

Canabidiol no tratamento da epilepsia farmacorresistente: uma revisão baseada em evidências científicas

Cannabidiol in the treatment of drug-resistant epilepsy: a review based on scientific evidence

Drielle Christine do Monte Mascarenhas¹

Isabela Lavigne Lemos Tavares²

Flávia Emanuely da Silva Rocha³

Luciano de Souza Oliveira Tourinho⁴

RESUMO

Introdução. A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por descargas elétricas anormais no cérebro, responsáveis por crises recorrentes que comprometem aspectos físicos, cognitivos, emocionais e sociais dos indivíduos acometidos. Entre os casos clínicos, destaca-se a epilepsia farmacorresistente, condição em que os pacientes não apresentam controle satisfatório das crises mesmo após o uso adequado de fármacos antiepiléticos convencionais. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, vem sendo amplamente investigado devido ao seu potencial anticonvulsivante e à sua aplicação terapêutica em epilepsias farmacorresistentes. **Objetivos.** O presente estudo teve como objetivo geral compreender os mecanismos de ação do canabidiol e seus efeitos terapêuticos no tratamento da epilepsia. Como objetivos específicos, buscou-se comparar os efeitos do tratamento convencional com o uso do CBD, compreender seus mecanismos de ação no contexto epilético e avaliar os efeitos adversos, toxicidade e perfil de segurança associados ao seu uso, especialmente em casos refratários. **Justificativa.** A relevância da pesquisa fundamenta-se na necessidade de ampliar o conhecimento científico acerca de alternativas terapêuticas capazes de melhorar a qualidade de vida de pacientes com epilepsia farmacorresistente, contribuindo para avanços acadêmicos, clínicos e sociais relacionados ao uso medicinal da *Cannabis sativa*. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa e de caráter descritivo, desenvolvida a partir da análise de artigos científicos publicados entre 2015 e 2025 nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. **Resultados e discussão.** Os resultados demonstraram que o canabidiol apresenta potencial terapêutico como tratamento adjuvante em epilepsias graves e refratárias, promovendo redução da frequência e intensidade das crises. Observou-se ainda que o CBD atua na modulação da excitabilidade neuronal por meio do sistema endocanabinoide. Apesar dos benefícios, foram relatados efeitos adversos como sonolência, fadiga, alterações gastrointestinais e elevação de enzimas hepáticas, evidenciando a necessidade de acompanhamento médico contínuo. **Conclusão.** Conclui-se que o canabidiol representa uma

¹Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

²Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

³Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

⁴Titulação. Professor orientador. Docente do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

alternativa terapêutica promissora no manejo complementar da epilepsia farmacorresistente, embora seu uso deva ocorrer de forma criteriosa, regulamentada e baseada em evidências científicas, sendo necessários novos estudos para consolidar sua eficácia e segurança a longo prazo.

Palavras-chave: Epilepsia. Canabidiol. Epilepsia farmacorresistente. *Cannabis sativa*. Tratamento anticonvulsivante.

ABSTRACT

Introduction. Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by abnormal electrical discharges in the brain, responsible for recurrent seizures that compromise the physical, cognitive, emotional, and social aspects of affected individuals. Among clinical cases, refractory epilepsy stands out as a condition in which patients do not achieve satisfactory seizure control even after the appropriate use of conventional antiepileptic drugs. In this context, cannabidiol (CBD), a non-psychoactive compound derived from *Cannabis sativa*, has been widely investigated due to its anticonvulsant potential and its therapeutic application in drug-resistant epilepsies. **Objectives.** The present study aimed to understand the mechanisms of action of cannabidiol and its therapeutic effects in the treatment of epilepsy. Specifically, the study sought to compare the effects of conventional treatment with the use of CBD, understand its mechanisms of action in the epileptic context, and evaluate the adverse effects, toxicity, and safety profile associated with its use, especially in refractory cases. **Justification.** The relevance of this research is based on the need to expand scientific knowledge regarding therapeutic alternatives capable of improving the quality of life of patients with refractory epilepsy, contributing to academic, clinical, and social advances related to the medicinal use of *Cannabis sativa*. **Methodology.** This study consists of systematic literature review with a qualitative and descriptive approach, developed through the analysis of scientific articles published between 2015 and 2025 in the PubMed, Scielo, and Google Scholar databases. **Results and Discussion.** The results demonstrated that cannabidiol has therapeutic potential as an adjuvant treatment in severe and refractory epilepsies, promoting a reduction in the frequency and intensity of seizures. It was also observed that CBD acts by modulating neuronal excitability through the endocannabinoid system. Despite the benefits, adverse effects such as drowsiness, fatigue, gastrointestinal alterations, and elevated liver enzymes were reported, highlighting the need for continuous medical follow-up. **Conclusion.** It is concluded that cannabidiol represents a promising therapeutic alternative in the complementary management of drug-resistant epilepsy, although its use should occur in a careful, regulated, and evidence-based manner. Further studies are still necessary to consolidate its long-term efficacy and safety.

