

A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da Epilepsia: uma revisão sistemática

The therapeutic efficacy of Cannabis in the treatment of Epilepsy: a systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n7-324

Recebimento dos originais: 07/06/2021
Aceitação para publicação: 13/07/2021

Walterley de Souza Paiva Júnior

Acadêmico do Oitavo Período de Medicina

Endereço: Residencial São Francisco, Rua 3, 109, Qd 60, Lote 21. Centro, Apt 22.
Mineiros - Goiás

Instituição: Faculdade Morgana Potrich
E-mail: walterleyj@gmail.com

Márcio Ribeiro Farias

Acadêmico de medicina no oitavo período

Endereço: Bairro Jardim Goiás 2, Avenida 5, Residencial Por do Sol, Mineiros - Goiás
Instituição: Faculdade Morgana Potrich
E-mail: marcio77ribeiro@gmail.com

RESUMO

Com o descobrimento dos mecanismos farmacodinâmicos das substâncias canabinoides, o interesse pelos seus benefícios clínicos se intensificou. Os efeitos terapêuticos da planta são apontados por culturas orientais milenares e existem relatos de sua utilização para condições neurológicas, como a Epilepsia. Outrossim, estudos revelam que os agonistas do sistema endocanabinoide agem por um mecanismo distinto dos anticonvulsivantes tradicionais, através de diferentes alvos moleculares. É importante ressaltar que há barreiras que dificultam a inserção da Cannabis como alternativa terapêutica, visto que há certa carência em estudos que estabeleçam posologias precisas e o seu grau de interações medicamentosas. Essa revisão teve como intuito entender a aplicação farmacológica dos derivados canabinoides nas síndromes epiléticas refratárias e demonstrar sua potencialidade clínica. Aplicou-se uma metodologia de busca bibliográfica nos bancos de dados Scielo, PubMed e CAPES, incluindo artigos entre 2017 e 2020, todos em inglês. Desse modo, conclui-se que a totalidade dos estudos demonstram a efetividade da Cannabis na redução da frequência das crises epiléticas em adultos e crianças. Entretanto, é necessária a realização de mais estudos para determinação de posologias mais precisas a fim de disseminar sua aplicabilidade no contexto médico.

Palavras-Chaves: Cannabinoides, Endocannabinoides, Efetividade Farmacológica, Epilepsia Refratária

ABSTRACT

With the discovery of the pharmacodynamic mechanisms of cannabinoid substances, interest in its clinical benefits has intensified. The plant's therapeutic effects are pointed out by ancient oriental cultures and there are reports of its use for neurological conditions,

such as Epilepsy. Furthermore, studies reveal that agonists of the endocannabinoid system act through a retrograde neuronal communication mechanism, acting as atypical neurotransmitters. It is important to emphasize that there are barriers that hinder the inclusion of Cannabis as a therapeutic alternative, as there is a lack of studies that establish precise dosages and the degree of drug interactions. This review aimed to understand the pharmacological application of cannabinoid derivatives in refractory epileptic syndromes and demonstrate their clinical potential. A bibliographic search methodology was applied to the Scielo, PubMed and CAPES databases, including articles between 2017 and 2020, all in English. Thus, it is concluded that all studies demonstrate the effectiveness of cannabis in reducing the frequency of epileptic seizures in adults and children. However, further studies are needed to determine more accurate dosages in order to disseminate its applicability in the medical context.

