

O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária

The use of cannabinoids in the treatment of refractory epilepsy

Tamires Yumi Ike¹, Luiz Fernando Moreira²

¹Acadêmica de Biomedicina da Universidade São Francisco (USF), ²Prof Esp da Graduação em Biomedicina e Farmácia – USF.

Resumo

Aproximadamente 20% dos indivíduos com epilepsia, são refratários ao tratamento farmacológico com anticonvulsivantes, apesar de serem escolhidos corretamente, e aplicado em doses adequadas e toleradas ao paciente. As crises epiléticas não controladas, dificultam a qualidade de vida, e são associadas a comorbidades médicas, psicossociais, e cognitivas. O canabidiol puro, o qual não apresenta propriedades psicoativas, é uma excelente alternativa no tratamento de epilepsias fármaco-resistentes. O canabidiol exerce o controle no fluxo de informações entre os neurônios, evitando que não ocorra sobrecargas e que os mesmos não permaneçam superativos, o que causaria uma convulsão. O canabidiol inibe de múltiplas formas a hiperativação dos neurônios, constantemente associadas a áreas do cérebro ligadas à linguagem e à percepção sensorial.

Objetivo: Compreender os efeitos do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária, descrevendo as reações adversas do tratamento e o mecanismo de ação. **Metodologia:** realizou-se buscas de sites científicos. **Conclusão:** A epilepsia é um problema de saúde pública, afetando mais de cinquenta milhões de pessoas em todo o mundo e mais de vinte milhões dos afetados continuam apresentando crises e não obtêm um controle satisfatório com drogas antiepiléticas.

Palavras Chave: epilepsia, tratamento, canabidiol, crises epiléticas, anticonvulsivantes.

Abstract

Approximately 20% of individuals with epilepsy are refractory to pharmacological treatment with anticonvulsants, although they are correctly chosen and applied in appropriate and tolerated doses to the patient. Uncontrolled epileptic seizures, impair quality of life, and are associated with medical, psychosocial, and cognitive

comorbidades. Pure cannabidiol, which has no psychoactive properties, is an excellent alternative in the treatment of drug-resistant epilepsies. Cannabidiol exerts control in the flow of information between neurons, avoiding that no overload occurs and that they do not remain overactive, which would lead to a seizure. Cannabidiol inhibits in multiple ways the hyperactivation of neurons, constantly associated with areas of the brain linked to language and sensory perception. **Objective:** To understand the effects of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy, describing the adverse reactions of the treatment and the mechanism of action. **Methodology:** Scientific site searches were carried out. **Conclusion:** Epilepsy is a public health problem, affecting more than 50 million people worldwide and more than 20 million affected continue to present seizures and do not achieve satisfactory control with antiepileptic drugs.

Key words: epilepsy, treatment, cannabidiol, seizures, anticonvulsants.

Introdução

A epilepsia é uma disfunção cerebral complexa, envolvendo descargas elétricas cerebrais anormais, excessivas e sincrônicas dos neurônios. As crises epiléticas correspondem a eventos clínicos, que refletem em um distúrbio temporário em uma pequena área do cérebro, podendo envolver uma área extensa ou dois hemisférios cerebrais. Ocorrendo devido a uma carga atípica, em excesso e transitória dos neurônios. As manifestações baseiam-se da localização da disfunção cerebral, podendo ser: motora, sensitiva, autonômica, havendo ou não alterações da consciência (PEDLEY *et al.*, 2006).

A epilepsia recorre dessas crises, caracterizando um distúrbio crônico do sistema nervoso central. Ocasionalmente consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Em indivíduos epiléticos, modificações em funções cerebrais estimulam eventos recorrentes enquanto houver alterações (ROTTA *et al.*, 2007).

A ocorrência da epilepsia acomete mais as crianças (particularmente abaixo de 2 anos de idade) e os idosos (mais de 65 anos). Sendo que os homens são 1,1 a 1,7 vezes mais acometidos do que as mulheres nas epilepsias recém-diagnosticadas (CENDES, 2007).

