

O USO DO CANABIDIOL EM PACIENTE COM EPILEPSIA

Patrick Gama Pereira¹
Fabiana Sousa Pugliese²
Michel Santos da Silva³
Leonardo Guimarães de Andrade⁴
Sebastian Rinaldi Neto⁵

RESUMO: O uso da cannabis para o tratamento da epilepsia sempre teve papel de destaque no tratamento dos casos dessa doença, isso não acontecia por acaso. De acordo com um relatório de revisão crítica da Organização Mundial da Saúde (OMS), essa substância poderosa é benéfica para pessoas com doenças que afetam o sistema nervoso e as sinapses cerebrais. Esse reconhecimento se deve a um grande número de estudos que apontam para a eficácia dos canabinoides, que podem ser usados como anticonvulsivantes e neuroprotetores. A epilepsia é uma doença que afeta o sistema nervoso central (SNC) e o cérebro. O sintoma mais óbvio são as convulsões, que podem ser clônus ou clônus tônico e, em alguns casos, podem causar perda de consciência. No Brasil, cerca de 1% a 2% da população sofre de epilepsia, que pode afetar pessoas de todas as idades. É uma das doenças mais comuns do sistema nervoso central. Embora o CBD não tenha sido 100% aprovado cientificamente para o tratamento da epilepsia, ele foi considerado seguro e eficaz. Isso porque o óleo de canabidiol é um dos medicamentos mais prescritos e apresenta vantagens muito relevantes em comparação com os medicamentos convencionais.

Palavras-chave: canabidiol. *cannabis*.

ABSTRACT: The use of cannabis for the treatment of epilepsy has always played a prominent role in the treatment of cases of this disease, this did not happen by chance. According to a critical review report by the World Health Organization (WHO), this powerful substance is beneficial for people with diseases that affect the nervous system and brain synapses. This recognition is due to a large number of studies that point to the effectiveness of cannabinoids, which can be used as anticonvulsants and neuroprotectors. Epilepsy is a disease that affects the central nervous system (CNS) and the brain. The most obvious symptom is seizures, which can be clonus or tonic clonus and, in some cases, can cause loss of consciousness. In Brazil, around 1% to 2% of the population suffers from epilepsy, which can affect people of all ages. It is one of the most common diseases of the central nervous system. Although CBD has not been 100% scientifically approved for the treatment of epilepsy, it has been found to be safe and effective. That's because cannabidiol oil is one of the most prescribed drugs and has very relevant advantages compared to conventional drugs.

Keywords: cannabidiol. *cannabis*.

¹ Graduação- Farmácia . Universidade Iguazu.

² Farmacêutica.

³ Biólogo.

⁴ Enfermeiro/odontologia .Universidade Iguazu.

⁵ Orientador e farmacêutico.

INTRODUÇÃO

A Cannabis sativa, é uma planta que no Brasil é conhecida popularmente pelo nome de maconha. Na china existem registros do uso da cannabis em 2.700 a.C. para tratamentos médicos, como malária, tuberculose e epilepsia. Já na Índia encontram-se registros do uso da cannabis antes de 1.000 a.C. No começo do século XX na Alemanha, Estados Unidos e Inglaterra, a planta era usada como sedativos.

Ocorreu ainda no século XX uma redução do uso da cannabis, pois além de não ocorrer estudos dos componentes isolados e terem os conhecimentos da planta limitados, novas substâncias começaram a serem usados no lugar da cannabis.

Raphael Mechoulam, um professor de Israel, no ano de 1960 iniciou o estudo dos principais componentes da planta, sendo o canabidiol (CBD), o principal componente da cannabis, constituindo até 40% dos extratos. Esses estudos confirmaram a potência do CBD em antagonizar os efeitos do psicotomiméticos do Δ^9 -THC, além de levantar a hipótese de o CBD ter propriedades ansiolítica.

Desde 1843 pela ciência ocidental, são conhecidas as propriedades anticonvulsivantes do CBD, os estudos de 1980 revelam que, a substância age de forma antiepilética e apresenta efeito adverso apenas sonolência. O CBD não é psicoativo, sendo assim, ele não causa alterações psicossensoriais, além disso, possui baixa toxicidade em seres humanos.

