

USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE

CANNABIDIOL USE IN THE TREATMENT OF INTRACTABLE EPILEPSY

CLAYTON AUGUSTO ASSUNÇÃO^{1*}, LUIS EDUARDO RIBEIRO COELHO², ROGÉRIO SAINT-CLAIR PIMENTEL MAFRA³

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas – FAMINAS, *campus* Belo Horizonte; 2. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas – FAMINAS, *campus* Belo Horizonte; 3. Médico cirurgião geral e urologista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia - SBU. Membro da American Urological Association – AUA. Membro da Confederación Americana de Urología - CAU. Mestre em medicina. Doutor em medicina. Assistente adjunto do serviço de urologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Preceptor da residência médica em urologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. Professor Titular da Faculdade de Medicina – FAMINAS BH. Pesquisador do CNPq.

* Rua Salinas 1281 AP 101 Santa Tereza Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31015115. claytons_st@hotmail.com

Recebido em 16/11/2016. Aceito para publicação em 20/12/2016

RESUMO

INTRODUÇÃO: Crise epiléptica (CE) é a expressão clínica de descarga anormal, excessiva, sincrônica, de neurônios que se situam basicamente no córtex cerebral. O tratamento é o controle total das crises com o menor número de efeitos colaterais possíveis. Crises refratárias ou de difícil controle, são aquelas nas quais não se consegue o controle efetivo usando drogas antiépiléticas (DAE). O canabidiol (CBD) tem a propriedade de inibir essa descarga anormal e assim controlar as crises. **OBJETIVO:** O presente artigo tem como intuito rever as atuais evidências para o uso e comercialização do CBD para o tratamento de crises convulsivas refratárias. **MÉTODOS:** Revisão bibliográfica referente a pesquisas envolvendo o uso de derivados da maconha e o controle de crises refratárias. Foram selecionados 10 artigos nas principais bases de dados disponíveis. **RESULTADOS:** Foi verificada relação positiva entre o uso de canabidiol e o controle das crises convulsivas. O controle desse quadro leva a uma melhora da qualidade de vida do paciente e de seus familiares. **CONCLUSÕES:** A presente revisão confirma o efeito benéfico do CBD para controle de crises e que a liberação de tais compostos vem sendo analisados por entidades médicas competentes.

PALAVRAS-CHAVE: *Cannabis sativa*, Canabidiol, Epilepsia, Crises Refratárias.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Epileptic crisis (EC) is the clinical expression of abnormal discharge, excessive, synchronic, neurons that are located primarily in the cerebral cortex. The treatment is complete control seizures with the fewest possible side effects. Refractory seizures are those in which there is achieved effective control using antiepileptic drug. Cannabidiol has the property of inhibiting abnormal discharge and so that seizure control. **OBJECTIVE:** This article has the intention to review the current

evidence for the use and commercialization of the CBD for the treatment of refractory seizures. **METHODS:** A literature review relating to research involving the use of derivatives of marijuana and control of refractory crises. Were selected 10 articles in major databases available. **RESULTS:** Positive relationship was found between the use of cannabidiol and seizures. The control of this framework leads to an improvement of the patient's quality of life and their families. **CONCLUSIONS:** This review confirms the beneficial effect of CBD for seizure control and that the release of such compounds has been analyzed by competent medical authorities.

KEYWORDS: *Cannabis sativa*, Cannabidiol, Epilepsy, Crises Refractory.