Cerca de um terço dos indivíduos com epilepsia são refratários ao tratamento com medicamentos anticonvulsivantes, apesar de serem escolhidos de maneira correta, e

empregados em doses adequadas e toleradas pelo paciente e mesmo assim não conseguir obter o resultado esperado (REDDY & GOLUB, 2016).

O canabidiol (CBD) é um componente da Cannabis sativa, possui a característica de não ser psicoativo (não apresenta alterações psicossensoriais) e apresenta baixa toxicidade e alta tolerabilidade (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Adams *et al.* em 1940 isolou pela primeira vez o canabidiol, identificando sua estrutura 23 anos depois. Consecutivamente, um número considerável de artigos que foram publicados lidaram com a sua química, bioquímica, farmacologia e os efeitos clínicos. Assim, até o ano 2000, os tópicos primários de pesquisas relacionados aos efeitos terapêuticos do canabidiol se relacionaram ao seu anticonvulsivantes sedativos, ansiolíticos e antipsicóticos. A última década apresentou um aumento visível na literatura científica em canabidiol, devido ao reconhecimento dos seus efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores (BERGAMASCHI *et al.*, 2011).

Dentre vários, os dois principais princípios ativos da maconha são o Δ^9 - tetraidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Além desses, existem aproximadamente 600 outras substâncias, sendo elas, canabinoides ou não, encontradas na cannabis sativa. O CBD puro, não possui propriedades psicoativas, é uma excelente alternativa para o tratamento de epilepsias fármaco-resistentes. Há diversos estudos em desenvolvimento para analisar o CBD em crianças com epilepsias de difícil controle (BRAGATTI, 2015).

Desde abril, 2014, a ANVISA já estava permitindo a liberação de pedidos de importação de produtos com CBD para uso pessoal. Em 14 de janeiro de 2015, decidiu-se retirar o canabidiol (CBD) da lista de substâncias proscritas no Brasil e coloca-la como uma substância controlada e pertencente a lista C1 da portaria 344/96. Assim, a decisão foi unânime em reunião pública da Diretoria Colegiada da ANVISA, fundamentando que indicações técnicas da substância isolado não estariam relacionadas a evidências de dependência, ao mesmo tempo em que diversas pesquisas científicas atualmente indicando a utilização terapêutica do CBD. E em 2016, publicou a RDC 66/16 autorizando a prescrição médica e a importação, por pessoa física de produtos que contenham CBD em sua formulação para uso próprio e tratamento de saúde.

Materiais e métodos

Este trabalho é uma revisão bibliográfica o qual foi consultado sites como o National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), as palavras-chave pesquisadas foram "canabinóides", "canabidiol", "epilepsia refratária".

Discussão

A epilepsia é uma doença crônica que resulta de diversas irregularidades em redes neuronais no cérebro que provocam as crises recorrentes. As crises epiléticas ocorrem devido as descargas elétricas anormais que podem ter origem de várias regiões do cérebro, causando alterações no comportamento, consciência e sensações (ALVARENGA *et al.*, 2007).

A epileptogênese é o processo em que o cérebro exerce suas funções corretamente e se torna gradativamente epilético devido a uma lesão ou diversas outras condições de risco, tais como acidente vascular cerebral, infecção, ou convulsões prolongadas (FRAYMAN, 1999).

A epilepsia pode também desenvolver devido uma anormalidade neuronal, uma instabilidade entre neurotransmissores excitatórios e inibidores, ou ainda uma associação destas dinâmicas. Em pacientes com epilepsia de apreensão espontânea apresenta-se a partir de uma rede neural hiperexcitação e hipsincrônica e geralmente abrange ambas as estruturas corticais e subcorticais. Devido à grande variação de tipos de epilepsia, é classificado como um transtorno do espectro (PEDLEY *et al.*, 2006).