Keywords: Epilepsy. Cannabidiol. Drug-resistant epilepsy. *Cannabis sativa*. Anticonvulsant treatment.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um transtorno neurológico crônico caracterizado por descargas elétricas anormais no cérebro, capazes de provocar crises recorrentes que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Trata-se de uma das doenças neurológicas mais prevalentes no mundo, afetando aspectos físicos, cognitivos, emocionais e sociais dos pacientes. Além da diversidade das manifestações clínicas, a epilepsia apresenta etiologia multifatorial, podendo estar relacionada a alterações genéticas, traumas cranioencefálicos, malformações corticais, infecções do sistema nervoso central e sequelas de acidentes vasculares cerebrais. Aproximadamente 70 milhões de pessoas convivem com a doença em nível mundial, tornando-a um importante problema de saúde pública (LATTANZI et al., 2021).

Embora o tratamento convencional com fármacos antiepilépticos apresente resultados satisfatórios em muitos casos, uma parcela significativa dos pacientes permanece refratária às terapias disponíveis, mantendo crises frequentes mesmo com o uso adequado de medicamentos. A epilepsia farmacorresistente, também denominada epilepsia refratária, caracteriza-se pela falha no controle sustentado das crises após tentativas terapêuticas adequadas com pelo menos dois fármacos antiepilépticos apropriados e bem tolerados. Embora os termos sejam frequentemente utilizados como sinônimos, “farmacorresistente” é atualmente a nomenclatura mais precisa e recomendada pela literatura científica, por enfatizar especificamente a resistência ao tratamento medicamentoso. Essa condição representa um importante desafio clínico e terapêutico, uma vez que as crises persistentes comprometem diretamente a autonomia, o desempenho escolar e profissional, o desenvolvimento neuropsicomotor e a saúde mental dos pacientes, além de contribuírem para processos de estigmatização social (LATTANZI et al., 2021).

Nesse contexto, o canabidiol (CBD), composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, tem despertado crescente interesse científico devido ao seu potencial anticonvulsivante. Diferentemente do tetrahydrocannabinol (THC), o CBD não apresenta efeitos psicoativos significativos, o que favorece sua aplicação terapêutica em diferentes condições neurológicas, especialmente na epilepsia farmacorresistente (OSHIRO; CASTRO, 2022). Estudos clínicos recentes demonstram resultados promissores quanto à redução da frequência e intensidade das crises epilépticas, principalmente em síndromes graves e resistentes aos tratamentos convencionais, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut (DEVINSKY et al., 2018).

Os mecanismos de ação do canabidiol na epilepsia ainda não são completamente compreendidos, porém evidências indicam que o CBD atua na modulação da excitabilidade neuronal por diferentes vias farmacológicas. O composto exerce influência indireta sobre o sistema endocanabinoide, especialmente por meio da modulação dos receptores CB1 e CB2, além de atuar sobre canais iônicos dependentes de voltagem, receptores serotoninérgicos 5-HT1A, receptores TRPV1 e mecanismos relacionados à liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato. Essas ações contribuem para a estabilização da atividade elétrica cerebral e para a redução da hiperexcitabilidade neuronal associada às crises epilépticas (ESPINOSA-JOVEL, 2023). Além disso, estudos sugerem que o CBD também apresenta propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e moduladoras da neurotransmissão gabaérgica, fatores que podem participar do controle das crises em epilepsias farmacorresistentes (REDDY, 2023).

Apesar do crescimento das evidências sobre o uso do CBD em epilepsias farmacorresistentes, persistem divergências quanto aos mecanismos farmacológicos envolvidos, magnitude do benefício clínico, segurança em longo prazo e critérios para sua incorporação terapêutica. Embora muitos estudos demonstrem eficácia relevante quando o canabidiol é utilizado como

terapia adjuvante associada aos fármacos antiepiléticos tradicionais, ainda existem limitações relacionadas à padronização de doses, às interações medicamentosas e aos possíveis efeitos adversos associados ao tratamento (CHICO; DIAZ; CONTRERAS-PUENTES, 2024).

Além da eficácia terapêutica, o perfil de segurança do canabidiol também vem sendo amplamente discutido na literatura científica. Os estudos demonstram boa tolerabilidade na maioria dos pacientes, porém alguns efeitos adversos têm sido relatados, incluindo sonolência, fadiga, alterações gastrointestinais, diminuição do apetite e alterações nas enzimas hepáticas, especialmente quando o CBD é administrado em associação a outros anticonvulsivantes (ZILMER; OLOFSSON, 2021). Ainda assim, muitos autores consideram que os benefícios clínicos observados superam os riscos potenciais, sobretudo em pacientes com epilepsia grave e refratária, nos quais as opções terapêuticas convencionais frequentemente apresentam limitações importantes (REDDY, 2023).

