

A UTILIZAÇÃO DE *CANNABIS SATIVA* PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA- UMA REVISÃO

Joilly Nilce Santana Gomes (1); Beatriz Barros Martins (1); Dennyse Ellen de Freitas (2);
Dayse Emanuelle de Freitas Veríssimo (3); Lindomar de Farias Belém (4)

Universidade Estadual da Paraíba (joillynilces@gmail.com, biah.martinz@hotmail.com, dennyse.ellen@gmail.com, dayseemanuellef@gmail.com, lindomardefariasbelem@gmail.com)

Resumo: A *Cannabis sativa* ou, a popularmente conhecida, maconha, vem sendo utilizada há muito tempo com fins medicinais. O principal composto dessa planta é o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC), pois, ele é o responsável pelos seus efeitos psicoativos. O referido trabalho é um estudo descritivo com abordagem qualitativa e caráter exploratório, realizado através de levantamento bibliográfico relacionados ao tema *Cannabis sativa*. Para o alcance do objetivo, optou-se pelo método da revisão da literatura científica na medida em que essa modalidade possibilita sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema de interesse. O CBD tem efeito antiepiléptico reconhecido, mas seu mecanismo de ação, segurança, propriedades farmacocinéticas e potenciais interações a longo prazo, ainda permanecem indefinidas. Apesar de o mecanismo de ação do CBD não estar completamente esclarecido, é provável a interação deste com receptores específicos, tal como o THC. A liberação da *C. sativa* é de suma importância, uma vez que o devido potencial farmacológico de alguns de seus princípios ativos seja comprovado. Salientamos que o canabidiol será de grande valia dentro do cenário das epilepsias de difícil controle, principalmente pela sua notável resposta em pacientes que tiveram razoáveis ou nenhum resultado com outros fármacos. Desta forma, há a necessidade de continuação dos estudos científicos destas substâncias, para melhores estratégias de uso, tanto em relação à posologia como nos cuidados com as prováveis reações.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, epilepsia, canabidiol, psicotrópico.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cerebral crônica ocasionada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Esta condição tem consequências neurobiológicas, psicológicas, cognitivas e sociais e interfere diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado. Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população e

que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes. A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%. No Brasil, Marino e colaboradores e Fernandes e colaboradores encontraram prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre.

Mesmo com a descoberta e aplicação de novos antiepilépticos (DAEs), os resultados obtidos com as terapias feitas com estes para a epilepsia ainda têm sido pobres. Infelizmente, mesmo com algumas vantagens oferecidas, esses novos antiepilépticos não satisfazem a redução do número de pacientes refratários. Desta forma, surge a necessidade de novas opções terapêuticas que ofereçam um melhor controle das crises.

Seguindo este propósito, os fitocannabinóides têm sido largamente explorados e eventualmente utilizados em terapias medicinais, desde a antiguidade, para o tratamento de algumas doenças que causam desordens nos indivíduos, como é o caso da epilepsia.

A epilepsia pode causar sérios danos ao cérebro, principalmente durante a fase de desenvolvimento da pessoa e, se associada a cognição e o comportamento do indivíduo com as comorbidades psiquiátricas que podem ocorrer, a qualidade de vida deste pode estar potencialmente prejudicada.

O início de eventos epiléticos já na infância, particularmente antes dos 3 anos, pode gerar uma farmacoresistência e convulsões não controladas desencadeiam QIs mais baixos mais tarde, por exemplo. Em crianças maiores e adultos, a epilepsia configura um distúrbio grave que acomete não só a integridade física, quando contribui com eventos de caráter suicida, afogamentos ou mortes inesperadas, como também a integridade social, interferindo no estilo de vida e nas relações interpessoais.

A *Cannabis sativa* ou, a popularmente conhecida, maconha, é uma erva, originada na Ásia Central e que possui grande adaptabilidade no que se refere ao clima, altitude e solo (COUTINHO; ARAÚJO; GONTIÉS, 2004). Essa planta apresenta diversas propriedades que podem ser usadas de forma hedonistas, industriais e terapêuticas (BRANDÃO, 2014). A mesma vem sendo utilizada há muito tempo com fins medicinais. Meados de 2.700 a.C. a planta já era utilizada na China no tratamento de algumas dores, na malária, tuberculose, epilepsia, entre outras. Na Índia, já se tem registros datados desde antes 1.000 a.C., onde usavam-na como hipnótico e ansiolítico, nos casos de

manias e histeria. No começo do século XX, a Inglaterra, a Alemanha e os Estados Unidos já comercializavam extratos de *Cannabis* para o tratamento de desordens mentais. No entanto, após a terceira década do século XX, ocorreu a redução do seu uso em decorrência do limitado conhecimento sobre seus princípios ativos que, na época, ainda não haviam sido isolados. (DEVILAT *et al.*, 2014).