Keywords: Cannabinoids, Endocannabinoids, Pharmacological Effectiveness, Refractory Epilepsy

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO HISTÓRICO

A primeira alusão ao uso da cannabis como terapêutica a epilepsia ocorreu na Babilônia entre 718 e 612 aC. As traduções de comprimidos cuneiformes são relatos presentes no Museu Britânico, que evidenciam a eficácia dos derivados canabinoides no tratamento das crises convulsivas, sobretudo noturnas (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

Porém, o grande símbolo da sua aplicação foi descrito pelo Dr. William Brook O'Shaughnessy em 1840 no tratado "Sobre as preparações do cânhamo indiano, ou Gunjah", em que descreve com propriedade o uso bem sucedido de extrato de Cannabis para tratamento de espasmos infantis em um recém-nascido (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

Esse relato gerou grande impacto no mundo, refletindo na América nos anos seguintes, fato consumado com inclusão da cannabis no Dispensatório dos Estados Unidos da América como um pilar no tratamento médico de diversas patologias, inclusive da epilepsia (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

A epilepsia é uma doença neurológica definida por episódios espontâneos breves ou prolongados de atividade neuronal exagerada devido a uma condição de hiperexcitabilidade e hipersincronia neuronal (REIS *et al.*, 2019).

Hoje, há no mercado cerca de 25 medicamentos anticonvulsivantes utilizados para o controle de crises epiléticas. No entanto, cerca de 30% dos pacientes não possuem

resposta proveitosa ao tratamento convencional, sobretudo crianças, parcela da sociedade que representa grande parte dos acometidos por essa doença. (ESPINOSA-JOVEL, 2020).

Os índices de epilepsia infantil são quase duas vezes maior no mundo em desenvolvimento, se comparado aos países desenvolvidos, em razão do acesso inferior a cuidados pré-natais adequados, taxas mais altas de infecções e de traumas que afetam o sistema nervoso central (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

Crianças com diagnóstico de epilepsia têm taxas consideravelmente mais altas de transtornos mentais e comorbidades de desenvolvimento associadas, incluindo depressão, ansiedade, dificuldade de aprendizagem, atraso no desenvolvimento e autismo (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

Epilepsia Refratária é o termo designado para terapêutica inadequada, independentemente da idade do doente, situação que representa uma condição crônica e grave que necessita de abordagem clínica multidisciplinar e abrangente (ESPINOSA-JOVEL, 2020).

Em virtude disso, há uma exigência no campo científico para o desenvolvimento de novas terapias que sejam eficientes no tratamento de casos refratários e que tenham perfil de segurança mais promissor (REIS *et al.*, 2019).

Nesse cenário, surgem como uma opção de abordagem terapêutica os derivados canabinoides, grupo de substâncias que apresentam mecanismos de ação distintos dos fármacos anticonvulsivantes convencionais e parecem ter menos efeitos colaterais (REIS *et al.*, 2019).

1.2 RELAÇÃO ENTRE SISTEMA ENDOCANABINOIDE, NEUROINFLAMAÇÃO E EPILEPSIA

As células da glia são as principais responsáveis por mediar o processo de neuroinflamação, que tem caráter fisiológico e é acionado quando ocorrem lesões no cérebro ou insultos a ele. Estudos recentes indicam ligações curiosas entre epilepsia e neuroinflamação, estabelecendo este fenômeno como o mecanismo principal do processo fisiopatológico das crises epiléticas (CHEUNG *et al.*, 2019).

Parece existir uma reação exacerbada do processo inflamatório neuronal e incapacidade de diminuir os seus efeitos em cérebros alterados, em comparação a cérebros saudáveis. O sistema endocanabinoide (SEC) é responsável por boa parte dos

receptores e ligantes envolvidos na sinalização desse complexo processo de resposta celular (CHEUNG *et al.*, 2019).

O SEC possui extrema importância na regulação das vias cerebrais. Ele é constituído por dois receptores endógenos principais, receptores canabinoides dos tipo 1 (CB1) e 2 (CB2), agonistas endocanabinoides (2-araquidonoilglicerol e N-araquidonoil etanolamina [anandamida]) além das enzimas responsáveis pela sua síntese e decomposição (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

A ativação do receptor CB1, acoplado à proteína G, no espaço terminal do axônio pré-sináptico, ocasiona uma hiperpolarização transitória por meio da supressão de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, suprimindo a liberação de alguns neurotransmissores. No curso da crise epiléptica, há excesso da atividade excitatória, mediada principalmente pelo glutamato. O CB1 atuaria neste processo através de um feedback negativo, diminuindo a excitabilidade neuronal (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020).

