

O USO DA CANNABIS MEDICINAL NA EPILEPSIA E AUTISMO

THE USE OF MEDICINAL CANNABIS IN EPILEPSY AUTISM

KOHN, Luciana ¹; PECHETTO, Marina ²; LOVATO, Jéssica ³;

¹Professor(a) Doutor(a) Luciana Konecny Kohn do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco.

²Graduanda Marina Beatriz Cabral Pechetto do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco.

³Graduanda Jéssica Martins Lovato do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco

Luciana.kohn@mail.usf.edu.br

RESUMO

Considerada uma das plantas com maiores índices de estudo quimicamente, a *Cannabis sp*, possui em sua composição uma quantidade significativa de compostos com elevada importância biológica e farmacológica, atuando sobre os receptores do sistema endocanabinóide no organismo humano e produzindo respostas fisiológicas.

O sistema endocanabinóide é conhecido como um sistema que auxilia na regulação de vias fisiológicas e metabólicas, os receptores CB1 e CB2 possuem afinidade com as substâncias canabinóides como o THC e CBD. Nos últimos anos o CBD mostrou eficácia em seu uso farmacológico ligado a algumas doenças, como a epilepsia que se classifica como um transtorno neurobiológico e o transtorno do espectro autista que se classifica como uma síndrome que afeta o neurodesenvolvimento.

Sendo um dos possíveis tratamentos para a epilepsia e o autismo. Ainda se é julgado sobre a liberação do uso da *Cannabis sativa* para o uso medicinal, há um projeto de lei (LEI 399/15) em andamento que prevê a autorização para a produção de medicamentos para doenças, mas ainda não se tem a aprovação da respectiva lei.

Enquanto isso muitos indivíduos portadores da epilepsia e Transtorno do espectro autista ficam à espera de uma possível solução.

Palavras-chave:cannabis; epilepsia; autismo; tratamento.



ABSTRACT

Considered one of the plants with the highest levels of chemical study, *Cannabis sp* has in its composition a significant amount of compounds with high biological and pharmacological importance, acting on the receptors of the endocannabinoid system in the human body and producing physiological responses.

The endocannabinoid system is known as a system that helps regulate physiological and metabolic pathways. CB1 and CB2 receptors have affinity with cannabinoid substances such as THC and CBD. In recent years, CBD has shown efficacy in its pharmacological use linked to some diseases, such as epilepsy, which is classified as a neurobiological disorder, and autism spectrum disorder, which is classified as a syndrome that affects neurodevelopment.

Being one of the possible treatments for epilepsy and autism. Judgment is still pending on the authorization of the use of *Cannabis sativa* for medicinal use, there is a bill (LAW 399/15) in progress that provides for the authorization for the production of medicines for diseases, but the approval of the respective law.

Meanwhile, many individuals with epilepsy and autism spectrum disorder are waiting for a possible solution.

Keywords:cannabis; epilepsy; autism, treatment.

INTRODUÇÃO

A espécie vegetal *Cannabis sp* do Reino – Plantae; Divisão – Magnoliophyta; Classe – Magnoliopsida; Ordem – Rosales; Família – Cannabaceae; Gênero – Cannabis; Espécie – *Cannabis sativa* L, conhecida popularmente como maconha possui origem vinda da Ásia Central, ela é derivada do grupo das Angiospermas, podendo possuir três variações em sua espécie: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. Dentre elas a *Cannabis sativa* leva em sua composição maiores níveis de tetrahydrocannabinol(THC) o principal agente alucinógeno da planta, diferentemente da *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* que possuem maiores níveis de Canabidiol(CBD) um composto químico não psicotrópico (SILVA LS, et al. 2023).