Cerca de um terço dos pacientes que possuem epilepsia, acabam apresentando resistência aos medicamentos, o que está associado à diminuição da qualidade de vida e prejuízo psicossocial. Para uma melhor qualidade de vida e tratamento, os pacientes e familiares buscam meio alternativos não-convencionais, mas que muitas vezes, trazem menos efeitos adversos.

2 A PLANTA CANNABIS SATIVA

A cannabis sativa é uma planta originalmente da Ásia, é um arbusto que pertence à família das Cannabaceae, na qual, as espécies mais conhecidas são cannabis sativa e cannabis indica. Elas se diferenciam principalmente pelos princípios ativos e características morfológicas.

A cannabis sativa predomina no Brasil devido melhor desenvolvimento da planta em ambientes de clima tropicais. É uma planta dioica e anual, pode chegar a alturas de cinco metros, sendo o mínimo de um metro. A cannabis masculina se difere da feminina, pois apresenta ramos mais finos e possui folhas mais longas lanceoladas, porém, as fêmeas possuem mais compostos psicoativos. A quantidade de compostos está ligada e dependerá de fatores genéticos e ambientes.

A cannabis sativa possui o caule ereto e ramificações na base, também apresenta fibras importantes, que são conhecidas como cânhamo. Possui folhas pecioladas com segmentos lanceolados serrados na margem. Suas flores são indistintas e também se apresentam unissexuais, possuem pelos granulosos que são capazes de produzir uma resina nas cannabis fêmeas. Possui o ciclo vegetativo de três a quatro meses, mas alguns fatores podem prolongar o ciclo, como por exemplo, a fertilidade do terreno e temperaturas. A melhor produção é feita em regiões quentes de solo úmido.

IMAGEM 1: Cannabis Sativa



FONTE: <https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2019/12/03/regulamentacao-de-produtos-a-base-de-cannabis-no-brasil.ghtml>

2.1 CANABIDIOL NO BRASIL

A autorização e comercialização do *canabidiol* no Brasil não foi tão fácil, mesmo com a ação terapêutica comprovada. As autoridades sempre tiveram receio que de alguma forma pudesse promover uma ocasião favorável para usuários e dependentes de forma recreativa e não medicinal.

Até pouco tempo, o uso do *canabidiol* como princípio ativo só podia ocorrer, se os pacientes fizessem um cadastro no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o paciente devia ter prescrição médica, preencher uma ficha no site e só então

com esse cadastro o paciente conseguia importar o produto, pois não ocorria a produção do medicamento no Brasil. O tratamento para epiléticos custava mensalmente em torno de R\$1.000.

Com o novo regulamento da ANVISA, a RDC 327/2019 permite que pacientes com recomendação e receita médica para o uso de produtos com o princípio ativo canabidiol, substâncias presentes na planta cannabis sativa, possam comprar os medicamentos direto nas farmácias, e também permite a fabricação desses medicamentos no Brasil. O que não foi aprovado, foi a plantação da cannabis sativa no Brasil, sendo assim, as indústrias farmacêuticas continuam precisando importar o canabidiol para a fabricação de medicamentos. Os fabricantes que preferirem importar o substrato da cannabis para fabricação do produto deverão comprar matéria-prima estrangeira semielaborada, e não da planta cannabis sativa.

A Anvisa exige das indústrias boas práticas como: autorização especial para seu funcionamento, certificado de Boas Práticas de Fabricação, documentação técnica da qualidade dos produtos, condições operacionais para realizar análises de controle de qualidade dos produtos em território brasileiro, conhecimento da concentração dos principais canabinoides presentes na fórmula do produto.

A prescrição poderá ser de dois tipos, isso vai depender da concentração da substância. A liberação da fabricação e comercialização também foi do tetra-hidrocanabidiol (THC), substância presente na cannabis sativa, apesar de ser tóxico e psicotrópico (substância que provoca os efeitos conhecidos pela “maconha”), ele desempenha uma função na diminuição da dor, de náuseas e vômitos, bem como, no tratamento da anorexia e também da AIDS e do Glaucoma.