Dentre a variedade de princípios ativos presentes na planta do gênero *Cannabis*, duas substâncias se destacam em pesquisas científicas. São elas o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). O último apresenta maior eficácia e segurança para tratamento de crises convulsivas, além de possuir um menor número de reações psicotrópicas adversas (ZAHEER *et al.*, 2018).

Uma diversidade de estudos demonstrou que tanto o CBD quanto o THC possuem propriedades antiepilépticas por interagirem com os receptores endocanabinoides, todavia, o mecanismo de ação desse processo foi elucidado parcialmente. O efeito do THC ocorre principalmente pela ativação direta sobre o receptor CB1 (GASTON; SZAFARSKI, 2018).

O CBD apresenta pouca afinidade pelos receptores canabinoides endógenos e sua ação ocorre através de diferentes alvos moleculares. Um deles seria através do receptor vaniloide de potencial transitório 1 (TRVP1). Este receptor está envolvido na modulação das convulsões, visto que sua ativação aumenta a liberação de glutamato e o influxo de cálcio neuronal (SILVESTRO *et al.*, 2019).

Estudos mostram que o CBD teria uma ação agonista indireta no receptor TRVP1, determinando sua dessensibilização e favorecendo a normalização do influxo de cálcio (SILVESTRO *et al.*, 2019).

Outro mecanismo de ação proposto para o CBD é a sua capacidade de interromper a hidrólise e a captação da Anandamida. Esta ação promove o aumento da

biodisponibilidade deste canabinoide endógeno, favorecendo sua atuação nos receptores CB1 e CB2 (GASTON; SZAFLARSKI, 2018).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo vigente se trata de uma revisão sistemática sobre a efetividade da planta do gênero *Cannabis* em pacientes portadores de Epilepsia, através de parâmetros sistematizados e avaliação minuciosa das informações. Analisaram-se 14 artigos, contudo, 6 foram excluídos da seleção, por apresentarem conteúdo desatualizado e que fugia da temática proposta. Destarte, os 8 artigos selecionados possuem como critérios de inclusão: artigos alinhados à temática proposta com dados precisos e abrangentes sobre o grau de segurança no tratamento clínico das crises convulsivas. A busca restringiu-se a artigos em inglês, publicados de 2017 a 2020. As informações foram obtidas através dos seguintes bancos de dados: Scielo e Pubmed. Foram empregados como descritores para a produção desse artigo: Cannabinoides, Endocannabinoides, Efetividade Farmacológica, Epilepsia Refratária.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mechoulam e Carlini (apud HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020) foram os primeiros a conduzir um estudo clínico duplo-cego controlado por placebo no ano de 1978. Nesse estudo 9 pacientes foram incluídos, em que 4 foram destinados de forma aleatória ao grupo que recebeu o CBD e 5 para o grupo placebo.

A posologia usada no estudo foi de 200mg por dia durante 6 meses. Do grupo tratado, 2 pacientes não apresentaram crises durante o período de tratamento, tendo o terceiro melhora parcial e o quarto não apresentou melhora significativa. (HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020; ZAHEER *et al.*, 2018)

Nesse estudo preliminar houve pouca eficácia em relação ao todo, ainda assim, sua realização serviu como força motriz para que as pesquisas futuras fossem elaboradas abrangendo um público maior

Outro ensaio clínico avaliou a eficácia do Epidolex, CBD de grau farmacêutico, em crianças portadoras da síndrome de Lennox-Gastaut. Este estudo duplo-cego controlado por placebo teve 76 pacientes designados ao tratamento com CBD e 76 ao grupo placebo.