A planta *Cannabis sativa* é anual e dioica, possui caules verticais e ramificados em sua base, suas folhas são ligadas por um pecíolo, possuem bordas lanceoladas e serradas, um



dimorfismo sexual pode ser observado em seu crescimento. As plantas masculinas podem se diferenciar das femininas por apresentarem um porte superior, os ramos são mais finos e as folhas mais lanceoladas. Quando cultivadas em locais favoráveis, a altura da planta pode variar de um a cinco metros. As plantas femininas possuem flores que formam espigas de glomérulos contraídas e possuem mais compostos psicoativos do que as masculinas, mesmo sendo menores (ROBINSON, 1999; COSTA, 1970).

A *Cannabis* é considerada uma das plantas com maiores índices de estudo quimicamente, pois carrega em sua composição os fitocanabinoides que são derivados da planta, esse composto possui similaridade com os endocanabinoides produzidos pelo corpo humano, possuindo a função de auxiliar na regulação de diversas vias fisiológicas e metabólicas (Abramovici, 2018), em contrapartida quando há a desregulação desse sistema há grande contribuição para diversos distúrbios como: dor, inflamação, distúrbios psiquiátricos e doenças neurodegenerativas (HILLARD CJ, 2015).

Dentro do sistema endocanabinóide há presença do CB1 responsável pela maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias canabinóides, e o CB2 responsável pelos efeitos relacionados à dor e inflamação, pois possuem ligação com a regulação da liberação de citocinas imunológicas. Ambos se classificam como receptores metabotrópicos canabinóides (CHAVES, 2008).

Sendo assim pode-se encontrar o CB1 predominantemente, mas não exclusivamente, nos SNC, onde atuam sobre o bloqueio da liberação de neurotransmissores como exemplo o GABA, enquanto o CB2 é encontrado em células imunitárias, carregando a função de modular a liberação de citocinas e de migrar células imunitárias, embora sejam considerados como receptores periféricos o CB2 pode ser detectado no SNC, e sistemas periféricos como por exemplo, em células microgliais (PERTWEE, 2006).

Ambos os receptores CB1 e CB2 possuem afinidade com algumas substâncias canabinóides como o THC e CBD. Nos últimos anos o canabidiol tem mostrado certa eficácia em seu uso farmacológico ligado a algumas doenças, como por exemplo a epilepsia e o transtorno do espectro autista (TEA), pois podem diminuir ou cessar completamente os comandos excessivos enviados por neurotransmissores presentes no corpo humano, que por consequência causam as crises epiléticas, alguns distúrbios cognitivos e comportamentais. Com isso foram levantados diversos estudos relacionados a uma possível prática do uso dos canabinóides em indivíduos que apresentam estas condições, pois o CBD possui a capacidade



de realizar a interação dos canabinoides com os receptores CB2 levando a redução de inflamações e trazendo certas respostas imunológicas em alguns casos de doenças (PAULA, et al 2023).

Ainda se é pouco utilizado e comentado no Brasil sobre este tipo de tratamento, devido ao fato da dificuldade ao acesso, mas a comissão da câmara aprovou um projeto de lei (LEI 399/15) que prevê a autorização do plantio da cannabis direcionado a produção de medicamentos para doenças. Mas é de grande importância ressaltar que qualquer tratamento que esteja ligado a *Cannabis sativa* usará como medicamento o óleo extraído dela e não a planta in natura (CAMARA DOS DEPUTADOS, 2021).

Com isso, esse trabalho tem como objetivo analisar os benefícios e malefícios da *cannabis sp*, além de procurar entender como ela age dentro do corpo do ser humano e como pode ajudar os pacientes portadores de epilepsia e transtorno do espectro autista (TEA).

METODOLOGIA

O método de pesquisa utilizado neste trabalho foi a revisão bibliográfica, na qual foram coletados dados das plataformas Scielo, PubMed.

A revisão bibliográfica teve início com a procura de artigos através das datas de 2006 a 2023 e palavras chaves, sendo elas: cannabis, autismo, epilepsia e tratamento.

