, diminuição na incidência de sedação comparados a outros BZDs. Eficaz para o tratamento de convulsões associadas ao LGS, particularmente convulsões atônicas (convulsões por gota).	Sonolência, letargia, sedação, hipersecreção salivar, constipação, comportamento agressivo, hipomania e insônia.
Madzar et al., 2016	Pesquisa de Campo. Coleta de dados de pacientes em hospitais	Estado Epiléptico o refratário	Benzodiazepínico	Clonazepam, tratamento adicional para casos refratários.	Baixa taxa de resposta bem-sucedida no tratamento.
Porcari et al., 2018	Pesquisa de Campo – coleta de dados de pacientes em um programa de Vanderbilt University Medical Center	LGS, DS e TRE	Canabidiol/ Benzodiazepínico	Clobazam e CBD com taxas de respostas semelhantes. A resposta do CBD independente do uso associado com o clobazam. Redução na frequência de crises	Ambos os tratamentos tiveram efeitos adversos positivos e negativos como tontura, náuseas, melhora do humor, alerta e diminuição de hiperatividade. Houve sedação apenas no tratamento com o clobazam.
Ali et al., 2019	Revisão de Literatura	DS	Canabidiol	Eficácia antiepiléptica e ausência de efeitos psicoativos do Δ^9 -THC. Redução do número das crises diminuindo o número de convulsões, bem como a duração e a gravidade na DS e LGS.	Mecanismo de ação antiepiléptico desconhecido. Alguns efeitos adversos foram observados com o uso do CBD como, sedação, diarreia e diminuição do apetite.
Amengual, Sanchez, Wainwright., 2019	Revisão de literatura	SE	Benzodiazepínico	Primeira linha no tratamento no status epilepticus (SE), atuação nos receptores simpáticos GABA _A .	
Devinsky et al., 2018	Clínico. Estudo com seres humanos, duplo-	DS	Canabidiol	Não afetou os níveis concomitantes de FAEs (clobazam e metabolito N-desmetilclobazam [N-CLB], valproato, levetiracetam,	Efeitos adversos como pirexia, sonolência, diminuição do apetite, sedação, vômitos, ataxia e

	cego, placebo			topiramato e estiripentol).	comportamento anormal.
Lein et al., 2019	Revisão de literatura	SE	Benzodiazepínicos	-	Pacientes em SE continuam a ter convulsões se mostrando resistentes.
Knupp, Wirrell., 2018	Revisão de literatura	DS	Benzodiazepínico/ Canabidiol	Os BZDs são utilizados como terapia de resgate em casos de SD. O CBD tem mostrado eficácia em ensaios clínicos, tem longa duração e ausência de sintomas psicotrópicos.	Clobazam (primeira linha no tratamento, mas com pouca eficácia, necessitando de agentes de segunda linha; apresenta efeitos adversos como, sonolência, ataxia, tontura, aumento da salivação e em casos muito raros de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson). CBD (efeitos adversos como, vômitos, fadiga, diminuição do apetite, apreensão e diarreia). Mesmo com a terapia de resgate o paciente com DS podem apresentar crises.
Socala., et al., 2019	In vivo. Testes com ratos	Epilepsia refratária, DS e LGS	Canabidiol	A administração com outros FAEs não causou efeitos adversos como comprometimento da coordenação motora, alterações na força neuromuscular, ou potencialização da hipolocomoção induzida por canabidiol.	Aumentou a atividade em alguns FAEs usados concomitantemente: topiramato, oxcarbamazepina, pregabalina, tiagabina e gabapentina.
Gaston; Szaflarski, 2018	Revisão de Literatura	DS e LGS	Canabidiol	Redução das crises em pacientes com LGS e DS. Melhoria do sono, estado de alerta e humor.	Mecanismo de ação ainda não elucidado totalmente. Diminuição do apetite, sonolência, convulsões, vômito, fadiga e pneumonia. Efeito adverso mais comum principalmente em pacientes que usam clobazam é sedação, mas pode apresentar também diarreia.
Martin R.C et al., 2019	Clínico. Estudo Open-Label	TRE	Canabidiol	Eficaz no tratamento da epilepsia, bem tolerado à longo prazo em adultos com epilepsia resistente ao tratamento (TRE).	Compreensão do efeito cognitivos do CBD para tratamento da epilepsia é limitado.