1. INTRODUÇÃO

Doença Devido aos seus efeitos analgésicos, antieméticos e tranquilizantes, a erva *Cannabis Sativa* tem sido utilizada com propósitos medicinais por séculos¹. O principal componente encontrado na cannabis é o Δ^9 tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) este possui efeito psicoativo, o que faz a planta entrar para lista de substâncias proibidas no Brasil pela ANVISA. Hoje em dia, sabe-se que a *Cannabis Sativa* contém mais de 60 substâncias, tais como canabidiol, canabinol e canabicromeno, denominados fitocanabinoides¹. O canabidiol (CBD), não tem propriedades psicoativas⁷. Cannabis foi utilizada medicinalmente por milênios e foi usada no tratamento de epilepsia tão cedo como 1800 A.C na Suméria². Em recentes estudos, a relação entre o uso do canabidiol e o tratamento/control de crises epilépticas refratárias tem sido positivo

Crise epiléptica (CE) é a expressão clínica de des-

carga anormal, excessiva, sincrônica, de neurônios que se situam basicamente no córtex cerebral. Esta atividade paroxística é intermitente e geralmente autolimitada, durando de segundos a poucos minutos, quando prolongada ou recorrente é caracterizada como estado epiléptico (EP). Aproximadamente 10% da população tem possibilidade de ser acometida por CE em algum momento de suas vidas. Desses, metade ocorrerá durante a infância e a adolescência³. A presença de duas ou mais crises convulsivas em um intervalo de tempo superior a 24 horas, é definido como crise epiléptica.

A palavra epilepsia designa a existência de um distúrbio neurológico associado a crises recorrentes. Crises epiléticas são eventos clínicos fundamentados em alterações crônicas do equilíbrio excitatório/inibitório do córtex cerebral, e nas propriedades de comunicação intracelular e propagação de potenciais elétricos nas redes neuronais¹³.

Causas reversíveis devem ser excluídas como hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos e causas anatômicas. O diagnóstico é eminentemente clínico. O principal exame neurológico utilizado é o eletroencefalograma (EEG), que pode ser útil para confirmar a presença de atividade elétrica anormal e para a classificação do tipo de crise e síndrome epilética⁴.

Atualmente o maior problema para a comercialização dos derivados da cannabis é de ordem jurídica, religiosa e cultural. O que dificulta as pesquisas nessa área. O presente artigo tem como intuito rever as atuais evidências para o uso e comercialização do CBD para o tratamento de crises convulsivas refratárias.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo de revisão foi desenvolvido através de levantamentos de dados a respeito do uso de canabidiol (CBD) no tratamento de epilepsia refrataria já disponíveis nas bases científicas online (SCIELO/PUBMED). Foram selecionados 11 artigos em português e inglês. As palavras chave utilizadas para a busca e seleção dos artigos foram *Cannabis sativa*, Canabidiol, Epilepsia, Crises Refratárias.

3. DESENVOLVIMENTO

A O sistema endocanabinoide, foi descoberto nos anos 90. Esse sistema é representado por dois receptores, os agonistas endógenos e o aparato bioquímico sendo designados também como CB1 e CB2 que possuem dois ligantes endocanabinoides (2-araquidonoilglicerol -2AG e anandamida). Tais receptores são acoplados a Proteína G, que ativa os canais de cálcio voltagem e melhora a condução dos canais de potássio em terminais pré-sinápticos². O receptor CB1 que é o que esta em maior concentração no organismo humano, é ativado

pelo 2AG e está envolvido com o controle retrogrado da transmissão sináptica. Anandamida também pode afetar a excitabilidade das redes neuronais, ativando o potencial de receptor transiente (TRP) dos canais de cátions. Como moduladores da excitabilidade neuronal, os endocanabinóides estão em equilíbrio para afetar a iniciação, propagação e interrupção das convulsões²⁻⁸.

Dentro do sistema nervoso central, o CB1 está primariamente localizado nos terminais nervosos pré-sinápticos e é responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB2, ao contrário, é o principal receptor canabinoide no sistema imune, mas também pode expressar-se nos neurônios¹.

Quando ativados, os receptores CB1 inibem a transmissão sináptica através da ação nos canais de cálcio e de potássio dependentes de voltagem, que são conhecidos por modular a atividade epileptiforme. Estudos têm demonstrado que o CBD tem uma baixa afinidade para os receptores CB1, mas mesmo em baixas concentrações, o CBD pode diminuir a atividade da Proteína G. Receptores CB1 são expressos em muitas sinapses glutamatérgicas que têm sido implicados na modulação do limiar convulsivo. O CBD pode atuar através de receptores CB1 para inibir a liberação de glutamato que é um neurotransmissor excitatório. O receptor CB1 também parece regular as sinapses gabaérgicas. A modulação do cálcio intracelular também parece ter relação com o CBD. Os endocanabinoides são altamente lipofílicos permitindo o acesso intracelular e aos sítios de ligação, aumentando o cálcio, assim tendo funções neuroprotetoras⁵. Dessa maneira, o canabidiol tem ação de farmaco.