Nas formulações em que a concentração de THC for menor que 0,2%, o medicamento deverá ser prescrito por receituário tipo B e a renovação de receita deverá ser feita em até 60 dias.

O receituário do tipo A é para casos mais restritos, e o padrão segue como da morfina, os produtos que possuem concentração de THC maior que 0,2% só poderão ser prescritos para pacientes em estado terminal ou que não tenham mais tratamentos eficazes no seu quadro.

2.2 RECOMENDAÇÃO ANVISA

Durante décadas, as pessoas estudaram o uso da cannabis medicinal como uma terapia alternativa. Em 1980, a Universidade de São Paulo (USP) e a Universidade Hebraica de Jerusalém realizaram um estudo pioneiro no Brasil, um dos primeiros no mundo a analisar a influência de ingredientes vegetais no tratamento da epilepsia. Em 2014, o debate sobre o uso da cannabis medicinal entrou na agenda pública brasileira, afetado pela disseminação de casos de epilepsia e outras doenças graves em crianças, e melhorou com seu uso. Cinco anos depois, o Brasil deu um passo importante no sentido de regulamentar o uso da cannabis medicinal. Em dezembro de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) supervisionou a fabricação de produtos à base de maconha usados no tratamento de diversas doenças graves. No cenário mundial, países como Reino Unido, Líbano e Coréia do Sul regulamentaram o uso da cannabis para a produção de diferentes tipos de drogas.

2.3 AÇÕES DOS ENDOCANABINÓIDES E DOS CANABINÓIDES EXÓGENOS NO SISTEMA NERVOSO

O sistema endocanabinoide desempenha importantes funções regulatórias, incluindo no sistema nervoso central (SNC) e imunidade, tornando-se um importante alvo de tratamento para várias doenças, incluindo náuseas e vômitos, dor, inflamação, doença cardiovascular, glaucoma, câncer, cólicas e epilepsia. Carvalho, 2017). Este fenômeno denominado "excitabilidade / inibição induzida pela despolarização" (DSE e DSI, respectivamente) é o principal mecanismo de ação dos endocanabinóides. Especula-se que a despolarização pós-sináptica desencadeia a liberação de uma substância desconhecida que limita temporariamente a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos. Com a descoberta do óxido nítrico (NO), essa visão mudou de paradigma apresentou o conceito de sinalização retrógrada ao invés da visão anterógrada principal de sinalização sináptica. A aplicação aumentada (ou bloqueada) de DSE e DSI de agonistas (ou antagonistas) de CB₁R indica que ela é mediada por ligantes endocanabinóides.

Esses endocanabinóides foram identificados como os ligantes hidrofóbicos Naraquidonoy etanolamida (anandamida) e glicerol 2-araquidônico (2-AG) (ROSENBERG, 2015). Para Assunção (2017), o sistema endocanabinoide é formado por dois receptores, também conhecidos como CB₁ e CB₂, que possuem dois ligantes

endocanabinóides (agonistas endógenos) (2-araquideno) Ácido glicerol-2AG e anandamida). Esses receptores estão conectados à proteína G, que inibe a voltagem dos canais de cálcio e promove a condução dos canais de potássio nos terminais pré-sinápticos. Os receptores CB₁ estão altamente concentrados no corpo humano, ativados por 2AG, e estão relacionados ao controle retrógrado da transmissão sináptica.

A anandamida também pode ter como alvo a excitabilidade das redes neuronais, disparando o potencial receptor transitório (TRP) dos canais de cátions. O THC é um canabinóide exógeno que atua no corpo humano ligando-se aos seus receptores específicos CB₁ (receptor canabinóide tipo 1) e CB₂ (receptor canabinóide tipo 2) que fazem parte do sistema nervoso central. Os receptores CB₁ estão associados a neurônios inibitórios de GABA e neurônios excitatórios glutamatérgicos, ambos localizados na membrana pré-sináptica dessas células (DEVINSKY, 2014). Os importantes efeitos fisiológicos dos endocanabinóides, como ligantes exógenos (principalmente THC) guiados pela ativação de receptores CB₁, são descritos principalmente nas extremidades pré-sinápticas dos neurônios gABAérgicos e glutamatérgicos, onde induzem depressão de longo prazo (LTD, aumento de longo prazo).