Somente na década de 60, um grupo liderado pelo professor Raphael Mechoulam isolou os principais ativos da *Cannabis sativa* e identificou suas estruturas químicas. Descobriram o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC) como sendo o principal composto da planta e responsável pelos seus efeitos psicoativos. Encontraram também outros componentes que poderiam causar influências farmacológicas, sendo um destes, o Canabidiol (CBD), composto psicotrópico e constituinte de até 40% dos extratos da *C. sativa*.

Desde então, os interesses sobre o CBD têm aumentado significativamente, pois cada vez mais as possibilidades de seus efeitos terapêuticos são evidenciadas (DE MELO *et al.*, 2012). Dado que, mesmo sendo considerado um isômero do THC, seus efeitos farmacológicos são diferentes e, na maioria das vezes, opostos. (Nota técnica 02/2015).

A utilização terapêutica de canabinóides tem sido largamente discutida desde que foram descobertas algumas evidências científicas que favorecem o seu uso. Em 9 de outubro de 2014, o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp), liberou a prescrição do canabidiol aos médicos. O uso desta substância, em casos específicos, já havia sido liberado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), contudo, exigiu-se a prescrição acrescida de um laudo médico e de um termo de responsabilidade. A Academia Brasileira de Neurologia posicionou-se de acordo com estas evidências, principalmente nas doenças neurológicas.

METODOLOGIA

Este estudo descritivo com abordagem qualitativa, realizado através de levantamento bibliográfico relacionados ao tema *Cannabis sativa*. Para o alcance do objetivo, optou-se pelo método da revisão da literatura científica na medida em que essa modalidade possibilita sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema de interesse. Foi realizada pesquisa eletrônica nas bases de dados da biblioteca virtual SciELO Brasil - (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Centro Latino-Americano de Informação em Saúde), utilizando-se os seguintes descritores constantes no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): *Cannabis sativa*, Canabidiol

(CBD), epilepsia em busca de artigos publicados atualizados publicados nos períodos de 2008 a 2018.

Foram adotados, como critério de inclusão, aqueles artigos que apresentavam especificidade com o tema, a problemática do estudo, que contivessem os descritores selecionados. Foram excluídos os artigos que não tinham relação com o objetivo do estudo e aqueles trabalhos que não foram encontrados na íntegra. Cumpre destacar que, além da busca nas bases de dados, foi realizada consulta a obras e publicações existentes no acervo da Biblioteca da Universidade Estadual da Paraíba, visando maior fundamentação teórica para este estudo.

Após a seleção, todos os artigos foram lidos na íntegra e foi preenchido um formulário eletrônico, construído especificamente para a pesquisa, com dados de cada um. A partir da análise dos artigos foram formuladas as discussões sobre os principais resultados e conclusões do estudo.

Esse trabalho é uma revisão bibliográfica de aspecto qualitativo e caráter exploratório, onde se realizou buscas ativas em várias bases de dados como LILACS, BIREME, SCIELO, Google acadêmico, SCIENCE e PubMed.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

É praticamente comum que pacientes epiléticos sejam resistentes aos tratamentos com medicamentos anticonvulsivantes, mesmo o médico escolhendo a melhor, mais tolerada e adequada terapêutica. Se as crises epiléticas não são controladas, a qualidade de vida do paciente reduz consideravelmente e podem resultar na associação à comorbidades médicas, psicossociais e cognitivas (BRAGATTI, 2015).