São escassos os artigos que trazem ambos os tratamentos farmacológicos de forma comparativa. Muitos citam a existência de diferentes FAEs ou até mesmo as possíveis interações medicamentosas e demais tratamentos para epilepsia como a dieta cetogênica e a cirurgia. Porém, a identificação de vantagens e desvantagens de

cada um não é uma abordagem frequente, sendo essa a principal contribuição do presente trabalho, buscando comparar os BZDs, que são a primeira linha de escolha no tratamento farmacológico para epilepsia, e o CBD, que tem ganhado muito interesse pela sua eficácia, mas ainda apresenta pontos obscuros que necessitam de mais pesquisas para se ter um perfil de segurança comprovado.

Apesar dos BZDs serem medicamentos eficazes e seguros para tratamento dos diferentes tipos de epilepsia e terem mecanismo de ação bem elucidado, existem algumas limitações em relação ao seu uso, devido aos efeitos adversos apresentados por pacientes em tratamentos prolongados e, principalmente, a existência de casos refratários. A farmacoresistência aos BZDs pode estar relacionada a diminuição do GABAAR simpático, sítio de ação dos BZDs. Essa ausência de eficácia no tratamento, reflete diretamente na qualidade de vida do paciente. (MADŽAR *et al.*, 2016; KNUPP; WIRRELL, 2018; MARTIN *et al.*, 2019; SILVESTRO *et al.*, 2019).

O CBD tem demonstrado eficácia nesse cenário, onde os BZDs não foram capazes de combater as CEs. Cabe destacar seu uso combinado a outros fármacos, a redução do números de crises e os efeitos adversos que podem ser semelhantes aos BZDs, como sonolência, alterações no comportamento, diminuição do apetite, vômito e até mesmo convulsões (DEVINSKY *et al.*, 2016; GOFSHTEYN *et al.*, 2016; DEVINSKY *et al.*, 2017; ALI; SCHEFFER; SADLEIR, 2018; GASTON; SZAFLARSKI, 2018; THIELE *et al.*, 2018; SILVESTRO *et al.*, 2019).

A segurança com os BZDs é evidente. O flumazenil é um antagonista que se caso for necessário poderá ser utilizado para reduzir os efeitos dessa classe, oferecendo segurança ao paciente. O CBD, por sua vez, tem demonstrado em alguns estudos de curvas-resposta à dose em forma de sino, ou seja, não alcançando uma dosagem tóxica no organismo. (REDDY *et al.*, 2015; LINEARES *et al.*, 2019).

A descoberta do sistema endocanabinoide endógeno possibilitou a identificação dos receptores CB1 e CB2, surgindo possíveis hipóteses de atuação do CBD no organismo, mas sabe-se que o mesmo possui baixa afinidade por esses receptores. A inibição da anandamida, devido a uma possível modulação de forma indireta desses receptores, é uma das possibilidades que definem a ação do CBD, embora alvos adicionais sejam mencionados, como: interação com receptor transitório do vanilóide

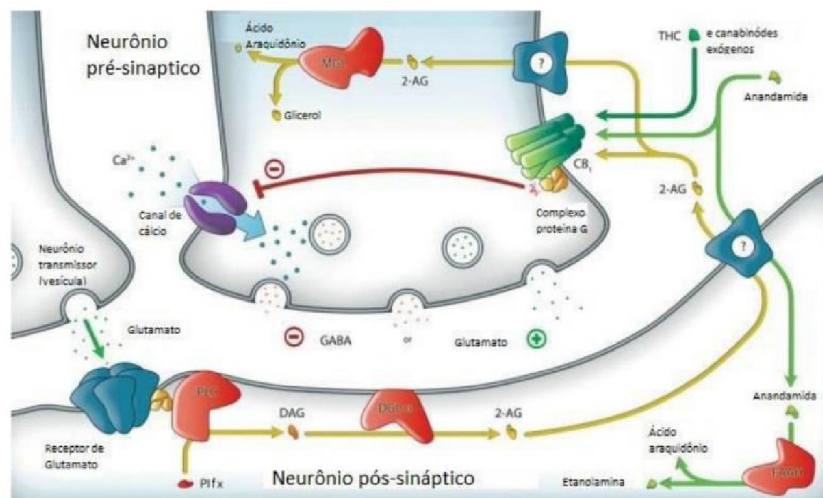
tipo 1 (TRPV1), interação com canais de sódio anormais, bloqueio dos canais de cálcio do tipo T, entre outras sugestões (GASTON; SZAFLARSKI, 2018).

O mecanismo de ação do CBD não está totalmente elucidado e é um desafio para os pesquisadores, devido ao grau de complexidade para sua interpretação. O primeiro passo é o entendimento do sistema endocanabinoide endógeno, o qual é responsável pelas hipóteses de atuação do CBD.

