

OS BENEFÍCIOS DO CANABIDIOL EM PACIENTES COM EPILEPSIA

Fernanda Queiroz Xavier¹
Flávia Ribeiro Pereira¹
Laura Garcia Pavan¹
Ana Beatriz Lopes Mendonça¹
Bianca Mendes Martins Archanjo Lopes¹
Lara Cristina Silva Inácio²

¹Acadêmicas de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – UniRV.

²Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Maringá.

Recebido em: 17/06/2020 – Aceito em: 21/08/2020

Resumo: A epilepsia é uma doença crônica que afeta mais de 50 milhões de pessoas no mundo todo. Ela é caracterizada por convulsões recorrentes, que são episódios breves de movimentos involuntários. Aproximadamente 30% dos pacientes não respondem ao tratamento usual e ficam à mercê de tratamentos alternativos, como o uso de canabidiol (CBD). O objetivo deste trabalho foi apresentar os benefícios do canabidiol em pacientes com epilepsia. Para tanto, realizou-se uma revisão integrativa da literatura. Foi descrito que o canabidiol não é considerado um derivado psicoativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e ansiolíticas. Além disso, o uso do CBD pode não promover efeitos adversos significativos. Concluiu-se que há uma diminuição das crises convulsivas nos pacientes que fazem tratamento contínuo com o canabidiol, no entanto são necessários mais estudos para esclarecer melhor o mecanismo de ação desse composto e a totalidade de suas funções nos pacientes.

Palavras-chave: Canabidiol. Epilepsia. Benefícios. Convulsões.

Abstract: Epilepsy is a chronic disease that affects more than 50 million people worldwide. It is characterized by recurrent seizures, which are short episodes of involuntary movements. Approximately 30% of patients do not respond to the usual treatment and are at the mercy of alternative treatments, such as the use of cannabidiol. The objective of this study was to evaluate the benefits of cannabidiol in patients with epilepsy. For that, an integrative review of the literature was made. It has been described that cannabidiol is not considered a psychoactive derivative and presents anti-inflammatory, analgesic and anxiolytic properties. In addition, the use of CBD may not promote significant adverse effects. It was concluded that there is a decrease in convulsive seizures in patients receiving continuous treatment with cannabidiol, however, further studies are needed to better clarify the mechanism of action of this compound and the totality of its functions in patients.

Keywords: Cannabidiol. Epilepsy. Benefits. Seizures.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia foi descoberta há aproximadamente 4000 anos atrás. Durante os anos que se passaram, essa doença foi considerada contagiosa ou feitiçaria, com uma origem demoníaca ou espiritual, para a qual muitos tratamentos foram propostos

(GOMES, MARLEIDE DA MOTA, 2006 citado por ESCUDEIRO, GABRIEL PEREIRA et al, 2017). Na Roma antiga, os indivíduos doentes eram evitados por medo de contágio. Na idade média, os enfermos foram perseguidos como bruxos. Em 1494, foi lançado o manual de caçar bruxas, denominado *Malleus maleficarum*, escrito por dois frades dominicanos e nele, a presença de crises epiléticas era um indicativo de feitiçaria. A orientação desse manual levou à perseguição, tortura e morte a mais de 100.000 mulheres que mais tarde, seriam identificadas como pessoas com epilepsia (PCE) (MASIA, SHAWN; DEVINSKY, ORRIN, 2000 citado por GOMES, MARLEIDE DA MOTA, 2006). Desde então, inúmeros estudos surgiram e o conhecimento da comunidade científica acerca dessa enfermidade cresceu consideravelmente, no entanto, ainda não há cura para tal doença, deixando claro que há muito a se descobrir sobre esta.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019), epilepsia é uma doença crônica, não comunicável, que afeta mais de 50 milhões de pessoas no mundo todo. Ela é caracterizada por convulsões recorrentes, que são episódios breves de movimentos involuntários, que podem envolver uma parte do corpo ou pode ser generalizada e, às vezes, é acompanhada de perda de consciência e perda do controle do intestino e bexiga. Esses episódios são resultados de excessivas descargas elétricas num grupo de células cerebrais. Apenas uma convulsão durante toda a vida do indivíduo não significa epilepsia. Um indicativo dessa enfermidade é o acontecimento de duas ou mais convulsões não provocadas de forma intencional (Organização Mundial da Saúde, 2019)

De acordo com Robert Fisher et al (2005), epilepsia pode ser definida como uma disfunção cerebral caracterizada predominantemente por interrupções recorrentes e imprevisíveis da função normal do cérebro chamadas de convulsões epiléticas. Ela não é uma doença única, mas uma variedade de desordens, refletindo várias disfunções cerebrais que podem resultar de diferentes causas (FISHER, ROBERT et al, 2005). Nota-se que, com o aumento da expectativa de vida da população, e o aumento da sobrevivência de indivíduos com doenças fatais, é comum encontrar pacientes com múltiplas condições médicas coexistentes. (FORTIN, M. et al, 2004 citado por GOMES, MARLEIDE DA MOTA, 2008). Dessa maneira, em pacientes com doenças crônicas, como epilepsia, a existência de duas ou mais enfermidades é uma situação frequentemente encontrada.

