

EFEITOS DE UMA MICRODOSE (300µg/dia) DE THC PARA TRATAMENTO DE SINDROME ESPÁSTICA PÓS TRAUMATISMO CRANIOENCEFALICO: UM ESTUDO DE CASO

DE MORAIS CURY, Rafael¹
GOMES DA SILVA, Elton²
PINTO DO NASCIMENTO, Francisney³

RESUMO

As espécies do gênero *Cannabis* estão entre as plantas mais antigas. Já em meados do século XIX havia estudos das propriedades medicinais já praticadas, mas o clímax das pesquisas inicia na segunda metade do século XX. Na década de 90 são descobertos os receptores CB1 e CB2 e com isso o sistema endocanabinoide, identificando-se os potenciais terapêuticos desta planta. A paciente deste estudo é do sexo feminino, possui 27 anos, sofreu um traumatismo cranioencefálico grave (TCE) há 10 anos. Possui espasticidade generalizada no lado direito, apresentando entre 40 e 50 crises de espasmo por dia, bem como déficit cognitivo, aumento de tônus e rigidez. Assim, nosso objetivo foi avaliar os efeitos terapêuticos de um extrato de *Cannabis* sobre essa condição clínica. As avaliações clínicas foram realizadas nos dias 0, 7, 14, 45, 75, 105, 135 e 165 após início do tratamento. As crises de espasmos foram avaliadas durante 15 dias antes do tratamento e 15 dias após o início do tratamento. A dose inicial recebida pela paciente foi de cerca de 170 µg de tetrahydrocannabinol (THC) e 28 µg de canabidiol (CBD), caindo para 52 µg de THC e 7 µg de CBD ao final do tratamento. O tratamento reduziu o número de espasmos, tônus muscular, hiperreflexia e rigidez. Além disso, este tratamento melhorou sua cognição, memória de curto prazo, fala, senso de humor, sono e qualidade de vida globalmente. Este estudo mostra pela primeira vez que uma dose muito baixa de THC / CBD, na ordem de microgramas, apresentou efeito terapêutico em humanos. Além disso, a proporção 6:1 entre THC e CBD deste tratamento é um dado novo e interessante para apoiar novas pesquisas, incluindo canabinóides e síndrome espástica.

Palavras-chaves: THC, espasticidade, TCE, CBD.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome espástica (espasticidade) é definida como um conjunto de hiperatividade muscular involuntária, que consiste em espasticidade *sensu strictu*, rigidez, distonia ou espasmo ou uma mistura destes sendo uma das principais sequelas de um TCE grave. Opções farmacológicas e cirúrgicas para tratar a espasticidade estão disponíveis, mas não há consenso entre os especialistas sobre

¹Estudante do Curso de Medicina - ILACVN – UNILA; bolsista (IC-UNILA). E-mail: rafael.cury@aluno.unila.edu.br;

²Docente do Curso de Medicina, - UNILA. E-mail: elton.silva@unila.edu.br;

³Docente do Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza – UNILA. Orientador de bolsista (IC-UNILA). E-mail: francisney.nascminento@unila.edu.br.

qual é a melhor opção. Atualmente tem-se disponível no mercado o Sativex um composto feito da planta *Cannabis*, que contém THC e CBD em uma proporção de 1: 1, usado para espasticidade em esclerose múltipla.

A paciente deste estudo possui espasticidade generalizada, porém mais pronunciado no lado direito, apresentando entre 40 e 50 crises de espasmo por dia, bem como déficit de cognitivo, aumento de tônus e rigidez. Nosso objetivo foi avaliar os efeitos terapêuticos de um extrato de *Cannabis* sobre essa condição clínica. O tratamento reduziu o número de espasmos, tônus muscular, hiperreflexia e rigidez. Além disso, este tratamento melhorou sua cognição, memória de curto prazo, fala, senso de humor, sono e qualidade de vida globalmente.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As pesquisas desenvolvidas a partir da descoberta dos receptores CB1 e CB2 tem como base a concepção do sistema endocanabionide, já colocado como um mecanismo de neuromodulação e imunomodulação importante em muitas condições fisiológicas e patológicas, tornando-o hoje um importante sistema a ser estudado.

Este sistema é composto basicamente de canabinoides endógenos, os endocanabinoides, e seus receptores, CB 1 e CB2. Os receptores CB1 são principalmente encontrados no SNC (hipocampo, regiões corticais, estriado ventral, núcleo acumbens, amígdala, hipotálamo, entre outros). Os receptores CB2 são encontrados principalmente nas células do sistema imune, envolvidos em varias etapas da defesa do organismo (adesão, rolamento, diapedese, liberação dos mediadores, entre outros).