O sistema endocanabinóide é formado por receptores canabinóides, os endocanabinóides e as enzimas responsáveis pela sua biossíntese e degradação. Esse sistema é distribuído de forma ampla pelo cérebro e medula espinhal. Ele tem papel em muitos processos regulatórios como inflamação, regulação do apetite, metabolismo, função cardiovascular, digestão, dor, doença psiquiátrica, sono e vigília, estresse, emoção, movimento, comportamento psicomotor, balanço energético, função imunológica, desenvolvimento neural, termogênese, plasticidade sináptica e aprendizagem (BARON, 2015).

Esse sistema é composto por dois receptores acoplados à proteína G, o CB¹R e o CB² R, cada um com ligantes endógenos, os endocanabinóides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e N-araquidonoil etanolamida (anandamida ou AEA). Os endocanabinóides são mensageiros neurais considerados "retrógrados", pois são sintetizados sob demanda (não são armazenados em vesículas) por neurônios das células pós-sinápticas e vão "para trás" até os terminais pré-sinápticos restringir a liberação de neurotransmissores clássicos (ex. GABA, acetilcolina, dopamina e serotonina) ativando os CB¹Rs. Os neurotransmissores clássicos são liberados na fenda sináptica após um influxo de cálcio. A ativação dos CB¹Rs faz com que diminua o influxo de cálcio e conseqüentemente diminua a liberação do neurotransmissor, como pode ser observado na figura 3 (KIM, 2011; BENARROCH, 2014; ROSENBERG et al., 2017).

Figura 3. Esquema representativo do sistema endocanabinoide.



Fonte: <http://rvq.sbjq.org.br/imagebank/pat/v9n2a24.pat>.

O receptor CB¹ é o principal e mais abundante receptor no SNC, é um receptor acoplado a proteína G que ativa os canais de cálcio dependentes de voltagem, além de melhorar a condução do potássio em seu canal nos terminais pré-sinápticos. A anandamida ativa o canal de cátion podendo assim afetar também a excitabilidade neuronal. Esses receptores inibem a liberação do glutamato e do GABA, dessa forma a ativação do CB¹ inibe tanto a excitação quanto a inibição em um padrão dose-dependente. Estão localizados nas células piramidais liberadoras de glutamato, uma das células afetadas pela epilepsia. Os receptores CB² são encontrados nos tecidos periféricos do sistema inune predominantemente e são os principais responsáveis pela mediação da liberação de citocinas. Esses receptores também são expressos no cérebro principalmente na micróglia, seus agonistas são sugestivos alvos terapêuticos para o tratamento da inflamação e dor (DEVINSKY et al., 2014; REDDY, D. S.; GOLUB, V. M., 2016).

CONCLUSÃO

O uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais já é feito à milhares de anos. Com a descoberta do CBD, surgem novas observações baseados em dados históricos, assim como estudos recentes que apoiam e pesquisam o uso do CBD para tratamento de diferentes tipos de epilepsia, principalmente nas síndromes raras.

Este estudo, comparando os BZDs com o CBD, mostra que as vantagens e desvantagens existentes nos tratamentos em alguns pontos são similares. A possibilidade de ofertar novos fármacos antiepilépticos pode beneficiar milhares de pacientes refratários aos medicamentos disponíveis, melhorando a qualidade de vida dessas pessoas. O CBD tem ganhado destaque no combate à síndromes raras, mas estudos complementares ainda são necessários para estabelecer qual o seu perfil de segurança, sua atuação nos diversos alvos farmacológicos, sua farmacocinética e sua interação com outros FAEs. Para isso, é preciso mais investimento em pesquisas, com o intuito de oferecer tratamento seguro e adequado para cada paciente.

Com base no que foi apresentado, percebe-se que ambos os fármacos são eficazes no controle de crises epiléticas, tendo o CBD eficácia nas TRE. O tratamento com os BZDs demonstra eficácia tanto nas epilepsias comuns como em alguns casos raros, o CBD por sua vez tem sua eficácia principalmente nas epilepsias raras superando o potencial dos BZDs.

Os objetivos pré-estabelecidos foram alcançados, ressaltando a importância do conhecimento em relação a esses tratamentos que são fundamentais no combate dessa doença que afeta milhares de pessoas em todo mundo.

REFERÊNCIAS

ALGER, B. E.; KIM, J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends In Neurosciences*, v. 34, n. 6, p.304-315, jun. 2011.

ALI, Shayma; SCHEFFER, Ingrid e; SADLEIR, Lynette G. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 13-18, 6 nov. 2018. Wiley.