Em fevereiro de 1843 foi publicado, pelo médico irlandês William Brook O'Shaughnessy, o primeiro relato de uso do CBD no tratamento de convulsão. Ele relatava o caso de uma menina indiana de apenas quarenta dias de vida que sofria severas e repetidas crises convulsivas e não respondia a nenhum tipo de tratamento conhecido na época. O médico então deu a primeira gota de tintura da resina de *C. sativa* e, pouco tempo depois nada muito relevante havia sido notado. Uma hora e meia depois, mais duas gotas foram administradas e, em poucos minutos, a menina caiu em sono profundo até o dia seguinte e permaneceu sem convulsões nos quatro dias seguintes. No quinto dia, as convulsões revieram e a experiência com o tratamento foi retomada. Não se tem conhecimento do tempo de duração deste tratamento, mas em sua última

descrição, O'Shaughnessy descreveu a paciente com a saúde reestabelecida, provocando o entendimento de que as convulsões não tornaram a acontecer (MALCHER-LOPES, 2014).

O THC é o principal componente psicoativo da maconha devido ao seu papel como agonista parcial nos receptores canabinóides 1 (CB1), que estão localizados principalmente no cérebro; isto também é um agonista parcial dos receptores CB2, que estão localizados principalmente em células imunes e hematopoiéticas. Receptores CB1 estão presentes no ácido c-aminobutírico inibitório (GABA) e em neurônios glutamatérgicos excitatórios. A CBD é o principal componente não psicoativo da *Cannabis* e pode diminuir os efeitos da ativação do CB1. O mecanismo pelo qual CBD exerce seus efeitos antiepilépticos não está bem definido, e provavelmente inclui vários mecanismos. Estes podem incluir modulação do transportador nucleósido de equilíbrio, o receptor de proteína acoplado a proteína G órfã, e o transiente potencial receptor do canal 8 da melastatina. O CBD é um agonista nos receptores 5-HT1a e $\alpha 3$ e $\alpha 1$ glicina e o potencial receptor de ankyrin tipo 1. Em concentrações mais altas, o CBD ativa o receptor-c ativado pelo proliferador de peroxissomo nuclear e o potencial receptor de vanilóide tipo 1 (TRPV1) e TRPV2 canais e inibe a captação e degradação celular de Anandamida endocanabinóide. O CBD também modula a concentração de Ca^{2+} intracelular e inibe o cálcio do tipo T. Além disso, o CBD tem antiapoptótico, neuroprotetor, e efeitos antiinflamatórios (CILIO, M. R., THIELE, E. A., 2014).

O CBD tem efeito antiepiléptico reconhecido, mas seu mecanismo de ação, segurança, propriedades farmacocinéticas e potenciais interações a longo prazo, ainda permanecem indefinidas. As pesquisas permanecem, por vezes, limitadas diante da restrição legal ao uso de medicamentos derivados da *C. sativa*, ainda que o CBD não possua propriedades psicoativas. (BRUCKI *et al.*, 2015).

A Federal Drug Administration (FDA) autorizou o Dr. Devinsky, na New York University School of Medicine, a coordenar um estudo com um produto que contém 98% de CBD. A dose diária foi sendo aumentada progressivamente até atingir o máximo de 25mg/kg/dia e associada aos medicamentos já utilizados pelos pacientes. A resulta dos primeiros 23 pacientes com idade média de 10 anos, mostrou que 39% dos pacientes obtiveram 50% de redução das crises convulsivas. Apenas 3, dos 9 pacientes com Síndrome de Dravet (grave epilepsia da infância) e 1, dos 14 pacientes com outras formas de epilepsia, alcançaram o controle total das crises. O estudo constatou que os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência, fadiga, perda/ganho de peso, diarreia e aumento/redução do apetite. Mostrou ainda, preliminarmente, que cerca de 40%

dos pacientes conseguiram uma redução de 50% das crises, o que não se opõe aos resultados disponíveis na literatura dos mais de 20 antiepilépticos disponíveis no mercado. (BRUCKI *et al.*, 2015).