As crises epiléticas podem ser classificados em crises parciais ou generalizadas. Crises parciais iniciam-se em um sítio cortical do cérebro e são responsáveis por aproximadamente 60% de todas as epilepsias, enquanto crises generalizadas envolvem ambos os hemisférios desde o início da epileptogênese e conta para os restantes 40% dos tipos de epilepsia (REDDY & GOLUB, 2016).

Classificações da epilepsia

Epilepsia idiopática

Possui origem predominante ou supostamente genética, não há grande anomalia neuroanatômica ou neuropatológica. Inclui-se as epilepsias com hereditariedade presumidamente multigênica ou complexa. Entretanto, atualmente, as bases genéticas não sejam completamente esclarecedoras.

Epilepsia sintomática

Define-se como causa adquirida ou genética, relacionada a extensas anormalidades anatômicas ou patológicas e/ou fatos clínicos indicadores de doença ou condição subjacentes. Pode-se incluir nesta categoria os distúrbios do desenvolvimento e congênitos quando relacionados a alterações patológicas, possuam origem genética ou adquirida (ou mesmo criptogénica).

Epilepsia provocada

Definida por um fator ambiental ou sistêmico específico é a causa prevaiente das crises e em que não possui grandes anormalidades neuroanatômicas ou neuropatológicas. Algumas “epilepsias provocadas” terão uma base genética e outras uma base adquirida porém, na maioria, não consegue se obter a causa inata.

Epilepsia criptogénica

Definida de natureza presumidamente sintomática na qual a causa não tenha sido identificada. Corresponde cerca de 40% dos casos de epilepsia com início na fase adulta (SHORVON, 2011).

Epilepsia refratária

As drogas antiepilépticas (DAE) são o suporte para alcançar o controle das crises sintomáticas. Porém, apenas dois terços dos pacientes com epilepsia pode ser tratada e obter sucesso por DAE atuais. Para os restantes 30% dos pacientes epiléticos, que sofrem de convulsões intratáveis, os quais não obtém controle através de medicamentos antiepilépticos, o tratamento é muitas vezes invasivos, requerendo ressecção cirúrgica ou neuroestimulação. Há uma grande necessidade não atendida pelas novas terapias que fornecem controle eficaz de fármaco-resistente ou epilepsia refratária e não interferem com a função normal. Esta função se torna mais difícil em certos tipos de epilepsia pediátrica devastadora, como Lennox-Gastaut, Doose, e síndromes de Dravet. Recentemente, os canabinóides têm sido sugeridos como potenciais alternativas

terapêuticas para alguns pacientes com convulsões refratárias (REDDY & GOLUB, 2016).

Drogas antiepiléticas

A carbamazepina (CBZ) atua na redução da frequência das descargas neuronais, causando o bloqueio da atividade dos canais de sódio. A fenitoína provavelmente atua pelo mesmo mecanismo da CBZ, além de agir sobre os canais de potássio e possuir um efeito sobre o receptor de GABA. O valproato de sódio (VAL) não promove o bloqueio de canais de sódio, mas, possivelmente, a inibição da degradação de GABA ou o aumento a sua síntese. O fenobarbital atua potencializando a transmissão de GABA. A primidona geralmente é uma pró-droga metabolizada para fenobarbital e feniletilmalonamida, sendo preferível a utilização do próprio fenobarbital. Os benzodiazepínicos atuam potencializando a inibição GABAérgica. São menos eficazes que outras DAEs (GUILHOTO, 2002).

Canabidiol

O canabidiol (CBD) é um dos principais fitocanabinóides, constitui cerca de 40% dos extratos da *Cannabis sativa*, uma planta daninha que alcança mais de 1,5 m, que se originou na Ásia. A *Cannabis* pertence à família de plantas *Cannabaceae*, dos quais existem três principais espécies que podem diferir em componentes bioquímicos, a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, e a menos conhecida a *Cannabis ruderalis* (BARON, 2015). A planta *cannabis* contém mais de 200 compostos conhecidos como canabinóides, entre estes estão o D9-tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD). O CBD, no entanto, é um componente importante da *cannabis* e não exerce efeitos psicoativos. O CBD concentrado têm demonstrado avanço para o controle das crises refratárias (REDDY & GOLUB, 2016).