As alterações ocorridas na função cerebral podem ser classificadas em generalizadas, quando a origem tem início em algum ponto cortical e distribui-se

bilateralmente para outras regiões; e focais, originadas dentro de um local específico, limitado a um hemisfério cerebral. A epilepsia pode apresentar características tanto da focal, quanto da generalizada, sendo chamada de combinada (SILVA, GENILSON OLIVEIRA, 2017). As crises convulsivas focais frequentemente indicam uma lesão cerebral localizada, como lesão ao nascimento, traumatismo, acidente vascular cerebral ou tumor. Elas causam manifestações motoras e sensoriais e até movimentos anormais. Elas ainda podem ser subdivididas em crises de ausência, onde a pessoa se desliga da realidade por alguns segundos; parciais simples, onde não há comprometimento da consciência; e parciais complexas, em que há redução do nível da consciência (SANTOS, ALANA SOARES, 2015) Já nas crises convulsivas generalizadas, o aumento da contração muscular pode ser do tipo tônico ou clônico. A fase tônica envolve contração permanente dos músculos esqueléticos; posturas anormais e ausência de respiração, durante a qual a pessoa fica cianótica. Na fase clônica, a contração muscular é seguida de relaxamento, originando abalos musculares sucessivos (SAKAMOTO, AC, 2006 citado por SANTOS, ALANA SOARES, 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2019), aproximadamente 70% dos pacientes respondem de forma satisfatória ao tratamento farmacoterapêutico convencional. No entanto, cerca de 30% dos indivíduos portadores dessa síndrome apresentam crises epilépticas recorrentes, que podem gerar problemas físicos (como fraturas e hematomas devido as convulsões), assim como maiores riscos de condições psicológicas como ansiedade e depressão (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

Dessa maneira, atualmente é comum a busca por tratamentos alternativos pela comunidade científica, de forma que todos aqueles que sofrem dessa enfermidade tenham a oportunidade de ter uma vida normal, dentro dos parâmetros possíveis. Nesse cenário, o uso dos fitocanabinóides, derivados da planta *Cannabis sativa* vêm ganhando espaço e chamando atenção tanto no Brasil, quanto no resto do mundo. Assim, o objetivo desse trabalho foi demonstrar os benefícios do canabidiol no tratamento de pacientes com epilepsia.

2. MÉTODO

Este trabalho foi uma pesquisa bibliográfica, por meio de uma revisão integrativa da literatura. Para nortear a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: há benefício no uso de canabidiol em pacientes epiléticos? A busca das produções científicas foi realizada na biblioteca virtual Pubmed-Medline (Biblioteca Nacional de Medicina do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos) e Scielo (Scientific Electronic Library Online).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram os seguintes: 1) artigos publicados nos idiomas português e inglês, com resumos disponíveis nessas bases de dados; e 2) artigos publicados a partir de 2005. Foram excluídos artigos que não satisfizeram aos critérios de inclusão e que não abordaram especificamente a questão norteadora desta revisão. As palavras-chave buscadas foram “canabidiol e epilepsia”, “cannabidiol and epilepsy”, “benefícios do canabidiol”, “cannabidiol benefits” “epilepsy” e “epilepsia”. Após o levantamento, os dados foram organizados e discutidos.

A busca foi realizada por meio do acesso on-line em junho de 2020. Os artigos encontrados passaram por uma triagem por meio da leitura dos resumos, sendo que só foram analisados completamente aqueles artigos que atendiam simultaneamente aos dois critérios de inclusão na amostra. Os artigos selecionados para análise foram então copiados das bibliotecas virtuais e organizados conforme a ordem de seleção. Depois disso, cada um dos artigos foi lido integralmente e os dados foram analisados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em dezembro de 2019, a resolução da Anvisa, nº327/2019 foi publicada e dispôs sobre procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e importação, bem como estabeleceu demais requisitos acerca da comercialização e monitoramento de produtos derivados de *Cannabis* para fins medicinais.

Assim, atualmente, no Brasil, certos produtos à base dessa substância podem ser fabricados e vendidos em todo o território nacional, desde que prescritos por médico, via receituário de controle especial (Resolução ANVISA/Diretoria Colegiada nº327, 2019).