No Brasil, o debate acerca do uso medicinal do canabidiol vem crescendo significativamente nos últimos anos, tanto no meio científico quanto no âmbito social e regulatório. A ampliação do acesso ao CBD para fins terapêuticos representa um importante avanço para pacientes com epilepsia farmacorresistente, embora ainda existam desafios relacionados à regulamentação, padronização das formulações, custos do tratamento e necessidade de maior produção científica nacional sobre o tema. Segundo Oshiro e Castro (2022), apesar dos avanços regulatórios promovidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda são necessários mais estudos clínicos robustos que consolidem protocolos terapêuticos seguros e eficazes para utilização do canabidiol na prática médica.

Dessa forma, surge o seguinte questionamento: de que maneira o canabidiol atua no organismo no tratamento da epilepsia e como seus efeitos terapêuticos, perfil de segurança e eficácia se comparam aos tratamentos convencionais, especialmente nos casos refratários? Parte-se da hipótese de que o CBD seja capaz de modular a atividade neuronal por meio da interação com múltiplos sistemas neuroquímicos envolvidos na excitabilidade cerebral, reduzindo a ocorrência das crises epiléticas. Além disso, acredita-se que seu uso possa apresentar eficácia significativa e um perfil de segurança aceitável, funcionando de forma complementar aos tratamentos tradicionais em determinados casos de epilepsia farmacorresistente.

A pesquisa sobre o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia apresenta grande relevância científica, acadêmica e social, pois busca ampliar o conhecimento acerca de terapias adjuvantes para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Além disso, o estudo contribui para o aprofundamento das discussões sobre os efeitos farmacológicos do CBD, sua segurança clínica e seu potencial terapêutico no contexto das epilepsias farmacorresistentes, fornecendo subsídios para o avanço de terapias mais seguras, acessíveis e cientificamente embasadas.

Assim, o presente estudo tem como objetivo geral compreender os mecanismos de ação do canabidiol (CBD) e seus efeitos terapêuticos no tratamento da epilepsia. Como objetivos específicos, busca comparar os efeitos do tratamento convencional com o uso do canabidiol, compreender os mecanismos farmacológicos do CBD no contexto epilético e avaliar os efeitos adversos, toxicidade e perfil de segurança associados ao seu uso em pacientes com epilepsia, especialmente nos casos refratários.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado como uma revisão sistemática da literatura, de abordagem

qualitativa e de caráter descritivo, estruturada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A escolha desse método ocorreu pela necessidade de reunir, selecionar e analisar, de maneira organizada e criteriosa, as evidências científicas disponíveis sobre os mecanismos de ação do canabidiol (CBD) e seus efeitos terapêuticos no tratamento da epilepsia farmacorresistente. Considerando a diversidade metodológica dos estudos disponíveis e a escassez de pesquisas clínicas que avaliem diretamente o uso do CBD na epilepsia, optou-se por uma síntese narrativa das evidências, incluindo publicações com relevância direta para a questão norteadora.

A questão norteadora desta revisão foi: Qual a eficácia e segurança do uso do canabidiol (CBD) como alternativa terapêutica no tratamento da epilepsia, especialmente nos casos refratários aos tratamentos convencionais?

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases científicas nacionais e internacionais, incluindo PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Scholar e periódicos científicos indexados. Para a identificação dos estudos, utilizaram-se descritores controlados e palavras-chave em português e inglês relacionados ao tema, como: “epilepsia”, “epilepsy”, “cannabidiol (CBD)”, “tratamento adjuvante da epilepsia”, “uso do canabidiol na epilepsia”, “medicinal cannabis”, “epilepsia farmacorresistente” e “drug-resistant epilepsy”.

Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com o objetivo de ampliar e refinar os resultados encontrados. As estratégias de busca utilizadas foram: “epilepsy AND cannabidiol (CBD)”, “drug-resistant epilepsy AND adjunctive treatment”, “epilepsy AND medicinal cannabis”, “cannabidiol AND seizure reductions”. As combinações foram adaptadas conforme as particularidades de cada base de dados, mantendo-se os mesmos termos centrais relacionados aos canabidiol e a epilepsia resistente a fármacos.

Foram incluídos artigos científicos publicados entre os anos de 2015 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra, que abordassem a fisiologia do sistema endocanabinoide, o mecanismo de ação do CBD no sistema endocanabinoide, a fisiopatologia da epilepsia e os mecanismos de ação dos medicamentos antiepiléticos.

Os critérios de inclusão compreenderam: estudos acerca do uso do canabidiol na epilepsia farmacorresistente; fisiologia do sistema endocanabinoide; estudos que abordassem a epilepsia farmacorresistente; o uso do canabidiol como terapia adjuvante na epilepsia.