Nos indivíduos tratados com 20mg de CBD/kg, diariamente, houve uma redução percentual das crises de 41,9% contra 17,2% observada no grupo placebo. Nesta pesquisa,

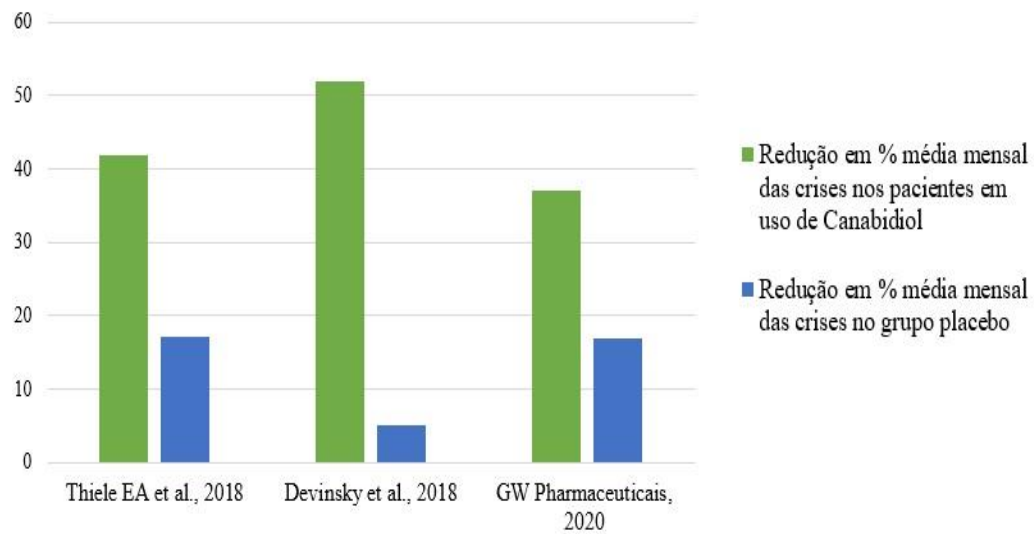
houve um grande número de pacientes referindo reações adversas como sonolência, fadiga, diarreia, vômitos e diminuição do apetite. Esta situação pode ter sido secundária ao período curto da fase de titulação no começo dos estudos.

Nessa pesquisa foi possível avaliar com maior precisão a atuação benéfica do Cannabidiol em síndromes epiléticas específicas com a diminuição da frequência das crises epiléticas

Já nesse recente estudo randomizado duplo cego, realizado em 2017 por Devinsky *et al.* (apud STOCKINGS *et al.*, 2018), com 120 crianças e adolescentes com Síndrome de Dravet, epilepsia resistente a terapia convencional, que fizeram uso do CBD oral Epidiolex 20mg/kg/dia por 14 semanas como tratamento adjuvante, os resultados obtidos demonstraram diminuição na frequência das crises e mudança na qualidade de vida. Vinte e seis pacientes em uso de CBD oral (43% da amostra) obtiveram redução de mais de 50% das convulsões. Quanto ao grupo placebo, os desfechos também foram motivadores, uma vez que 20 dos cuidadores desses pacientes julgaram melhora na condição geral dos seus filhos. Essa repercussão na qualidade de vida desses pacientes foi relatada também em outros estudos, como no realizado com crianças portadoras da síndrome de Lennox-Gastaut.

Alguns efeitos adversos também foram descritos, sendo os mais frequentes: sonolência (36%), diarreia (31%) e apetite diminuído (26%). Ainda assim, 3 pacientes em uso de Epidiolex alcançaram liberdade total de convulsões durante o período de teste. Outro estudo executado durante os últimos cinco anos com 225 pacientes, randomizado duplo cego pela GW Farmaceuticais (apud HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD, 2020), com adolescentes de idade média de 16 anos, resistentes aos anticonvulsivantes, também obteve ótimos resultados. Os pacientes fizeram uso do CBD oral 10mg/kg/dia por 14 semanas, sendo bastante perceptível em uma grande parcela desse grupo redução na quantidade média das crises convulsivas mensais de 37% que possibilitou mudanças positivas no ambiente escolar devido á uma melhor atividade cognitiva, nos hábitos alimentares e convívio familiar.

