

## UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CANABIDIOL COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Bruna de Moura Alencar<sup>1</sup> Edson Hideaki Yoshida<sup>2</sup> Thais Hora Paulino Estanagel<sup>2</sup>  
Nathalia Serafim dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Sudoeste Paulista –  
Itapetininga/SP;

<sup>2</sup>Docente do Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.

### RESUMO

A opção pelo uso do canabidiol em casos de epilepsia obteve aumento significativo na população mundial. A substância é vista na sociedade de forma preconceituosa por ser conhecida como maconha e seus efeitos alucinógenos devido a presença do THC, usado de forma recreativa, porém a parte extraída para o tratamento da epilepsia (CBD) não são capazes de causar qualquer alteração física e psíquica no paciente durante seu uso.

O objetivo do trabalho tem como finalidade realizar uma revisão de literatura sobre o uso do canabidiol como adjuvante no tratamento da doença epilepsia que causa crises convulsionárias e as formas em que a substância age no organismo para que não haja crises repetitivas ou zera-las.

O método utilizado para busca de material para estudo, foi a seleção de artigos explorados na base de dados SCIELO (Biblioteca Eletrônica Científica Online), com métodos de inclusão os artigos publicados no período de 1980 a 2018.

A pesquisa foi realizada de abril a maio de 2020. Para chegar aos resultados obtidos foram analisados 20 artigos científicos. Concluiu-se que a utilização da substância originada da planta conhecida popularmente como maconha, tem grandes resultados satisfatórios em pacientes onde o tratamento com fármacos convencionais não se obteve sucesso esperado.

**Palavras-chave:** Canabidiol. Epilepsia. Maconha. Convulsão.

### ABSTRACT

The option to use cannabidiol in cases of epilepsy obtained a significant increase in the world population. The substance is seen in society in a prejudiced way because it is known as marijuana and its hallucinogenic effects due to the presence of THC, used in a recreational way, but the extracted part for the treatment of epilepsy (CBD) are not capable of causing any physical alteration and psychic in the patient during its use.

The aim of the work is to review the literature on the use of cannabidiol as an adjuvant in the treatment of epilepsy disease that causes seizures and the ways in which the substance acts in the body so that there are no repetitive or zero crises.

The method used to search for study material was the selection of articles explored in the SCIELO database (Biblioteca Eletrônica Científica Online), with methods of including articles published between 1980 and 2017.

The research was carried out from April to May 2019. To reach the results obtained, they were analyzed in about 18 scientific articles. It was concluded that the use of the substance

originated from the plant popularly known as marijuana, has great satisfactory results in patients where treatment with conventional drugs was not expected to be successful.

**Key words:** Cannabinol. Epilepsy. Marijuana. Convulsion.

## INTRODUÇÃO

Originada na Ásia Central, a Cannabis Sativa, popularmente conhecida no Brasil como maconha, é uma erva que possui grande adaptabilidade no que se refere ao clima, altitude e solo (COUTINHO, 2004). Essa planta apresenta diversas propriedades que podem ser usadas de forma hedonistas, industriais e terapêuticas (BRANDÃO, 2014).

O gênero Cannabis, parte da família Cannabaceae, é conhecido desde 4000 A.C., data das primeiras evidências do cultivo de fibras da planta na China, durante a dinastia Han. Há indícios do uso medicinal, recreacional e religioso da planta a partir de 1000 A.C na Índia, Tibete, Pérsia e Assíria, logo atingindo a Europa pelo Mediterrâneo e persistindo até os tempos modernos. Após um período de decréscimo no uso Cannabis no início do século XX, seguido de um processo mundial de restrição do seu uso e cultivo, iniciado nos EUA, um novo interesse pela planta surgiu com a descoberta dos primeiros fitocannabinoides. (ZUARDI, 2006)

A potência medicinal da planta está relacionada a seus mais de 420 compostos químicos existentes, entre eles estão os fitocannabinóides, compostos nitrogenados, aminoácidos, proteínas, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos simples e ácidos graxos, ésteres, esteroides, açúcares, terpenos, fenóis não-cannabinóides, glicosídeos, vitaminas e pigmentos. (HONÓRIO, 2006)

Segundo Russo (2006), no início do século XX, extratos de Cannabis eram comercializados na Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos, para o tratamento de desordens mentais, especialmente como hipnóticos e sedativos.