Foram excluídos estudos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo, relatos de caso isolados, materiais sem respaldo científico, publicações fora do recorte temporal estabelecido e estudos que abordavam epilepsia sem relação com o uso do canabidiol (CBD), bem como estudos focados exclusivamente em outros derivados da *Cannabis sativa* ou em tratamentos convencionais da epilepsia sem comparação ou associação com o CBD. Também foram excluídos artigos que não apresentavam dados relevantes sobre eficácia terapêutica, mecanismos de ação, perfil de segurança ou efeitos adversos relacionados ao uso do canabidiol em epilepsias farmacorresistentes.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas, conforme recomendado pelo protocolo PRISMA. Inicialmente, foram identificados 116 artigos nas bases de dados selecionadas. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os estudos duplicados e aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram submetidos a leitura na íntegra para a avaliação detalhada. Ao final do processo de triagem e elegibilidade, 16 artigos foram selecionados para compor a revisão sistemática.

A extração dos dados considerou informações como autoria, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo, população ou amostra analisada, características da epilepsia estudada, forma de utilização do canabidiol (CBD), dose empregada, principais desfechos clínicos relacionados a frequência e intensidade das crises epiléticas, mecanismos de ação propostos, efeitos adversos observados e perfil de segurança descrito. Essas informações foram organizadas de maneira temática, permitindo a comparação entre os achados da literatura e a identificação de convergências, divergências e lacunas científicas acerca do uso do CBD no tratamento da epilepsia resistente a fármacos.

A análise dos estudos foi realizada de forma qualitativa e descritiva, por meio de síntese narrativa das evidências selecionadas. Considerou-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, bem como as diferenças entre os tipos de publicação, populações avaliadas, síndromes epiléticas investigadas, doses e formulações de canabidiol utilizadas, tempo de acompanhamento e desfechos clínicos observados. Também foi realizada a avaliação crítica da qualidade das evidências, com atenção as limitações metodológicas, aos possíveis vieses, a consistência dos resultados, a eficácia do canabidiol na redução da frequência e intensidade das crises epiléticas, ao seu perfil de segurança e tolerabilidade, bem como as lacunas científicas ainda existentes quanto aos mecanismos de ação, a padronização terapêutica e a segurança do uso em longo prazo.

Dessa forma, a discussão foi construída com base nas evidências científicas selecionadas, considerando que, embora o uso do canabidiol (CBD) na epilepsia farmacorresistente tenha mostrado resultados promissores na redução da frequência e da intensidade das crises epiléticas, ainda persistem lacunas relacionadas a compreensão completa de seus mecanismos de ação, a padronização das doses terapêuticas e a avaliação de sua segurança em longo prazo. Além disso, foram consideradas as diferenças metodológicas entre os estudos e a necessidade de novas pesquisas que permitem consolidar as evidências acerca da eficácia do perfil de segurança do CBD em diferentes tipos de epilepsia farmacorresistente.