Dessa maneira, impulsionando a ideia de que o Cannabidiol possui, sim, efeito anticonvulsivante, despertando ainda mais o interesse para que novas pesquisas sejam realizadas e haja um resultado mais fidedigno.



4 CONCLUSÃO

Os estudos elegidos constataam um avanço clínico palpável e promissor na redução das crises epiléticas em pacientes com epilepsia do tipo refratária. Dessa maneira, impulsionando a ideia de que o Cannabidiol possui sim um amplo efeito anticonvulsivante.

Contudo, os ensaios clínicos até o presente momento necessitam de mais dados, com intuito de maximizar os benefícios que a planta demonstra e atenuar possíveis reações indesejadas. Diante disso, é indispensável incentivar mais pesquisas científicas, especialmente no Brasil, a fim de reduzir os estigmas e estereótipos negativos presentes na sociedade vigente ao uso da planta, objetivando a determinação das posologias precisas e o grau das interações medicamentosas que possam afetar sua aplicabilidade no cenário médico.

REFERÊNCIAS

ARZIMANOGLU, Alexis *et al.* Epilepsia e canabidiol: um guia para o tratamento. **Epileptic Disord**, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 1-14, 17 fev. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1684/epd.2020.1141>. Acesso em: 01 jun. 2021. DOI: 10.1684/epd.2020.1141

CHEUNG, Keith A. Kwan *et al.* A interação entre o sistema endocanabinoide, epilepsia e canabinoides. **Jornal Internacional de Ciências Moleculares**. v. 20, n. 6079, p. 1-21, 2 dez. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/6079>. Acesso em: 01 jun. 2021. DOI:10.3390/ijms20236079

ESPINOSA-JOVEL, C. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. **Neurología**, [S.l.], p. 1-7, abr. 2020.

GASTON, Tyler E; SZAFILASRKI, Jerzy P. Cannabis para o tratamento da epilepsia: uma atualização. **Relatórios Atuais de Neurologia e Neurociências**, [S.l.], v. 18, n. 73, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11910-018-0882-y>. Acesso em: 01 jun. 2021. DOI:10.1007/s11910-018-0882-y

HUNTSMAN, Richard J; TANG-WAI, Richard; SHACKELFORD, Alan E. Cannabis para epilepsia pediátrica. **J Clin Neurophysiol**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 1-7, jan. 2020. Disponível em: <https://read.qxmd.com/read/31895184/cannabis-for-pediatric-epilepsy>. Acesso em: 01 jun. 2021. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000641

MEDEIROS, Franciele Castilhos *et al.* Uso medicinal da Cannabis sativa como (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 41510-23, jun. 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-623

REIS, Renandro de Carvalho *et al.* Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, [S.l.], v. 102, n. 106635, p. 1-8, 12 nov. 2019. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(19\)30862-5/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(19)30862-5/fulltext). Acesso em: 01 jun. 2021. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106635.

SILVESTRO, Serena *et al.* Use of cannabidion in the treatment of epilepsy efficacy and security in Clinical Trials. **Molecules**, [S.l.], v. 24, n. 8, p. 1-25, 12 abr. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1459/htm>. Acesso em: 01 jun. 2021. DOI:10.3390/molecules24081459

STOCKINGS, Emily *et al.* Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, [S.l.], v. 89, n. 7, p. 741-753, 6 mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511052/>. Acesso em: 01 jun. 2021. DOI:10.1136/jnnp-2017-317168

ZAHEER, Sidra *et al.* Epilpesia e Cannabis: uma revisão da literatura. **Cureus**, [S.l.], v. 10, n. 9, p. 1-7, 10 set. 2018. DOI:10.7759/cureus.3278