AMENGUAL-GUAL, Marta; FERNÁNDEZ, Iván Sánchez; WAINWRIGHT, Mark S.. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure*, [S.L.], v. 68, n. 8, p. 79-88, maio 2019. Elsevier BV.

BARON, E.P. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 55, n. 6, p.885-916, 25 maio 2015.

BENARROCH, E. E. Synaptic effects of cannabinoids: Complexity, behavioral effects, and potential clinical implications. *Neurology*, v. 83, n. 21, p.1958-1967, 22 out. 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução, Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 1319, de 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da epilepsia. Diário Oficial da União 27, Poder Executivo, Brasília, DF, nov.2013.

CARVALHO, C. R.; HOELLER, A. A.; FRANCO, P. L. C.; EIDT, I.; WALZ, R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittale – Revista de Ciências da Saúde*, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017

DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; FRENCH, J.; HILL, C.; KATZ, R.; MARZO, V.; JUTRAS-ASWAD, D.; NOTCUTT, W. G.; ORGADO, J. M.; ROBSON, J. P.; ROHRBACK, B. G.; THIELE, E.; WHALLEY, B.; FRIEDMAN, D. Orrin et al., Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, v. 55, n. 6, p.791-802, 22 maio 2014.

DEVINSKY, O.; MARSH, E.; FRIEDMAN, D.; THIELE, E.; LAUX, L.; SULLIVAN, J.; MILLER, I.; FLAMINI, R.; WILFONG, A.; FILLOUX, F.; WONG, M.; TILTON, N.; BRUNO, P.; BLUVSTEIN, J.; KAMENS, R.; MACLEAN, J.; NANGIA, S.; SINGHAL, N. S.; WILSON, C. A.; PATEL, A.; CILIO, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, v. 15, n. 3, p.270-278, mar. 2016.

DEVINSKY, Orrin; CROSS, J. Helen; LAUX, Linda; MARSH, Eric; MILLER, Ian; NABOUT, Rima; SCHEFFER, Ingrid E.; THIELE, Elizabeth A.; WRIGHT, Stephen. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 25 maio 2017. Massachusetts Medical Society.

DEVINSKY, Orrin; PATEL, Anup D.; THIELE, Elizabeth A.; WONG, Matthew H.; APPLETON, Richard; HARDEN, Cynthia L.; GREENWOOD, Sam; MORRISON, Gilmour; SOMMERVILLE, Kenneth. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, [S.L.], v. 90, n. 14, p. 1204-1211, 14 mar. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

FAULKNER, Michele. Comprehensive overview: efficacy, tolerability, and cost-effectiveness of clobazam in lennox-gastaut syndrome. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, [S.L.], p. 905, jun. 2015. Informa UK Limited.

GAÍNZA-LEIN, Marina; FERNÁNDEZ, Iván Sánchez; ULATE-CAMPOS, Adriana; LODDENKEMPER, Tobias; OSTENDORF, Adam P.. Timing in the treatment of status epilepticus: from basics to the clinic. *Seizure*, [S.L.], v. 68, p. 22-30, maio 2019. Elsevier BV.

GASTON, Tyler E.; SZAFIARSKI, Jerzy P.. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an update. *Current Neurology And Neuroscience Reports*, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 1204-1211, 8 set. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

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

GREGÓRIO, M. Dieta cetogênica. Associação Brasileira de Epilepsia. <https://www.epilepsiabrasil.org.br/noticias/dieta-cetogenica>. Acesso em 20/03/2019.

HOPKER, C., C.; BERBERIAN, A. P.; MASSI, G.; WILLIG, M. H.; TONOCCHI, R. A pessoa com epilepsia: percepções acerca da doença e implicações na qualidade de vida. *Codas*, v. 29, n. 1, p.1-8, 2017.

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

KAPLAN, Joshua S.; STELLA, Nephi; CATTERALL, William A.; WESTENBROEK, Ruth E.. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 114, n. 42, p. 11229-11234, 2 out. 2017.

KNUPP, Kelly G.; WIRRELL, Elaine C.. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *Cns Drugs*, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 335-350, 28 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

LINARES, Ila M.; ZUARDI, Antonio W.; PEREIRA, Luis C.; QUEIROZ, Regina H.; MECHOULAM, Raphael; GUIMARÃES, Francisco S.; CRIPPA, José A.. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 9-14, fev. 2019. FapUNIFESP (SciELO).

MADŽAR, Dominik; GEYER, Anna; KNAPPE, Ruben U.; GOLLWITZER, Stephanie; KURAMATSU, Joji B.; GERNER, Stefan T.; HAMER, Hajo M.; HUTTNER, Hagen B.. Effects of clobazam for treatment of refractory status epilepticus. *Bmc Neurology*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 156-169, 21 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC.