Em 2001, o Canadá criou regulamentos que permitem que pacientes possuam a *Cannabis sativa* para fins medicinais, desde que prescrito por um médico ou enfermeiro e obtido através de fornecedores licenciados. Desse modo, o país legalizou e introduziu um sistema de regulamentação para maconha medicinal como tratamento para convulsões e outras condições (MASSOT-TARRÚS; MCLACHLAN, 2016 citado por SEIBEL, DONEI RICARDO; LIMBERGER, JANE BEATRIZ, 2017). Nos Estados Unidos da América o uso da *Cannabis sativa* ainda não é aprovado para nenhuma indicação pela Food and Drug Administration (FDA) (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015 citado por SEIBEL, DONEI RICARDO; LIMBERGER, JANE BEATRIZ, 2017).

Além disso, vários Estados fizeram concessões para o uso da *Cannabis sativa* e seus derivados como agentes terapêuticos para algumas condições o que tem levado a um crescente interesse no potencial terapêutico da planta e seus principais constituintes no país inclusive para tratamento de epilepsia (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015; REDDY; GOLUB, 2016; GLOSS; VICKREY, 2014 citado por SEIBEL, DONEI RICARDO; LIMBERGER, JANE BEATRIZ, 2017).

A planta *Cannabis sativa* é popularmente conhecida no Brasil pelo nome de maconha e vem sendo aplicada para fins terapêuticos há milhares de anos. Documentos históricos indicam o uso da planta na China desde 2700 a. C. com diversos fins medicamentosos, para dores, epilepsia, expectoração, tuberculose, entre outros.

Na Índia, os registros são desde antes de 1000 a. C., administrada como hipnótico e ansiolítico no tratamento de ansiedade, manias e histeria. (ZUARDI, 2006 citado por MATOS et al., 2017). Em meados da década de 60, os principais componentes da *Cannabis sativa* foram isolados. Dentre eles destacam-se o delta-9-tetraidrocanabinol e (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD) (ZUARDI; CRIPPA; HALLAK, 2010 citados por GONTIJO, ERIKA CARDOSO et al., 2016).

O Δ^9 -THC é o componente responsável por desencadear efeitos psicóticos em indivíduos vulneráveis que estão relacionados ao aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex. O uso terapêutico do Δ^9 -THC se tornou limitado uma vez que apresenta diversos efeitos adversos severos. De acordo com Ligresti et al. (2006), o Δ^9 -THC possui capacidade de destruir células imunitárias e tecidos do corpo que auxiliam na proteção contra doenças. Além disso, podem ser observadas alterações no sistema nervoso central que incluem alterações perceptivas, alucinações,

anormalidades no pensamento, transtornos de personalidade e sonolência (SILVA, A.S.; DEUS, A. A., 2005)

O $\Delta 9$ -THC é responsável pela produção dos efeitos psicoativos enquanto o CBD é isento desta psicoatividade (CARBUTO et al., 2011; MORGAM et al., 2010 citado por SILVA, GENILSON OLIVEIRA, 2017) Sabe-se que o THC interage no corpo humano pela ligação com seus receptores CB1 (receptor canabinóide tipo 1) e CB2 (receptor canabinóide tipo 2) presentes no sistema nervoso central. Os receptores CB1 estão presentes tanto em neurônios inibitórios gabaérgicos quanto em neurônios excitatórios glutamatérgicos, ambos na membrana pré-sináptica destas células (DEVINSKY et al, 2014; citado por SANTOS, AMOBIO BARROS; SCHERF, JACKELYNE ROBERTA; MENDES, RAFAEL DE CARVALHO, 2019).

Os receptores CB1 estão diretamente ligados ao sistema nervoso central, enquanto os CB2, estão conectados ao sistema imunológico, diferindo do modo de ação do CBD que parece ter pouquíssima atividade em relação a esses receptores. Logo, o canabidiol apresenta características neuroprotetoras e ação anticonvulsivante, diferente do THC (SANTOS, AMOBIO BARROS; SCHERF, JACKELYNE ROBERTA; MENDES, RAFAEL DE CARVALHO, 2019).

Pesquisas recentes apontam que o canabidiol gera menor incidência de convulsões e maior conforto para pacientes epiléticos, uma vez que possibilita um sono mais prolongado e eficaz (SANTOS, AMOBIO BARROS; SCHERF, JACKELYNE ROBERTA; MENDES, RAFAEL DE CARVALHO, 2019). Além disso, o canabidiol não é considerado um derivado psicoativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e ansiolíticas (GERMANU, 2006 citado por SILVA, SUELLEN AMARO; SARAIVA, ANDRE LUIS LOPES, 2019).