No Brasil, a diretoria colegiada da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou a inclusão de medicamentos registrados na Anvisa à base de derivados de Cannabis sativa na lista A3 da Portaria SVS/MS nº 344/98. A atualização possibilitará o registro de medicamento à base dos derivados da substância. (ANVISA 2018).

A epilepsia é definida como um distúrbio cerebral caracterizado pela atividade elétrica irregular do cérebro, gerando ao menos duas crises epiléticas não provocadas com um intervalo maior que 24h entre elas, havendo potencial tendência para gerar outras crises persistentes. (FISHER et al., 2014)

Quando a crise epilética é intratável pelos fármacos antiepiléticos (FAEs) convencionais, é conhecida como epilepsia refratária, onde não ocorre a melhora do quadro quando tratado com estes medicamentos de primeira escolha. Quando há resistência aos FAEs, busca-se terapias alternativas para o tratamento da epilepsia refratária e controle das crises. (YACUBIAN, 2014)

Aproximadamente 3% da população mundial convive com epilepsia, um distúrbio neurológico curado com cirurgia em poucos casos e os demais sendo controlados os sintomas, através do uso de antiepiléticos. A Cannabis sativa surge como um alvo promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos que controlem as crises decorrentes desta doença, por conter diversos compostos cannabinóides que atuam no sistema endocannabinóide. (SANTOS, 2015)

Temos como objetivo geral trazer informações através de artigos sobre o uso de plantas medicinais como a cannabis sativa no tratamento da doença neurológica epilepsia. Os

objetivos específicos foram identificar os receptores ativados pela cannabis; identificar os possíveis benefícios aos pacientes portadores da epilepsia; verificar o decaimento dos números de convulsões de pacientes epiléticos e identificar a efetividade da cannabis sativa no tratamento da epilepsia.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada no período de abril a maio de 2020. O método utilizado para busca de material para estudo, foi a seleção de artigos explorados na base de dados SCIELO (Biblioteca Eletrônica Científica Online), com métodos de inclusão os artigos publicados no período de 1980 a 2018. Os descritores utilizados no levantamento da bibliografia foram cannabícol, epilepsy, marijuana, convulsion, incluindo canabidiol, epilepsia, maconha, convulsão.

Sendo assim, para a seleção dos artigos deste estudo, foram utilizados os seguintes critérios: período de publicação entre os anos de 1980 e 2018; texto no idioma português; relação com o estudo proposto, evidenciando o tratamento da epilepsia com a utilização adjuvante do canabidiol

Após a identificação dos artigos, foram realizadas as leituras de seus resumos para entender a ideia dos autores e verificar se estes poderiam contribuir com os objetivos dessa pesquisa.

Para chegar aos resultados obtidos foram analisados 20 artigos científicos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

O efeito anticonvulsivante do canabidiol é promissor, justificando a sua inclusão no arsenal terapêutico porque possui efeito antiepilético reconhecido. Para isto, a cada ano estão sendo realizados novos testes de ensaio clínicos com metodologias variadas, que pretendem elucidar tudo aquilo que se mantém vago, no que tange à segurança na utilização do composto. (BONFÁ, 2008)

Vários estudos demonstram que aproximadamente 60 compostos canabinóides diferentes podem gerar efeitos em pacientes com epilepsia. (CARLINI, 2006)

Os receptores canabinóides são ativados quando interagem com ligantes, tais como anandamida ou  $\Delta^9$ -THC e a partir desta interação, uma série de reações ocorre, incluindo inibição da atividade cerebral, o que diminui a produção de cAMP (as atividades celulares dependem da enzima adenosina monofosfato cíclica - cAMP); abertura dos canais de potássio ( $K^+$ ), diminuindo a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio ( $Ca^{+2}$ ), levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores. Estes canais podem influenciar na comunicação celular. (HONÓRIO, 2006)

As investigações sobre o mecanismo de ação do  $\Delta^9$ -THC, levou a descoberta de um receptor canabinóide no sistema nervoso central, denominado canabinóide 1 (CB1). (DA COSTA et al., 2014)

O CB1 é principalmente encontrado em nível do sistema nervoso central e medeia os efeitos psicotrópicos dos canabinóides. Após a caracterização molecular deste receptor, foi descoberto o primeiro endocanabinóide (ligante endógeno capaz de ativar os receptores canabinóides), a anandamida (AEA). Após a descoberta do receptor CB1 no

sistema nervoso central, um outro receptor foi identificado e chamado de canabinóide 2 (CB2), localizado principalmente em órgãos e tecidos periféricos. Outros endocanabinóides também foram encontrados como o 2- araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina e outros. (FONSECA et al., 2013)