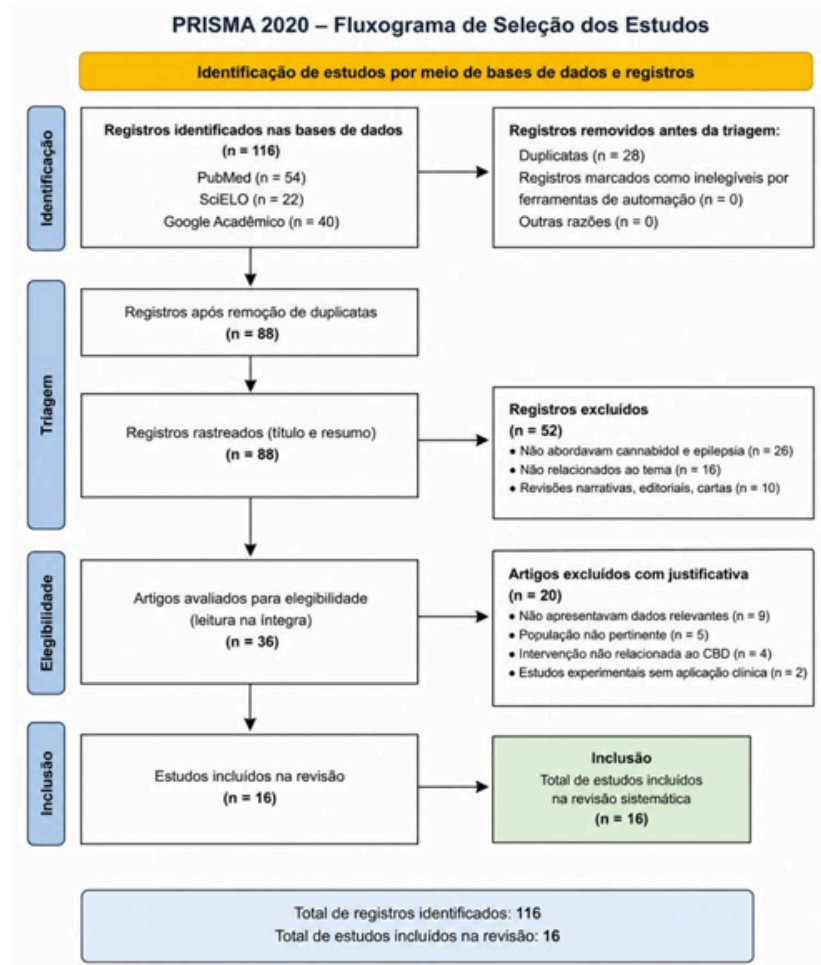


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo observou que o canabidiol (CBD) tem sido investigado como terapia adjuvante no manejo da epilepsia farmacorresistente, especialmente em pacientes que não apresentam controle clínico adequado com os fármacos antiepilépticos convencionais. A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por crises recorrentes decorrentes de alterações anormais da atividade elétrica cerebral, podendo comprometer aspectos físicos, cognitivos, emocionais e sociais do paciente. O tratamento convencional baseia-se principalmente no uso de fármacos antiepilépticos, cuja finalidade é reduzir a frequência das crises, preservar a funcionalidade e minimizar os efeitos adversos relacionados à terapêutica. A escolha do medicamento depende de fatores como tipo de crise, síndrome epiléptica, idade, comorbidades, interações medicamentosas e resposta individual ao tratamento (Lattanzi et al., 2021; Oshiro; Castro, 2022).

Apesar dos avanços terapêuticos, uma parcela dos pacientes permanece com crises persistentes mesmo após o uso adequado de medicamentos antiepilépticos. Nesses casos, a epilepsia farmacorresistente representa um desafio clínico importante, pois está associada à maior comprometimento da qualidade de vida, prejuízos cognitivos, impacto emocional, limitações sociais e maior dependência de familiares e cuidadores. Os estudos analisados demonstram que as evidências mais consistentes sobre o uso do CBD concentram-se em síndromes epilépticas graves e de difícil controle, principalmente síndrome de Dravet,

síndrome de Lennox-Gastaut e complexo da esclerose tuberosa (Arzimanoglou et al., 2020; Silvinato et al., 2022).

Ao comparar os estudos analisados, observa-se que os resultados mais robustos estão relacionados ao uso do CBD em formulações purificadas e como terapia adjuvante, ou seja, associado aos fármacos antiepilépticos já utilizados pelo paciente. Esse ponto é relevante, pois limita a interpretação dos resultados: a melhora observada não pode ser atribuída ao CBD como monoterapia, mas sim ao seu uso complementar dentro de esquemas terapêuticos já estabelecidos. Além disso, as evidências mais consistentes concentram-se em epilepsias farmacorresistentes específicas, e sua incorporação clínica deve considerar critérios diagnósticos, perfil do paciente, formulação utilizada e monitoramento de segurança (Lattanzi et al., 2021; Oshiro; Castro, 2022).

Nesse cenário, observa-se que os fármacos antiepilépticos permanecem como base terapêutica da epilepsia, enquanto o CBD assume papel adjuvante em casos selecionados de refratariedade. Essa diferenciação é importante porque evita a interpretação equivocada de que o canabidiol teria superioridade geral em relação aos tratamentos convencionais. A literatura atual indica melhor sustentação científica para o CBD em síndromes específicas, como Dravet, Lennox Gastaut e complexo da esclerose tuberosa, enquanto sua aplicação em outros tipos de epilepsia ainda demanda evidências mais consistentes (Arzimanoglou et al., 2020; Silvinato et al., 2022).

Outro aspecto relevante é que a resposta ao CBD não parece ser homogênea entre todos os grupos de pacientes. As síndromes epilépticas do desenvolvimento, especialmente aquelas com início na infância e resistência importante aos fármacos antiepilépticos, parecem concentrar maior volume de evidências clínicas. Entretanto, isso não significa necessariamente que crianças respondam melhor ao CBD em todos os contextos, mas sim que grande parte dos estudos disponíveis foi conduzida em populações pediátricas ou em síndromes de início precoce. Assim, a força da evidência está mais relacionada ao perfil das populações estudadas do que à possibilidade de generalização para todos os pacientes com epilepsia farmacorresistente (Lattanzi et al., 2021; Silvinato et al., 2022).

Quanto aos mecanismos de ação, a literatura demonstra que o canabidiol possui ação farmacológica complexa e multifatorial. Embora seja derivado da *Cannabis sativa*, o CBD difere do tetrahydrocannabinol (THC), pois não apresenta efeito psicoativo significativo. Essa característica está relacionada ao fato de o CBD não atuar predominantemente como agonista direto dos receptores canabinoides CB1, que estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central e associados aos efeitos psicoativos do THC (Lu; Mackie, 2021; Oshiro; Castro, 2022). O sistema endocanabinoide é composto por endocanabinoides, receptores canabinoides e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dessas moléculas. Esse sistema participa da regulação da excitabilidade neuronal, da neurotransmissão, da plasticidade sináptica e de processos neuro-inflamatórios. No entanto, o efeito anticonvulsivante do CBD não parece depender exclusivamente da ação direta sobre os receptores CB1 e CB2. Em vez disso, envolve múltiplos alvos moleculares, o que ajuda a explicar tanto seu potencial terapêutico quanto a dificuldade de estabelecer um único mecanismo farmacológico predominante (Lu; Mackie, 2021).