Em suma, esses mecanismos de plasticidade auxiliam no aprendizado, memória e dependência e no controle da hiperexcitabilidade neuronal. Os receptores CB₂ estão localizados principalmente nas células do sistema imunológico e costumam ser chamados de receptores canabinóides periféricos. No entanto, os receptores CB₂ foram identificados na microglia, astrócitos e certos subgrupos neuronais do sistema nervoso central em condições fisiológicas normais. Além disso, foi observado um maior controle dos receptores CB₂ em humanos com doença de Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e doença de Parkinson. Essa observação menciona que a regulação positiva dos receptores CB₂ descreve os padrões de resposta associados a diferentes tipos de "danos crônicos" no sistema nervoso central, principalmente relacionados à estrutura neuroinflamatória das doenças neurodegenerativas (CARVALHO, 2017).

Os receptores CB₁ e CB₂ estão conectados a proteína G inibitória, que quando é ligada, possibilita a imobilização da enzima adenilato ciclase, proporcionando a diminuição dos níveis de AMP cíclico e o bloqueio de canais de cálcio no terminal pré-sináptico. A ligação

dos receptores CB1 não permite a dispensa de outros neurotransmissores, excitatórios, ou inibitórios, como o GABA e o glutamato.

2.4 CANABIDIOL E A EPILEPSIA

A epilepsia é um conceito aplicado à disfunção cerebral, caracterizada pela ocorrência periódica e imprevisível de uma crise de contração muscular, que por sua vez constitui uma mudança temporária de comportamento causada pelo disparo desordenado, sincronizado e rítmico de vários neurônios. Essa alteração ocorre devido a alterações no cérebro que levam à excitação excessiva e à sincronização excessiva da atividade neuronal, que se manifesta de várias maneiras, dependendo do substrato neuronal envolvido. A definição de epilepsia é determinada pela ocorrência de pelo menos uma manifestação de convulsões, indicando uma suscetibilidade cerebral permanente a convulsões. Pacientes com epilepsia apresentam alterações nas condições neurobiológicas, cognitivas e sociais. Além do impacto psicológico sobre si próprios e suas famílias, eles também podem sofrer estigma, rejeição, restrição, superproteção e isolamento. Aproximadamente 1% da população mundial é afetada pela epilepsia.

A ocorrência contínua de crises epiléticas pode prejudicar seriamente a qualidade de vida de um indivíduo e causar danos cerebrais, principalmente durante o período de desenvolvimento. Portanto, o tratamento da epilepsia com o objetivo de controlar as crises epiléticas é extremamente importante, pois se o tratamento não for adequado, o intervalo de repetição das crises epiléticas pode ser cada vez menor. Os anticonvulsivantes atualmente disponíveis não podem promover a cura da doença, mas podem controlar adequadamente a recorrência das crises epiléticas.

2.5 Indicações médicas

As substâncias da cannabis, especialmente o CBD, podem ser usados para tratar certas doenças crônicas e neurológicas. A principal recomendação utilizada é o tratamento de certos tipos de epilepsia, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaud, duas doenças potencialmente graves que podem ser aliviadas com o tratamento da cannabis. Os benefícios da maconha medicinal também foram comprovados no tratamento da dor neuropática, mas seu uso é limitado e é adequado para o tratamento de indivíduos

resistentes a outras drogas. Outra sugestão é usar o CBD para aliviar os sintomas comportamentais de pacientes com Alzheimer e crianças com autismo. Nos tópicos a seguir, os benefícios da cannabis no tratamento dessas doenças. É importante notar que os benefícios do uso medicinal da cannabis vão muito além do alívio da dor e da melhoria das habilidades neurológicas e cognitivas dos pacientes.

Os benefícios também podem ser refletidos em:

- Maior autonomia na realização das atividades diárias;
- Melhorar o sono e combater a insônia;
- melhorar a qualidade de vida;
- Aumentar a felicidade, incluindo os idosos.