De acordo com Pedrazzi et al. (2014) o uso do CBD pode não promover efeitos adversos significativos e, além disso, possui habilidade de antagonizar efeitos psicoativos do $\Delta 9$ -THC. Em relação ao seu mecanismo de ação, este ainda não foi claramente compreendido. Embora o mecanismo de ação do CBD não esteja completamente esclarecido, é provável que ele interaja com receptores específicos, tal como o $\Delta 9$ -THC. Além disso, especula-se o canabidiol tem baixa afinidade com os receptores CB1 e CB2, agindo como antagonista ou agonista inverso desses receptores e, especificamente em relação ao CB1, o canabidiol age inibindo as transmissões sinápticas, bloqueando os canais de cálcio e assim, inibindo as crises convulsivas. (KRUSE et al., 2015 citado por BASILIO; FERREIRA, 2019).

Os primeiros estudos acerca dos efeitos anticonvulsivantes do CBD foram realizados pelo Centro Brasileiro de informações sobre drogas psicotrópicas, na escola paulista de medicina a partir de 1975, conduzidos pelo professor Elisaldo Carlini (CARLINI; MECHOULAM; LANDER, 1975, citado por MATOS et al., 2017). Os benefícios do canabidiol contra convulsões foram observados primeiramente em ratos e, mais tarde, em pacientes. No estudo clínico principal, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD, dos quais quatro indivíduos apresentaram-se livres de convulsões, três manifestaram uma melhora parcial e apenas um não apresentou resposta ao tratamento. Em contraste, somente um dos pacientes que recebeu placebo obteve melhora clínica. (CUNHA et al., 1980, citado por MATOS et al., 2017).

Em 2013, foi notificado o primeiro caso de paciente a tratar epilepsia com medicamento a base de canabidiol no Brasil. A paciente de 5 anos sofria um tipo sério de epilepsia e chegava a ter 80 crises convulsivas semanais. Na época, os medicamentos à base de CBD eram proibidos e os pais da criança precisaram entrar na justiça para adquirirem autorização. Obtendo sucesso, foi relatado que a paciente teve melhora significativa, já que ela passou de 80 crises semanais para nenhuma e assim, sua qualidade de vida cresceu enormemente (BASILIO; FERREIRA, 2019).

4. CONCLUSÃO

Segundo o estudo realizado, o canabidiol mostrou ser uma substância capaz de reduzir a frequência de convulsões em um paciente epilético que não responde ao tratamento convencional. Ainda assim, é importante atentar-se aos seus efeitos adversos quando combinado com THC, uma vez que esta é a substância que está relacionada com efeitos psicoativos e transtornos psiquiátricos. Além disso, é necessário que sejam produzidas mais pesquisas acerca do mecanismo de ação do CBD para que seus benefícios possam ser explorados em plena totalidade. Por fim, seria interessante que estudos clinicamente comprovados, envolvendo um elevado número de pacientes, sejam realizados em prol da análise minuciosa das propriedades farmacológicas do canabidiol, para que o processo de aprovação para o uso medicinal do canabinóide como fármaco de escolha no tratamento de epilepsias de difícil controle seja realizado de forma predominante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASILIO, Pamela Valera; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. A importância do uso de canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**, v.3, n.2, p.86-96, 2019.
- DA SILVA, Suellen Amaro; SARAIVA, André Luis Lopes. Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil. **Revista Uningá**, v. 56, n. 1, p. 1-16, 2019.
- DE CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.
- ESCUDEIRO, Gabriel Pereira et al. Implementing an epilepsy surgery center. Initial experience at a university hospital in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 75, n. 10, p. 722-726, 2017.
- FISHER, Robert S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.
- GOMES, Marleide da Mota. Aspectos epidemiológicos das comorbidades psiquiátricas em epilepsia. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, n. 4, p. 162-170, 2008.
- GOMES, M. M. History of epilepsy: a epistemologic point of view. **J Epilepsy ClinNeurophysiol**, v. 12, n. 3, p. 161-7, 2006.
- GONTIJO, Érika Cardoso et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.
- LEWEKE, F. Markus; KOETHE, Dagmar. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. **Addiction biology**, v. 13, n. 2, p. 264-275, 2008.
- MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.
- PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 47, n. 2, p. 112-119, 2014.
- SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Jackelyne Roberta; DE CARVALHO MENDES, Rafael. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019.
- SEIBEL, Dionei Ricardo; LIMBERGER, Jane Beatriz. Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epilêpticas resistentes a terapia convencional. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 18, n. 2, p. 363-380, 2017.
- SILVA, Ana Sofia; DEUS, Alberto Afonso de. Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: Estudo comparativo. **Análise Psicológica**, v. 23, n. 2, p. 151-172, 2005.
- SILVA, Genilson Oliveira. Aspectos terapêuticos e toxicológicos no sistema endocanabinóide em portadores de epilepsia. **União Metropolitana de Educação e Cultura**, p.1-33, 2017.
- World Health Organization. Epilepsy. Goiânia: **WHO**, 2019 [acesso em 01 jun 2020]. Disponível em <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>
- ZUARDI, Antonio Waldo. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008.