Entre os mecanismos propostos, destacam-se a modulação de canais iônicos, a influência sobre receptores envolvidos na sinalização neuronal e a regulação do equilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória. O CBD pode interferir em vias associadas à hiperexcitabilidade neuronal, reduzindo a tendência à geração e propagação de descargas elétricas anormais. Além disso, sua interação com sistemas não canabinoides, como

receptores serotoninérgicos e vaniloides, sugere que seu efeito anticonvulsivante resulta de uma ação integrada sobre diferentes circuitos neuroquímicos (Arzimanoglou et al., 2020; Lattanzi et al., 2021).

Essa característica multifatorial diferencia o CBD de alguns fármacos antiepiléticos tradicionais, que possuem alvos farmacológicos mais definidos, como canais de sódio, canais de cálcio ou potencialização da neurotransmissão gabaérgica. Entretanto, essa mesma multiplicidade de alvos dificulta a padronização da resposta clínica, uma vez que diferentes síndromes epiléticas podem apresentar mecanismos fisiopatológicos distintos. Dessa forma, embora os achados sustentem a hipótese de que o CBD modula a excitabilidade neuronal, ainda não é possível afirmar que seu mecanismo esteja completamente esclarecido (Lu; Mackie, 2021; Lattanzi et al., 2021).

No que se refere aos efeitos adversos, toxicidade e perfil de segurança, os estudos recentes demonstram que o canabidiol apresenta perfil de segurança considerado aceitável quando utilizado de forma controlada e sob acompanhamento clínico. Contudo, seu uso não é isento de riscos. Os eventos adversos mais frequentemente descritos incluem sonolência, sedação, fadiga, diarreia, vômitos, redução do apetite e alterações gastrointestinais. Além disso, foram relatadas alterações laboratoriais, especialmente elevação de enzimas hepáticas, o que exige atenção em pacientes em uso de múltiplos fármacos antiepiléticos ou medicamentos com potencial hepatotóxico (Fazlollahi et al., 2023; Madeo et al., 2023).

A análise dos eventos adversos também demonstra que a segurança do CBD deve ser interpretada em contexto. Muitos pacientes com epilepsia farmacorresistente utilizam politerapia, o que dificulta distinguir se determinados efeitos decorrem diretamente do CBD, dos fármacos concomitantes ou da interação entre eles. Esse aspecto é particularmente importante em associações com clobazam e valproato, pois há relatos de maior risco de sedação e alterações hepáticas. Por isso, o acompanhamento clínico e laboratorial não deve ser entendido como medida opcional, mas como parte essencial da conduta terapêutica (Madeo et al., 2023; Estados Unidos, 2025).

Outro aspecto relevante é a qualidade da formulação utilizada. Estudos que avaliam formulações purificadas e padronizadas não podem ser diretamente comparados a produtos artesanais, extratos de composição variável ou preparações com concentrações não controladas de CBD e THC. Essa diferença metodológica é fundamental, pois variações na composição podem alterar eficácia, tolerabilidade, risco de efeitos adversos e possibilidade de interação medicamentosa. Assim, a extrapolação dos resultados obtidos com formulações regulamentadas para produtos não padronizados deve ser feita com cautela (Oshiro; Castro, 2022; Estados Unidos, 2025).

Do ponto de vista crítico, a literatura analisada apresenta limitações importantes. A primeira delas é a heterogeneidade das doses utilizadas nos estudos, o que dificulta a definição de uma faixa terapêutica ideal aplicável a diferentes perfis de pacientes. Além disso, há variação quanto ao tipo de formulação, idade dos participantes, síndrome epilética avaliada, critérios de resposta terapêutica e tempo de seguimento. Essas diferenças reduzem a comparabilidade entre os estudos e limitam a possibilidade de conclusões amplas sobre a eficácia do CBD em todos os tipos de epilepsia farmacorresistente (Lattanzi et al., 2021; Madeo et al., 2023).

Outra limitação diz respeito ao tamanho das amostras e ao tempo de acompanhamento.

Muitos estudos envolvem grupos relativamente pequenos ou períodos de seguimento insuficientes para avaliar desfechos de longo prazo, como manutenção da resposta terapêutica, impacto cognitivo, desenvolvimento neuropsicomotor, segurança hepática

prolongada e efeitos cumulativos. Além disso, a predominância de estudos com CBD como terapia adjuvante dificulta a análise isolada do efeito do canabidiol, já que a resposta clínica pode ser influenciada pelos medicamentos utilizados simultaneamente (Lattanzi et al., 2021; Fazlollahi et al., 2023).