No entanto, deve ser enfatizado que nem todas as prescrições de produtos são as mesmas em todos os casos. De acordo com o estado do paciente e a particularidade de cada doença, a concentração de THC e CBD deve variar de caso a caso. Nesse momento, de acordo com as recomendações de novas pesquisas, o ideal é começar com uma dose pequena e aumentá-la de acordo com a situação de cada paciente.

2.5 Benefícios do Canabidiol para tratamento contra epilepsia

Um terço dos pacientes é resistente aos medicamentos antiepilépticos, o que está relacionado ao declínio da qualidade de vida e grave comprometimento psicossocial e cognitivo. Para otimizar o tratamento desses pacientes, as pessoas procuram opções de tratamento mais eficazes (convencionais e não convencionais) com menos efeitos colaterais.

A planta da cannabis tem sido usada para fins medicinais há milhares de anos, mas foi somente na década de 1960 que a equipe de Mechoulam isolou os principais componentes e suas respectivas estruturas químicas. Mais de cem compostos foram observados, dos quais cerca de 60 correspondem a componentes canabinóides, principalmente tetrahydrocanabidiol (este é realmente psicoativo) e canabidiol, e suas propriedades antiepilépticas foram extensivamente avaliadas. Destes estudos, nota-se que os efeitos

farmacológicos do canabidiol são bastante complicados, mas podem prevenir a propagação da atividade epiléptica.

2.6 Efeitos colaterais no tratamento contra epilepsia

Os efeitos colaterais são considerados baixos e reversíveis. Os efeitos que recebem mais atenção e cuidado é o aumento das enzimas do fígado, porém esse aumento para com o uso contínuo do CBD, também pode diminuir quando ocorre redução da dose. Isso deve ser analisado pelo profissional que acompanha o indivíduo. São registrados poucos efeitos colaterais pelo uso de CBD, segundo pesquisas brasileiras os efeitos são na grande maioria casos passageiros de insônia, fadiga, diarreia e sonolência. São efeitos colaterais muito baixos em comparação à tratamentos para epilepsia não correspondidos.

CONCLUSÃO

Os estudos que foram pautados nesse artigo, mostram como o canabidiol pode ser usado de forma eficaz e segura como uma forma de terapêutica, um grande exemplo é seu uso no tratamento de epilepsia, que traz uma qualidade de tratamento e de vida muito promissor e ameniza o quadro clínico.

As pesquisas que estudam o uso do canabidiol como uma terapêutica revelam que esta droga apresenta uma aplicação clínica favorável, e foi exatamente isso que trouxe a sua liberação para o Brasil.

BIBLIOGRAFIA

PEREIRA, JEFEEERSON. SOUSA, CAÍSSA. SHIGAKI, HELENA. LARA, JOSÉ. **CANNABIS SATIVA: ASPECTOS RELACIONADOS AO CONSUMO DE MACONHA NO CONTEXTO BRASILEIRO**. 16f. RAHIS, Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde Vol. 15, n.1 ■ Belo Horizonte, MG. 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/isabe/Downloads/4573-Texto%20do%20artigo-17779-2-10-20180611.pdf>

RIBEIRO, JOSÉ. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 65f. Projeto de Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa. 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf

VIEIRA, LINDICACIA. MARQUES, ANA. SOUSA, VAGNER. **O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura**. 19f. SCIENTIA NAURALIS Scientia Naturalis, v. 2, n. 2, p. 901-919. 2020. Disponível em:

file:///C:/Users/isabe/Downloads/3737-Texto%20do%20artigo-11754-1-10-20200824%20(1).pdf

CARNEIRO, DANIEL. USO MEDICINAL DE CANNABIS SATIVA. 45f. Monografia apresentada ao Núcleo de Trabalho de Curso da UniEvangélica, como exigência parcial para a obtenção do grau de bacharel em Direito, sob a orientação do Professor Rivaldo Jesus Rodrigues. 2018. Disponível em:
<http://repositorio.aee.edu.br/bitstream/aee/562/1/Monografia%20-%20Daniel%20Alves.pdf>