Apesar de o mecanismo de ação do CBD não estar completamente esclarecido, é provável a interação deste com receptores específicos, tal como o THC. (MECHOULAM *et al.*, 2002). O THC e a anandamida são agonistas parciais do receptor CB1, isso quer dizer que, vão induzir uma resposta mais fraca que o agonista total. Em contrapartida, o CBD apresenta menor afinidade pelo CB1 e atua como agonista inverso no receptor CB2. (MASSI *et al.*, 2013). É possível que o CBD possua a habilidade de facilitação da sinalização dos endocanabinóides (conjunto de receptores e enzimas que trabalham como sinalizadores nos processos do corpo e as células) através do bloqueio da recaptação ou hidrólise da anandamida. (MECHOULAM *et al.*, 2002). Porém, é sugerido que a capacidade do CBD de ampliar a biodisponibilidade da anandamida esteja também relacionada com sua ação antipsicótica. (SCHUBART *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

A autorização do uso dos derivados da *Cannabis sativa* em tratamentos clínicos, tornou-se um desafio, mesmo com comprovação de sua terapêutica, principalmente do CBD. A grande preocupação das autoridades quanto à liberação do uso de canabinóides, consiste no fomento do uso descomedido da droga. No Brasil, o emprego da droga já foi autorizado para casos específicos, porém, somente sob prescrição, laudo médico e termo de responsabilidade.

As populações que foram expostas ao CBD, são compostas de pacientes com Síndromes epilépticas variadas e que não responderam a nenhum outro fármaco, ou que sofreram sérios efeitos colaterais com os medicamentos comumente utilizados. Assim, qualquer composto com efeito benéfico, torna-se útil. Os conhecimentos até agora disponibilizados, permitem totalizar que o CBD pode desempenhar um papel significativo no tratamento de epilepsias difíceis, em casos peculiares e ainda não definidos cientificamente.

A liberação da *C. sativa* é de suma importância, uma vez que o devido potencial farmacológico de alguns de seus princípios ativos seja comprovado. Desta forma, há a necessidade de continuação dos estudos científicos destas substâncias, para melhores estratégias de uso, tanto em relação à posologia como nos cuidados com as prováveis reações.

Salientamos que o canabidiol será de grande valia dentro do cenário das epilepsias de difícil controle, principalmente pela sua notável resposta em pacientes que tiveram razoável ou nenhum resultado com outros fármacos.

REFERÊNCIAS

Adams, R.; Hunt, M.; Clark, J. H. **Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp.** Journal of the American Chemical Society 1940, 62, 196.

Banerjee PN, WA. H. **Epilepsy: a comprehensive textbook** 2008. 45-56 p.

Brucki M. D. S., Frota N. A. Frota, Schestatsky P. **Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology.** Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.73 no.4 São Paulo Apr. 2015

Cilio, M. R.; Thiele, E. A.; Devinsky, O. **The case for assessing cannabidiol in epilepsy.** Epilepsia 2014, 55, 787.

Devilat M., Manterola C., Moya J. L. **Tratamiento compasivo y de acompañamiento com Cannabis en niños con Epilepsia Resistente. Una presentación de 2 pacientes y revisión de la literatura.** Revista Chilena de Epilepsia. Nº 3. Diciembre 2014.

Engel J Jr PT. **Epilepsy: a comprehensive textbook** 2008. 1-13 p.

Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, JW S. **Prevalence of epilepsy.** The Porto Alegre Study Epilepsia [Internet]. 1992.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. **Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).** Epilepsia. 2005;46(4):470-2.

Grlic, L. **A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of Cannabis resin.** Bulletin on Narcotics 1962, 14, 37.

Kwan P, Brodie MJ. **Early identification of refractory epilepsy.** N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.

Kwan P, Sander JW. **The natural history of epilepsy: an epidemiological view.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(10):1376-81.

Leweke, F. M.; Koethe, D. **Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction.** Addiction Biology 2008, 13, 264.

Marino R Jr, Cukiert A, E. P. **[Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study].** Arq NeuroPsiquiatr. 1986:243-54.

Mechoulam, R. **Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead.** Revista Brasileira de Psiquiatria 2010, 32, S5.

Mechoulam, R.; Shani, A.; Edery, H.; Grunfeld, Y. **Chemical basis of hashish activity.** Science 1970, 169, 611.

Russo, E.; Guy, G. W. **A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol.** Medical Hypotheses 2006, 66, 234.

Schubart, C. D.; Sommer, I. E.; Fusar-Poli, P.; Witte, L.; Kahn, R. S.; Boks, M. P. **Cannabidiol as a potential treatment for psychosis.** 2013.

Zuardi, A. W. **History of cannabis as a medicine: a review.** Revista Brasileira de Psiquiatria 2006, 28, 153.