Também deve ser considerado o possível viés de publicação, uma vez que estudos com resultados positivos tendem a ser mais frequentemente publicados do que estudos com resultados negativos ou inconclusivos. Esse fator pode gerar uma percepção superestimada da eficácia do CBD. Portanto, embora os resultados disponíveis indiquem potencial terapêutico em síndromes específicas, a interpretação deve reconhecer que a evidência ainda não é uniforme para todos os quadros de epilepsia farmacorresistente (Arzimanoglou et al., 2020; Lattanzi et al., 2021).

Dessa forma, os achados analisados indicam que o CBD pode contribuir para a redução da frequência das crises em determinados grupos de pacientes, especialmente quando utilizado como terapia adjuvante em epilepsias farmacorresistentes específicas. Entretanto, a literatura não sustenta sua utilização indiscriminada nem sua superioridade ampla em relação aos fármacos antiepilépticos convencionais. A hipótese deste trabalho é parcialmente confirmada, pois há evidências de que o CBD modula mecanismos relacionados à excitabilidade neuronal e pode reduzir crises em casos selecionados, mas ainda persistem lacunas quanto à dose ideal, segurança a longo prazo, formulações disponíveis e aplicabilidade em diferentes tipos de epilepsia (Arzimanoglou et al., 2020; Oshiro; Castro, 2022; Madeo et al., 2023).

Portanto, os achados deste estudo indicam que o canabidiol apresenta potencial de uso como terapia adjuvante no tratamento da epilepsia farmacorresistente, sobretudo em síndromes epilépticas graves com evidência clínica mais consolidada. Contudo, sua utilização deve ser pautada em critérios científicos, prescrição médica criteriosa, formulações regulamentadas, monitoramento clínico-laboratorial e avaliação individualizada dos riscos e benefícios. A incorporação mais ampla do CBD na prática clínica ainda depende de estudos longitudinais, amostras maiores, padronização de doses e diretrizes clínicas mais específicas.

4 CONCLUSÃO

A partir da análise da literatura científica, observou-se que o canabidiol (CBD) apresenta potencial terapêutico relevante no tratamento da epilepsia farmacorresistente, especialmente como terapia adjuvante em pacientes que não obtêm controle satisfatório das crises com os fármacos antiepilépticos convencionais. Os estudos analisados demonstraram que o CBD pode contribuir para a redução da frequência e da intensidade das crises epilépticas, sobretudo em síndromes graves e farmacorresistentes, como a síndrome de Dravet, a síndrome de Lennox Gastaut e o complexo da esclerose tuberosa (ARZIMANOGLU et al., 2020; SILVINATO et al., 2022; DEVINSKY et al., 2017). Dessa forma, os achados permitem responder ao problema de pesquisa ao indicar que o canabidiol atua por mecanismos relacionados à modulação da excitabilidade neuronal e pode representar uma alternativa terapêutica complementar eficaz em casos selecionados de epilepsia farmacorresistente.

Em relação aos mecanismos de ação, verificou-se que o CBD atua de maneira complexa e multifatorial, influenciando diferentes vias neuroquímicas envolvidas na neurotransmissão e no controle da atividade neuronal. Sua ação indireta sobre o sistema endocanabinoide, associada à modulação de canais iônicos e receptores neuronais, contribui para a redução da hiperexcitabilidade cerebral característica das crises epilépticas (LU; MACKIE, 2021). Embora esses mecanismos expliquem parcialmente seus efeitos anticonvulsivantes, ainda

existem lacunas quanto à completa compreensão de sua atuação farmacológica e de seus efeitos em diferentes síndromes epiléticas.

A hipótese proposta neste estudo foi parcialmente confirmada, uma vez que as evidências analisadas sustentam que o canabidiol pode atuar como terapia adjuvante eficaz em casos específicos de epilepsia farmacorresistente, contribuindo para a redução das crises e apresentando perfil de segurança clinicamente aceitável quando utilizado sob acompanhamento especializado. Contudo, os resultados disponíveis não permitem afirmar superioridade do CBD em relação aos tratamentos convencionais, reforçando seu papel complementar dentro das estratégias terapêuticas atualmente recomendadas (LATTANZI et al., 2021; CHICO; DIAZ; CONTRERAS-PUENTES, 2024).

No que se refere à segurança, a literatura demonstra que o canabidiol apresenta tolerabilidade satisfatória na maioria dos pacientes, embora seu uso possa estar associado a eventos adversos como sonolência, fadiga, alterações gastrointestinais e elevação das enzimas hepáticas, especialmente quando administrado em associação com medicamentos como clobazam e valproato (FAZLOLLAHI et al., 2023; MADEO et al., 2023). Dessa forma, o acompanhamento clínico e laboratorial periódico permanece fundamental para garantir maior segurança e efetividade terapêutica.

Do ponto de vista crítico, os achados sugerem que o CBD possui maior aplicabilidade clínica em epilepsias graves e farmacorresistentes, particularmente como terapia adjuvante. Entretanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis, as diferenças entre formulações, doses utilizadas, populações avaliadas e tempos de acompanhamento, bem como a ausência de padronização terapêutica, ainda limitam conclusões definitivas acerca da magnitude de seus benefícios e de sua segurança em longo prazo. Além disso, a predominância de estudos realizados em síndromes específicas dificulta a extrapolação dos resultados para todas as formas de epilepsia farmacorresistente.