Ambos, CB1 e CB2, são receptores acoplados a proteína G, de caráter inibitório, e o modelo de funcionamento baseia-se na descrição do sistema em fenda sináptica. Os endocanabinoides, AEA e 2-AG, são produzidos de acordo com a demanda a partir dos fosfolipídeos de membrana, da membrana pós-sináptica, pelas enzimas fosfolipases D e C, respectivamente, estimuladas pelo influxo de Ca^{2+} da estimulação pré-sináptica. Desse modo, os endocanabinoides são liberados na fenda sináptica e atuam nos receptores (CB1 esta na membrana pré-sináptica), inibindo a liberação dos neurotransmissores, principalmente glutamato e gaba, através da cascata de ativação pela proteína G da *adenil ciclase* que inibe os canais de Ca^{2+} voltagem dependente e de canais GIRK de K^+ , atuando também na diminuição da expressão gênica de neurotransmissores. Assim, este sistema possui

um funcionamento retrógrado de atuação com caráter inibitório da liberação de neurotransmissores, além da imunomodulação e outras regiões, como trato gastrointestinal, ainda estudos.

Talvez um dos resultados mais recentemente contundentes seja a eficácia do uso de canabinoides na melhoria da espasticidade de diferentes etiologias. Recentes estudos e revisões vêm confirmando uma alta eficácia do *spray* de absorção oral, Sativex, uma mistura de um para um de THC e canabidiol, na diminuição dos espasmos, hipertonia e hiperreflexia característicos da espasticidade em esclerose múltipla, traumatismos raquimedulares e cranioencefálicos, doenças vasculares encefálicas, entre outras, além de melhorias na qualidade geral de vida, com diminuição de dores, estímulo do apetite, que se soma à boa tolerância e aos baixos efeitos adversos, que em geral, são sonolência e ansiedade; ficando, geralmente, apenas uma necessidade inicial de titulação da dosagem específica ao paciente como um bom regulador destes efeitos adversos.

3 METODOLOGIA

O número de crises espasmos foi avaliado por 15 dias antes do tratamento (-15 a 0 dia) e 15 dias após o início do tratamento (0 a 15 dias). Os espasmos foram classificados por intensidade (leve e grave) e contados diariamente pelo cuidador.

Os dados foram coletados por meio de avaliações clínicas realizadas um dia antes do início do tratamento (T 0) e nos dias 7, 14, 45, 75, 105, 135 e 165 após o tratamento (T1, T2, T3, T4, T5, T6 e T7, respectivamente). Para as avaliações clínicas os instrumentos para obtenção dos dados foram o exame físico neurológico para avaliação da espasticidade, escala de espasmos de Pen e de AshWorth modificada para tónus.

Para avaliação de dor, utilizou-se a escala de dor de 0 a 10 e o local mais acometido, seguindo como descrito na literatura de semiologia médica. Já a avaliação da ansiedade e depressão foi utilizado o questionário já traduzido e validado no Brasil, denominado como Escala Hospitalar de ansiedade e depressão (EHAD). Além desses, registros de anotações e observações gerais das consultas e depoimentos da mãe, foram registrados.

Para a quantificação de canabinóides no extrato foi realizada pelo método padrão usando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com um detector UV-VIS de díodo (DAD).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Referente à espasticidade o tratamento reduziu tônus muscular, hiperreflexia e rigidez, além de reduzir significativamente o número de espasmos. Outros efeitos foram evidenciados quanto à sua cognição, memória de curto prazo, fala, senso de humor, sono e qualidade de vida globalmente, que tiveram uma melhora significativa.

Não houve o surgimento de efeitos colaterais ou adversos.

5 CONCLUSÕES

Em conclusão, este estudo mostra que uma microse de THC / CBD em uma proporção de 6: 1 pode ser um potencial tratamento para síndrome espástica induzida por TCE. Além disso, esta microse do THC / CBD não induz efeitos colaterais significativos.

6 PRINCIPAIS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *Journal of Neurology*. 2018; 265(4):856-862.

KEATING, G. M. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex[®]): A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity. *Drugs*. published online: 77, p 563-574. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0720-6>. Springer International Publishing. 2017.

MECHOULAM, R.; HANUŠ, L. O.; PERTWEE, R.; HOWLETT, A. C. Perspectives. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*. AOP. published online. doi:10.1038/nrn3811. 15 October 2014.

OLIVEIRA, L. J. N. DE C. Sistema endocanabinoide e neuroproteção no sistema nervoso central. Trabalho final do 6º ano medico com vista a atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do mestrado integrado em medicina. Faculdade de medicina da universidade de coimbra, 2009.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, M.; FLOWER, R. I.; HENDERSON, G. Rang & Dale's Farmacologia, 7 ed. seção 2, cap 18. Published by Elsevier Inc. 2012.

7 AGRADECIMENTOS

RMC agradece à Universidade da Integração Latino Americana pelo financiamento da sua bolsa para iniciação científica. Os autores agradecem a paciente e sua cuidadora pela participação no estudo.