Há também ligantes sintéticos que atuam como agonistas nesse receptor, e que são de grande importância para estudos farmacológicos, como o WIN-55. Além disso, antagonistas seletivos foram desenvolvidos, um exemplo é o SR141716 (rimonabanto), o qual é capaz de bloquear os efeitos da maconha em humanos. (DA COSTA et al., 2014) Os estudos sobre canabinóides na atividade anticonvulsivante e epiléptica começaram em 1975, quando o canabidiol (CBD) e quatro derivados (CDB-aldeído-diacetato, 6-oxo-CBD-diacetato, 6-hidroxi-CBD-tri-acetato e 9-hidroxi-CBD-triacetato) foram testados em ratos e os resultados mostraram proteção contra convulsões induzidas por eletrochoque, reduzindo a atividade motora espontânea e potencializando o uso do anticonvulsivante, fenobarbital. A partir dos resultados benéficos destes estudos iniciais, foram realizadas pesquisas clínicas com canabinóides, testadas em pacientes com epilepsia, as quais apresentaram significativos efeitos anticonvulsivantes e ausência de toxicidade, sendo a última verificada por meio de análises de sangue, urina, atividade elétrica cardíaca e cerebral, exames clínicos e neurológicos (HILL et al., 2010; Kogan, 2007).

O primeiro estudo clínico que demonstrou o efeito anticonvulsivante do canabidiol foi conduzido no Brasil, pelo grupo do renomado pesquisador Dr. Elisaldo Carlini. Esse estudo duplo-cego foi realizado com 15 pacientes que sofriam pelo menos uma crise generalizada por semana, mesmo recebendo algum outro anticonvulsivante (fenitoína, primidona, clonazepam, carbamazepina, trimetadiona e /ou etossuximida). (CUNHA et al., 1980)

No estudo de Trembly e Sherman (1990) foi relatado que oito pacientes receberam entre 200-300 mg/dia de CBD puro por via oral, durante oito semanas. Destes pacientes, apenas um não obteve nenhuma melhora clínica. Entre os demais, quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas durante o período em que tomaram CBD e três tiveram redução significativa na frequência das crises. No grupo de pacientes que recebeu placebo junto com seu outro anticonvulsivante, apenas um demonstrou melhora. Entretanto, não há avaliação do efeito do CBD na ausência de qualquer outro anticonvulsivante, mas o estudo sugeriu que o CBD poderia ser um adjuvante no tratamento da epilepsia.

Brucki et al. (2015), retratam que o Canabidiol (CBD), pode ser utilizado como fármaco alternativo e gerar bons resultados nos casos de epilepsias intratáveis não responsivas aos antiepilépticos convencionais.

Uma meta-análise publicada em março de 2014 teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos canabinóides quando usado em monoterapia ou não para o tratamento da epilepsia. Como desfecho primário utilizou-se a ausência de crises por 12 meses ou um intervalo três vezes maior entre as crises. Como desfecho secundário avaliou-se a taxa de resposta (a proporção de doentes que apresentaram uma redução de 50% ou mais na frequência das crises desde o início até período de manutenção), os eventos adversos e a qualidade de vida medida com dados objetivos. (GLOSS, 2014)

Uma pesquisa autorizada pelo FDA mostrou em seus resultados preliminares de 23 pacientes com média de idade de 10 anos, que 39% dos pacientes tiveram redução de 50% de suas crises. Apenas 3 dos 9 pacientes com síndrome de Dravet (um tipo de epilepsia muito grave da infância) obtiveram controle total das crises e 1 dos 14 pacientes com outras formas de epilepsia. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência, fadiga,

perda ou ganho de peso, diarreia e aumento ou redução do apetite. Todos os pacientes recebiam mais de um fármaco antiepiléptico. Os resultados preliminares mostraram uma redução de 50% de crises em cerca de 40% dos pacientes. Tal resultado não difere dos resultados disponíveis na literatura dos mais de 20 fármacos antiepilépticos disponíveis no mercado. (EBSERH, 2015)

## CONCLUSÃO

Após a revisão de artigos acadêmicos, é perceptível o quanto a utilização da substância extraída da cannabis sativa é importante para o tratamento de pessoas portadoras de epilepsia em determinado grau onde qual os fármacos convencionais já não trazem resultados satisfatórios.