Além dos aspectos relacionados à eficácia clínica, os resultados analisados evidenciam a importância da regulamentação, da padronização farmacêutica e do acesso seguro aos produtos à base de canabidiol. A utilização de formulações purificadas e devidamente regulamentadas mostrou-se um fator determinante para a obtenção de resultados terapêuticos mais consistentes e para a redução dos riscos associados ao tratamento. Nesse contexto, torna-se fundamental o fortalecimento de políticas públicas que ampliem o acesso a terapias baseadas em evidências, bem como o incentivo à produção científica nacional, capaz de fornecer dados mais representativos da realidade epidemiológica e assistencial brasileira (OSHIRO; CASTRO, 2022).

Ademais, os benefícios observados com o uso do CBD transcendem a simples redução da frequência das crises epiléticas. Diversos estudos relatam impactos positivos sobre aspectos relacionados à qualidade de vida, incluindo melhora do sono, do comportamento, da interação social e da percepção de bem-estar de pacientes e familiares, especialmente nos casos de epilepsias graves e de difícil controle (EBADI et al., 2023; CHICO; DIAZ; CONTRERAS PUENTES, 2024). Entretanto, tais resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que ainda há limitações metodológicas importantes nos estudos disponíveis, reforçando a necessidade de investigações futuras que avaliem não apenas os desfechos clínicos, mas também os impactos funcionais, cognitivos e psicossociais do tratamento em longo prazo.

Por fim, conclui-se que o canabidiol representa uma alternativa terapêutica promissora e cientificamente fundamentada para o manejo complementar da epilepsia farmacorresistente, com potencial para melhorar o controle das crises e a qualidade de vida dos pacientes.

Contudo, sua incorporação à prática clínica deve permanecer baseada em evidências científicas robustas, formulações padronizadas e acompanhamento médico especializado. Recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos multicêntricos, com amostras maiores e seguimento prolongado, a fim de aprimorar o conhecimento sobre eficácia, segurança, doses ideais, interações medicamentosas e impacto do tratamento em diferentes perfis de pacientes, contribuindo para a consolidação de protocolos terapêuticos mais precisos e baseados em evidências.

REFERÊNCIAS

ARZIMANOGLU, Alexis et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disorders*, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2020. DOI: 10.1684/epd.2020.1141.

CHICO, S. F. V.; DIAZ, D. A. M.; CONTRERAS-PUENTES, N. Use of cannabidiol in the treatment of drug-refractory epilepsy in children and young adults: a systematic review. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, v. 15, n. 2, p. 203-210, 2024. DOI: 10.25259/JNRP_618_2023.

DEVINSKY, O. et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 20, p. 1888-1897, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoal714631.

DEVINSKY, Orrin et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 376, n. 21, p. 2011–2020, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoal611618.

EBADI, S. R. et al. The effect of cannabidiol on seizure features and quality of life in drug resistant frontal lobe epilepsy patients: a triple-blind controlled trial. *Frontiers in Neurology*, v. 14, p. 1-10, 2023. DOI: 10.3389/fneur.2023.1194568.

ESPINOSA-JOVEL, C. Cannabinoids in epilepsy: clinical efficacy and pharmacological considerations. *Neurologia*, v. 38, n. 1, p. 47-53, 2023. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.02.012.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. *Epidiolex: prescribing information*. Silver Spring: FDA, 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/210365s023lbl.pdf. Acesso em: 6 maio 2026.

FAZLOLLAHI, Asra et al. Adverse events of cannabidiol use in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 4, e239126, 2023. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.9126.

LATTANZI, Simona et al. Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: a systematic review of epileptic conditions beyond Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*, v. 35, n. 3, p. 265-281, 2021. DOI: 10.1007/s40263-021-00807-y.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the endocannabinoid system. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, v. 6, n. 6, p. 607-615, 2021. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.

MADEO, Graziella et al. Update on cannabidiol clinical toxicity and adverse effects: a

systematic review. *Current Neuropharmacology*, v. 21, n. 11, p. 2323-2342, 2023. DOI: 10.2174/1570159X21666230321152609.

OSHIRO, Carlos Alberto; CASTRO, Luiz Henrique Martins. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, n. 5, p. 182-192, 2022. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S137.

REDDY, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Experimental Neurology*, v. 359, p. 114237, 2023. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114237.

SILVINATO, Antonio et al. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 68, n. 10, p. 1345-1357, 2022. DOI: 10.1590/1806-9282.2022D689.

THIELE, Elizabeth A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox Gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.

ZILMER, M.; OLOFSSON, K. Cannabidiol treatment of severe refractory epilepsy in children and young adults. *Danish Medical Journal*, v. 68, n. 5, 2021.