Foram achados cerca de 20 artigos relacionados ao tema, dentre eles alguns em línguas estrangeiras, mas, realizado também o método de exclusão através de informações e que não coincidiam com o foco da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A história da Cannabis teve seu início a cerca de 5.000 anos com o principal interesse voltado à obtenção de fibras para uso na manufatura têxtil (Amélio; et al 2006). Ela é considerada uma planta com grande variedade química em sua composição, possuindo atualmente cerca de 489 compostos classificados como naturais (SPELTA, et al. 2021).

Em meados de 1964, Raphael Mechoulam um químico orgânico israelense e seus colaboradores conseguiram obter o principal composto da Cannabis, o tetraidrocannabinol (THC) através de uma técnica que se baseava no isolamento e caracterização química, tendo



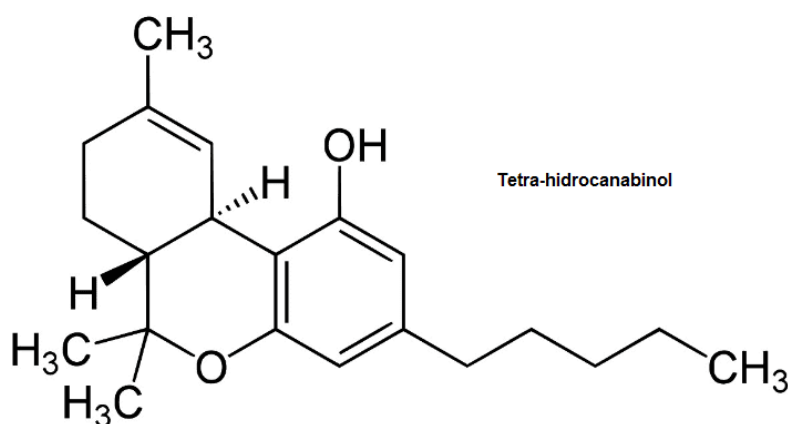
que a estrutura do canabidiol (CBD) um segundo composto já havia sido descoberta no ano de 1963 pelo mesmo grupo (SOUZA, 2012).

O THC é considerado o componente psicoativo principal da planta, pois está diretamente ligado aos efeitos buscados por usuários recreativos da maconha, podendo ser o relaxamento, alteração da consciência, alterações nas funções sensoriais e cognitivas, mas, possui também seus efeitos colaterais como perdas cognitivas, complicações no aprendizado e na memória a curto tempo (AUGUSTO et al., 2014). Já o CBD é considerado um componente abundante na Cannabis, sendo ele o mais estudado e considerado benéfico em decorrência de seu princípio farmacológico (PEDRAZZI, et al., 2014).

O THC e o CBD estão ligados ao sistema endocanabinóide que tem por função a sinalização endógena e contribuição na homeostase que consiste na regulação fisiológica do corpo humano diante de mudanças externas para que o corpo mantenha sua estabilidade (SOUZA, 2012).

Esse sistema carrega consigo alguns endocanabinóides popularmente conhecidos como N-araquidoniletanolamina [AEA] e o 2-araquidonilglicerol [2-AG], que possui dois receptores canabinóides primários (CB1 e CB2), e por meio destes receptores e outros sistemas, os endocanabinóides conseguem modular a liberação de neurotransmissores e citocinas (ALEXANDRE, et al 2023).

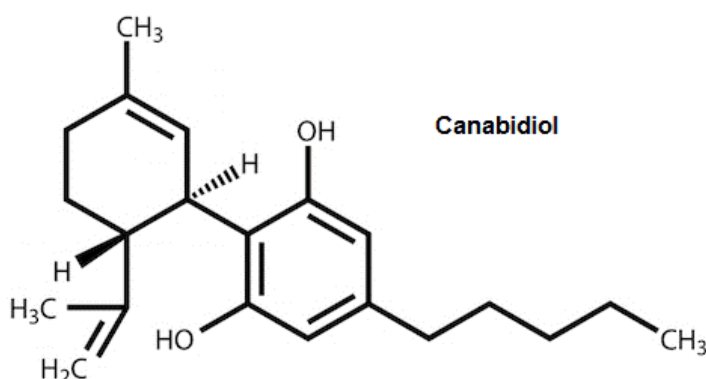
Figura 1- Estrutura do composto Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)