Mecanismo de ação do Canabidiol

O mecanismo de ação do canabidiol ainda não é totalmente conhecido. Uma provável hipótese é que ele não atue por uma única via, possui como característica um perfil

polifarmacológico, potencialmente modulando a hiperexcitabilidade neuronal de múltiplas formas. Possui baixa afinidade com receptores CB1 e CB2 (JONES *et al.*, 2010). E antagonizam os receptores agonistas CB1 e CB2 em concentrações moderadamente baixas (THOMAS, 1996). As funções anticonvulsivantes do canabidiol ocorrem através de mecanismo neuroprotetores, modulação do estresse ou ainda do balanço excitação ou inibição do neurônio. Podendo apresentar propriedades agonísticas serotoninérgicas. Podem ativar o canal iônico, chamado de receptor vanilóide do tipo 1, aumentando a sinalização através da sua recaptção. O receptor de potencial transitório de vanilóide do tipo 1 está localizado nos neurônios pós-sinápticos e é ativado pela anandamida (BROWN, 2007). Podendo também aumentar os níveis endógenos de adenosina no sistema nervoso central, diminuindo sua receptação e com isso aumentando o potencial inibitório adenosinérgico, auxiliando na redução das convulsões (BOISON, 2006).

Resumindo, os canabinoides são substâncias que atuam diretamente nos receptores canabinoides achados em diferentes partes do Sistema Nervoso Central, os quais podem ser CB1 e CB2. Estes receptores são responsáveis pela maioria dos efeitos, tanto bioquímicos quanto farmacológicos produzidos por esses compostos. Os receptores canabinoides CB1 e CB2 são, particularmente, abundantes em algumas áreas do cérebro. Os receptores CB1 também podem ser encontrados de forma numerosa no cerebelo (região que coordena os movimentos do corpo), no hipocampo (responsável pela aprendizagem, memória e resposta ao stress) e no córtex cerebral (responsável pelas funções cognitivas) (HONORIO *et al.*, 2006).

Drogas antiepiléticas e o Canabidiol

A drogas antiepiléticas podem causar efeitos colaterais variando de acordo com a dosagem e particularidades de cada paciente. A carbamazepina (CBZ) pode-se citar reações adversas como sonolência, tonturas, falta de concentração e sinais cerebelares, nistagmo e ataxia. O valproato de sódio (VAL) possui efeitos colaterais mais frequentes como náuseas, vômitos e diarreia. Há também relatos de ganho de peso e queda de cabelos, além da possibilidade de causar tremor e diminuição da cognição. A fenitoína os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, disartria, diplopia e nistagmo. Em altas doses, pode causar encefalopatia. Outros efeitos são linfadenopatia, rashes cutâneos, acne

e hirsutismo. Os benzodiazepínicos são menos eficazes que outras DAEs e produzem sedação e tolerância à sua ação antiepiléptica (GUILHOTO, 2002).

O canabidiol possui a característica de não ser psicoativo (não apresenta alterações psicossensoriais) e possui baixa toxibilidade e alta tolerabilidade. Os seus efeitos colaterais são leves, podendo causar sintomas como tontura e sonolência. A vantagem do canabidiol é exclusivamente no tratamento da epilepsia refratária. Segundo Cunha *et al.* (2012), a administração aguda do canabidiol, por vias distintas, não apresentou nenhum efeito tóxico significativo, assim como a administração crônica do mesmo por um mês em voluntários sadios, não mostrou nenhuma anormalidade em exames neurológicos, psiquiátricos ou clínicos. De acordo com Bergamaschi *et al.* (2011), o CBD pode ser administrado com segurança em longos intervalos de tempo.