A substância utilizada não causa dependência química ou alucinações pois é utilizado apenas o extrato do CBD e descartado a composição alucinógena encontrada nas plantas de maconha.

Com isso o CBD torna-se um candidato promissor a tratamentos de doenças neurológicas e psiquiátricas, mas sendo necessário o reconhecimento de órgãos nacionais de legislação e aceitação da sociedade para que se concretize.

Pode-se observar que o CBD pode ser empregado como um adjuvante importante no tratamento da epilepsia uma vez que mostrou melhora nos resultados sendo eficaz nos estudos.

## REFERÊNCIAS

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Canabidiol e THC: norma permitirá registro de produto**. Brasília, 2018. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p\\_p\\_id=3&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_advancedSearch=false&\\_groupId=0&\\_keywords=Anvisa+concede+registro+ao+medicamento+S+pinraza&\\_assetCategoryIds=34506&\\_delta=20&\\_resetCur=false&\\_cur=1&\\_struts\\_action=%2Fsearch%2Fsearch&\\_format=&\\_assetTagNames=canabidiol&\\_andOperator=true&\\_formDate=1441824476958](http://antigo.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_advancedSearch=false&_groupId=0&_keywords=Anvisa+concede+registro+ao+medicamento+S+pinraza&_assetCategoryIds=34506&_delta=20&_resetCur=false&_cur=1&_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_format=&_assetTagNames=canabidiol&_andOperator=true&_formDate=1441824476958). Acesso em: 22/04/2020
- BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEREDO, N. V. **Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos**. Revista Brasileira Anestesiologia, 2008.
- BRANDÃO, M.D. **Ciclos de atenção à maconha no Brasil**. Rev. da Biologia, v. 13, n. 1, 2014.
- BRUCKI, S. M. D. et al. **Cannabinoids in neurology** – Brazilian Academy of Neurology. Arq. Neuro- Psiquiatr., São Paulo, v. 73, n. 4, 2015.
- CARLINI, E.A.; **A história da maconha no brasil**. J Brasileiro de Psiquiatria., 2006.
- COUTINHO, M.P.L.; ARAÚJO, L.F.; GONTIÈS, B. **Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários**. Psicologia em estudo, v. 9, n. 3, 2004.

CUNHA, J.; CARLINI E.; PEREIRA A.; RAMOS O.; PIMENTEL C.; GAGLIARDI, R, et al. **Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. Pharmacology.**, 1980.

DA COSTA, L.A. et al. **Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor.** Rev. da Biologia, v. 13, n. 1, 2014.

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Nota técnica Nº 02/2015. **O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças.** Disponível em [http://www2.ebserh.gov.br/documents/17018/1037975/notatecnica-n022015-referenteausodecanabidio%5B520011215SESMT%5D+\(1\).pdf/cd9c69f7-c34d-48bd-9183-b58d4f8d3e14](http://www2.ebserh.gov.br/documents/17018/1037975/notatecnica-n022015-referenteausodecanabidio%5B520011215SESMT%5D+(1).pdf/cd9c69f7-c34d-48bd-9183-b58d4f8d3e14). Acesso em: 22/04/2020.

FISHER, R.S. et al. **ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy.** Epilepsia, 2014.

FONSECA, B.M. et al. **O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica.** Porto. Acta Farmacêutica Portuguesa. vol. 2, 2013.

GLOSS D.; VICKREY, B. **Cannabinoids for epilepsy.** Cochrane Database Syst Rev, 2014.

HILL, A.J.; WESTON, S.E.; JONES, N.A.; SMITH, I.; BEVAN, S.A.; WOLLIAMSON, E.M.  $\Delta$  9 - **Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats.** Epilepsia, 2010.

HONÓRIO, K.M.; ARROIO, A.; SILVA, B.F. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa.** Quim Nova, 2006.

KOGAN, N.M.; MECHOULAN, R. **Cannabinoids in health and disease.** Dialogues Clin Neurosci, 2007.

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

SANTOS, R.G.; HALLAK J.E.; LEITE J.P.; ZUARDI A.W.; CRIPPA J.A. **Phytocannabinoids and epilepsy.** J Clin Pharm Ther, 2015.

TREMBLY, B.; SHERMAN, M. **Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant.** Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids; 1990 July 8-11; Kolympari, Crete. International Association for Cannabinoid Medicines, 1990.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias.** Leitura Médica Ltda: São Paulo, 2014.

ZUARDI, A. **History of cannabis as a medicine: a review**. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2006.