Fonte: nucleodoconhecimento.com.br



Figura 2- Estrutura do composto Canabidiol (CBD)



Fonte: nucleodoconhecimento.com.br

Ambos os receptores CB1 e CB2 possuem a mesma afinidade pelo THC, diferente do CBD que acaba possuindo maior afinidade com o CB2. O CB1 é expresso no hipocampo, córtex cerebral, cerebelo, e na base dos gânglios, quando ocorre a ativação deste receptor pode-se notar certa diminuição na entrada de Ca^{2+} na célula do indivíduo, produzindo como efeito final a diminuição da liberação dos neurotransmissores, com isso pode-se relacionar este receptor com a capacidade de alterar a função motora (ALEXANDRE, et al 2023).

Já o receptor CB2 é expresso em maiores concentrações nos neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal, na medula espinhal, e no sistema periférico no geral (Ciro, et al 2023). Ambos os receptores estão associados a superfamília dos receptores da membrana celular ligados à proteína-G (G-protein coupled receptor – GPCR), os quais carregam por função captar sinais extracelulares e realizar a ativação de vias de transdução de sinais no interior da célula (SOUZA, 2012).

O CBD tem mostrado uma grande capacidade de realizar a interação dos canabinoides com os receptores CB2 levando a redução de inflamações e trazendo certas respostas imunológicas em alguns casos de doenças de tal forma que levou à aprovação pelo Food and Drug Administration, por conta disso o mesmo vem sendo alvo de estudos e tem sido



relacionado a possíveis tratamentos farmacológicos de doenças como epilepsia e o autismo (PAULA, et al 2023).

Conhecido como TEA ou transtorno do espectro autista é uma síndrome que afeta o neurodesenvolvimento, podendo se classificar em três tipos: leve, moderado e severo, podendo levar a uma perda significativa na comunicação, socialização e comportamento restritivo que por diversas vezes torna o indivíduo agressivo com pessoas ao seu redor e com ele mesmo (PAULA, et al.2023). Já o conceito da epilepsia pode ser definido como um transtorno neurológico, podendo se classificar em três tipos: crises atônicas, crises tônicas e crises clônicas, qualquer um desses tipos pode ocorrer em qualquer fase da vida de um indivíduo, ela pode causar crises epiléticas que são definidas como uma breve ação de sinais devido a atividade neuronal excessiva no cérebro. Elas podem ser recorrentes e duradouras, podendo até mesmo levar ao comprometimento cognitivo social e comportamental (SAMMER, et al 2015).

A epilepsia pode ser um acontecimento muito maior em pessoas que já são portadoras da condição TEA do que em indivíduos que não possuem, sendo assim levantada a hipótese da hiperexcitabilidade neuronal e uma até então possível relação com o sistema endocanabinóide, o que poderia explicar a maior incidência (TEIXEIRA, et al 2019).

Quando trata-se de um possível tratamento para a epilepsia e o autismo, uma opção muito cogitada é o uso da *Cannabis sativa*. O tratamento pode ser realizado por diferentes vias de administração como via oral, sublingual, ou inalatória, a escolha da forma de administração pode influenciar diretamente no tempo de início de ação, metabolização e duração dos efeitos. A via de administração mais utilizada é a oral através do óleo da *Cannabis sativa* (BARROSO, et al 2023).

A extração do óleo é ligada a muitos fatores como a temperatura, pressão, tempo de extração, e o tipo de solvente. O CBD e o THC são substâncias lipossolúveis ou seja sua extração necessita de altas temperaturas. Durante o processo seus ativos podem ser instáveis e sofrer alterações, por conta disso diversos métodos vêm sendo estudados para se chegar a uma extração mais limpa ou seja com menos riscos ao usuário, alguns estudos mostram que o uso de solventes químicos como etanol, nafta ou éter de petróleo podem não obter resquícios inconvenientes, mas, também é cogitado o uso de óleos como o de coco e oliva para uma extração mais natural (NASCIMENTO, et al 2019).