Conclusão

Conclui-se que a epilepsia é um problema de saúde pública, afetando mais de cinquenta milhões de pessoas em todo o mundo e mais de vinte milhões dos afetados continuam apresentando crises e não obtêm um controle satisfatório com drogas antiepilépticas.

A epilepsia pode provocar graves danos ao cérebro, particularmente durante o desenvolvimento, está frequentemente associados a comorbidades psiquiátricas, cognitivas e comportamentais. De uma forma ou de outra, crises epiléticas frequentes, interfere diretamente e negativamente na qualidade de vida dos pacientes, dificultando-lhes principalmente a integração social.

Assim os indivíduos que são fármacos resistentes, mesmo quando escolhidos corretamente, e utilizados em doses adequadas e toleradas pelo paciente, possuem a alternativa do canabidiol que exerce suas funções anticonvulsivantes através de mecanismos neuroprotetores, modulação do estresse, ou ainda do balanço excitação/inibição neuronal, sendo reconhecido como excelente antiepiléptico.

Referências

ALVARENGA, K. G.; GARCIA, G. C.; Ulhôa, A. C.; OLIVEIRA, A. J. Epilepsia Refratária: A Experiência do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (NATE) no período de março de 2003 a dezembro de 2006. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**. Brasil, jan.2007. p. 71-74.

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*, 2015. p. 885–916.

BERGAMASCHI, M. M.; QUEIROZ, R. H. C.; CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, vol. 6, No. 4, 2011.

BOISON, D. Adenosine kinase, epilepsy and stroke: mechanisms and therapies. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2006. p. 652-658.

BRAGATTI, J. A. **O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia**, Revista da AMRIGS, Porto Alegre, jan/mar. 2015. p. 59 – 60.

BRASIL. Secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Resolução nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

BROWN, A. J. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*, 2007.

CENDES, F. Liga Brasileira de Epilepsia. L.B.E. 2007. Disponível em: <http://www.epilepsia.org.br/epi>. Acesso em 16 de junho de 2016.

CUNHA, J. M.; CARLINI, E. A.; PEREIRA, A. E.; RAMOS, O. L.; PIMENTEL, C.; GAGLIARDI, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 2012. p. 175.

FRAYMAN, L. Qualidade de vida de pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, mar/1999. v.57, n.1.

GUILHOTO, L. M. F. F. Associação Brasileira de Epilepsia. A.B.E. 2002. Disponível em <http://www.epilepsiabrasil.org.br>. Acesso em 8 de Maio de 2016.

HONORIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quím. Nova*, São Paulo, abr/2006. p. 318-325.

JONES, N. A.; HILL, A. J.; SMITH, I.; BEVAN, S. A.; WILLIAMS, C. M.; WHALLEY, B. J. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. ***Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics***, 2010. p. 569-577.

OLIVEIRA, B. J.; FARES, W. K.; LEITE, M. T.; BASBOSA, K. F. Variáveis psicológicas envolvidas na qualidade de vida de portadores de epilepsia. *Estudos de Psicologia*, Natal, jan/abr, 2015. v.8, n.1.

PEDLEY, T. A.; BAZIL, C. W.; MORRELL, M. J. Epilepsia. In: M.D., Lewis P. Rowland. *Merritt Tratado de Neurologia*. 10. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 140, p.705-722.

REDDY, D. S.; GOLUB, V. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2016. p. 45–55.

ROTTA, N. T; OHLWEILER, L.; RIESGO, R. S. Transtornos da Aprendizagem: Abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar, 2007. p. 413.

SHORVON S. D. The etiological classification of epilepsy. The causes of epilepsy. Common and uncommon causes in adults and children. Cambridge University Press, Cambridge, 2011. p. 21–23.

THOMAS, H. A community survey of adverse effects of cannabis use. **Drug and Alcohol Dependence**, 1996. v. 42, n.3. p. 201-207.