MARTIN, Roy C.; GASTON, Tyler E.; THOMPSON, Matthew; AMPAH, Steve B.; CUTTER, Gary; BEBIN, E. Martina; SZAFLARSKI, Jerzy P.. Cognitive functioning following long-term cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 97, p. 105-110, ago. 2019. Elsevier BV.

NALOTO, D. C. C.; LOPES, F. C.; BARBERATO FILHO, S.; LOPES, L. C.; FIOL, F. S. D.; BERGAMASCHI, C. C. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, n. 4, p.1267-1276, abr. 2016.

NIQUET, Jerome; LUMLEY, Lucille; BALDWIN, Roger; ROSSETTI, Franco; SUCHOMELOVA, Lucie; NAYLOR, David; ESTRADA, Ileri Betsabe Franco; SCHULTZ, Mark; FURTADO, Marcio de Araujo; WASTERLAIN, Claude G.. Rational polytherapy in the treatment of cholinergic seizures. *Neurobiology Of Disease*, [S.L.], v. 133, n. 8, p. 104537-104538, jan. 2020. Elsevier BV.

PAOLICCHI, Juliann M.; ROSS, Gail; LEE, Deborah; DRUMMOND, Rebecca; ISOJARVI, Jouko. Clobazam and Aggression-Related Adverse Events in Pediatric

Patients With Lennox–Gastaut Syndrome. *Pediatric Neurology*, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 338-342, out. 2015. Elsevier BV.

PATEL, Reesha R.; BARBOSA, Cindy; BRUSTOVETSKY, Tatiana; BRUSTOVETSKY, Nickolay; CUMMINS, Theodore R.. Aberrant epilepsy-associated mutant Nav1.6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol. *Brain*, [S.L.], v. 139, n. 8, p. 2164-2181, 5 jun. 2016. Oxford University Press (OUP).

PORCARI, Giulia S.; FU, Cary; DOLL, Emily D.; CARTER, Emma G.; CARSON, Robert P.. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 80, p. 240-246, mar. 2018. Elsevier BV.

REDDY, D. S.; GOLUB, V. M.. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, v. 357, n. 1, p.45-55, 19 jan. 2016.

REDDY, Sandesh D.; YOUNUS, Iyan; CLOSSEN, Bryan L.; REDDY, Doodipala Samba. Antiseizure Activity of Midazolam in Mice Lacking δ -Subunit Extrasynaptic GABAA Receptors. *Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, [S.L.], v. 353, n. 3, p. 517-528, 17 mar. 2015. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).

ROSENBERG, E. C.; ROSENBERG, E. C.; LOUIK, J.; CONWAY, E.; DEVINSKY, O.; FRIEDMAN, D. Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*, v. 58, n. 8, p.96-100, 15 jun. 2017.

SILVESTRO, Serena; MAMMANA, Santa; CAVALLI, Eugenio; BRAMANTI, Placido; MAZZON, Emanuela. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules*, [S.L.], v. 24, n. 8, p. 1459, 12 abr. 2019. MDPI AG.

SOCAIA, Katarzyna; WYSKA, Elżbieta; SZAFARZ, Małgorzata; NIEOCZYM, Dorota; WLAŃ, Piotr. Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock- and 6 Hz-induced seizures in mice: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Neuropharmacology*, [S.L.], v. 158, p. 107733, nov. 2019. Elsevier BV.

THIELE, E. A. MARSH, E. D.; FRENCH, J. A.; MAZURKIEWICZ, B. M.; BENBADIS, S. R.; JOSHI, C.; LYONS, P. D.; TAYLOR, A.; ROBERTS, C.; SOMMERVILLE, K. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, v. 391, n. 10125, p.1085-1096, mar. 2018.

VILELA, Luciano R.; LIMA, Isabel V.; KUNSCH, Érica B.; PINTO, Hyorrana Priscila P.; MIRANDA, Aline S. de; VIEIRA, Érica Leandro M.; OLIVEIRA, Antônio Carlos P. de; MORAES, Marcio Flávio D.; TEIXEIRA, Antônio L.; MOREIRA, Fabricio A.. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylentetrazole model: pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy & Behavior*, [S.L.], v. 75, p. 29-35, out. 2017. Elsevier BV.

WHO. Epilepsy – World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em: 4 abr. 2019.

WINESETT, S. P.; BESSONE, S. K.; KOSSOFF, E. H. The ketogenic diet in pharmaco-resistant childhood epilepsy. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, v. 15, n. 6, p.621-628, 20 maio 2015.