O tratamento capaz de aliviar os sintomas dessas patologias consiste no consumo do óleo que é manipulado juntamente dos terpenos e flavonoides presentes na maioria das plantas, causando assim o efeito Entourage (relação entre todos os compostos químicos presentes na Cannabis) (BARROSO, et al 2023).

Quando realizado este tipo de tratamento pode-se encontrar algumas moléculas endógenas que interagem com os receptores canabinóides, sendo elas a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), considera-se que o 2-AG atue como agonista de afinidade moderada com o CB1 e CB2, já o AEA é um agonista parcial do CB1 e praticamente nulo para CB2. Além disso, pode-se encontrar a interação dos fitocanabinóides THC e CBD com os receptores canabinóides (ARAUJO, et al 2023).

O THC possui ação agonista para ambos os receptores CB1 e CB2, onde em CB1 apresenta um potencial analgésico devido sua presença em sítios chave de transmissão e processamento de dores, e no CB2 ocasiona resultados antiinflamatórios. No geral o THC pode levar alguns bloqueios na liberação de neurotransmissores, como glutamato, ácido gama-aminobutírico(GABA), serotonina, noradrenalina, e dopamina, ocasionando um cessar no excesso de comandos enviados no organismo (ARAUJO, et al 2023).

Já o CBD pode ser considerado um antagonista modulador (impedem a ação de determinada resposta), e mesmo possuindo baixa afinidade com os receptores CB1 e CB2 ele pode ser utilizado de forma indireta para modular e melhorar esses mesmos receptores através de mecanismos que após o uso da Cannabis podem reduzir a excitabilidade neuronal, inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato que em altos níveis pode levar a convulsões, e aumentar os níveis de neurotransmissores inibitórios como ácido gama-aminobutírico(GABA) que transmite informações de um neurônio para o outro (CRIPPA, et al 2023).

Mesmo com pequenas ocorrências de efeitos colaterais como dor de cabeça, irritabilidade, e enjoos em alguns indivíduos que utilizam do tratamento com a Cannabis, nos últimos anos alguns estudos clínicos têm mostrado que portadores com TEA apresentam menor expressão de receptores CB1 no SNC ou seja possuem níveis baixos do ligante endógeno anandamida(AEA), fazendo então que o consumo do CBD possa gerar uma resposta positiva causando aumento da sinalização de anandamida através da administração do fármaco que como consequência pode inibir sua enzima de degradação (FAAH) e gerar assim a capacidade



de diminuir os comportamentos relacionados ao transtorno, além de gerar a interação com a ocitocina gerando um comportamento social melhor (CRIPPA, et al 2023)

Os portadores de epilepsia também obtiveram estudos clínicos positivos, que concluíram que na presença de uma crise epilética há a presença de níveis elevados de glutamato nos neurônios pré-sinápticos gerando uma hiperativação dos receptores CB1 pré-sinápticos, levando assim ao uso do feedback negativo gerado pelos receptores CB1 presente na Cannabis fazendo assim com que os níveis de glutamato diminua e evite intensificações de hiperexcitabilidade neuronal (CRIPPA, et al 2023)

Alguns países já cogitam o uso da Cannabis medicinal, porém se classificam como tratamentos de terceira ou quarta linha, pois ainda se faz presente a dificuldade em se definir uma a dosagem terapêutica exata para cada tipo de transtorno, já que os efeitos da Cannabis podem se apresentar de forma bifásicos, ou seja, diversos efeitos dependendo das doses administradas, o que pode contribuir para o desempenho de maiores estudos pré-clínicos e clínicos visando maior profundidade e riqueza de detalhes sobre as dosagens e ações da Cannabis no organismo para que assim se possa incluir de forma definitiva o uso da cannabis medicinal nas recomendações no tratamento dos portadores de TEA e epilepsia (MARCOS, et al 2023).

CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso do óleo extraído da *Cannabis sativa* foi capaz de trazer resultados benéficos ao indivíduos, já que podem modular vias de dor e excitabilidade através da diminuição ou aumento de determinados neurotransmissores, como o glutamato responsável por diversas funções excitatórias no cérebro e o GABA que possui função de auxiliar no relaxamento do corpo, trazendo como efeito a diminuição de dores, movimentos repetitivos, melhora significativa no humor, cessamento de crises epiléticas, aumento de apetite, entre outros efeitos.

Ainda se é julgado sobre a liberação do uso da *Cannabis sativa* para o uso medicinal, há um projeto de lei (LEI 399/15) em andamento que prevê a autorização do plantio da cannabis direcionado a produção de medicamentos para doenças, mas ainda não se tem a aprovação da respectiva lei.



Enquanto isso muitos indivíduos portadores da epilepsia e Transtorno do espectro autista sofrem com os diversos sintomas da doença sem o poder de mudança, e à espera de um tratamento que seja eficaz.

REFERÊNCIAS

ALVES, G. D. L. S; FOCKINK, J. C; MARINHO, A. M. S. Uso do Canabidiol no Transtorno do Espectro Autista, uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12073-12088, may./jun., 2023

ARAUJO, M; ALMEIDA, M.B; ARAUJO, L.L.N; Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, BrJP. São Paulo. 2023.

DEVINSKY, O; CILIO, M.R; CRUZ, H; RUIZ, J.F; FRANCES, J; CHARLOTTE, M; KATZ, R; MARZO, V. I; ASWAD, D. J; NOTCUTT, G.G; ORGADO, J. M; ROBSON, F. J; ROHRBACK, B. G; THIELE, E; WHALLEY, B; FRIEDMAN, D. Canabidiol: farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros transtornos neuropsiquiátricos. **Official Journal of the International League Against Epilepsy**, 2016 Mar; 15.

DEVINSKY, O; CILIO, M. R; CRUZ, H; RUIZ, J.F; FRANCES, J; CHARLOTTE, M; KATZ, R; MARZO,V. D; ASWAD, D. J; NOTCUTT, G.G; ORGADO, J. M; ROBSON, F. J; ROHRBACK, B. G; THIELE, E; WHALLEY, B; FRIEDMAN, D. Canabidiol: farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros transtornos neuropsiquiátricos. **Lancet Neurol**, Junho de 2014.

MORAIS, V.M; ALMEIDA, M; JUNIOR, O. O. J. A eficácia e o poder analgésico dos canabinóides à luz dos dados atuais disponíveis. **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, BrJP, 6, 12–18.

METTERNICH, B; WAGNER, C; GEIGER, M. J; HIRSCH, M; BONHAGE, A.S; KLOTZ, K. A. Efeitos cognitivos e comportamentais do canabidiol em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento. **Epilepsy & Behavior**, Janeiro de 2021.

AMANDA GONÇALVES TEIXEIRA PORFIRIO DO NASCIMENTO, A. G. T. P; DALCIN, M. F; Uso terapêutico da cannabis sativa: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, Vol.27,n.2,pp.164-169 (Jun – Ago 2019).

PERTWEE, R. G. farmacologia canabinóide: os primeiros 66 anos. **British Journal of Pharmacology**, JANEIRO DE 2006.

SZAFLARSKI, J. P; BEBIN, E. M; Cannabis, canabidiol e epilepsia – dos receptores à resposta clínica. **Epilepsy & Behavior**, 2014 Dez.



SPEZZIA, S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. **Revista Ciência Med**, 2022.

TEIXEIRA, P. F; CAIXETA, F. V; SILVA, L. C. R; NETO, J. P. B; LOPES, R. M. Efeitos do extrato de *cannabis sativa* enriquecido com CBD nos sintomas do transtorno do espectro autista: um estudo observacional de 18 participantes submetidos ao uso compassivo. **Frontiers in Neurology**, 2019 31 de outubro.

ZUARDI, A. W. História da cannabis como medicamento: uma revisão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2006 Jun;28.