O objetivo principal do tratamento é o controle total das crises com o menor número de efeitos colaterais possíveis. Atualmente as drogas antiepilépticas (DAE) são direcionadas para tipos específicos de crises. As principais DAE disponíveis são: Acido valproico, clonazepam, fenitoina, fenobarbital, topiramato, gabapentina, carbamazepina entre outras. Medidas não farmacológicas também são empregadas como: controle do sono, dieta cetogênica, evitar ambientes com iluminação intensa etc.

Os pacientes com epilepsia refrataria, possuem elevada prevalência de uso de politerapia (97% dos pacientes utilizam dois ou mais DAE)⁴. As principais patologias que cursam com elevado número de crises ao dia são as síndrome de Síndrome de Rett e Síndrome de Dravet

Síndrome de Rett/ CKDL5

A síndrome de Rett (RTT) é uma condição geneticamente determinada decorrente de mutação no gene MECP2, localizado no cromossomo X, que afeta de forma quase exclusiva indivíduos do sexo feminino,

levando a um grave comprometimento cognitivo e motor⁶. Uma variante da Síndrome é devida a mutações no gene STK9 localizado no cromossomo Xp22 que da origem a proteína CKDL5. Na forma atípica, as pacientes apresentam quadro de epilepsia severa e em grande número que geralmente são refratárias ao tratamento convencional.

Síndrome de Dravet

Síndrome de Dravet é uma forma grave de epilepsia, genética, que se inicia na infância, normalmente antes de um ano de idade, e é caracterizada pela presença de diferentes tipos de convulsões, por vezes, desencadeadas por diferentes estímulos, tal como a febre. A partir da idade de dois anos, atrasos consideráveis no desenvolvimento e aprendizagem cognitiva, coordenação dos movimentos e comportamentos são observados

O primeiro estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, realizado por Cunha e colaboradores (1980) na Escola Paulista de Medicina, avaliou o efeito do cannabidiol em 15 indivíduos com diagnóstico de epilepsia focal temporal com generalização secundária. Durante 4 meses, 8 destes receberam 200 a 300 mg de cannabidiol e os outros receberam placebo. Quatro dos indivíduos que receberam cannabidiol ficaram livres de crises, 3 melhoraram e em 1 a substância não modificou as crises epiléticas. Os 7 indivíduos que receberam placebo ficaram com suas crises inalteradas.

Trabalho escrito por Orrin Devinsky e colaboradores incluindo 137 pacientes com epilepsia refrataria, mostrou-se que após 12 semanas de tratamento com o CBD, a frequência das crises, diminuiu 54% no total de pacientes e 63% nos pacientes com Síndrome de Dravet. Desse total, 9% ficaram completamente livres de crises e 16% dos pacientes com SD também.

Doses entre 200 e 300 mg por dia de cannabidiol foram administradas com segurança a um pequeno número de pacientes, em geral por curtos períodos de tempo. (Cochrane, 2014)

Segundo estudo presente na própria resolução do CFM 2014, mostra-se a eficiência do CBD. Um ensaio clínico aberto e prospectivo está em andamento desde 2013 em Nova York. Foi divulgada uma análise parcial, com 27 pacientes, que completaram pelo ao menos 12 semanas de tratamento. Os pacientes eram predominantemente crianças com idade média de 10,5 anos. Todos os pacientes permaneceram com as medicações habituais por cerca de 4 semanas, em média 2,7 medicações anti-epiléticas. Após esse período, passaram a receber o CBD (5 a 20 mg/kg/dia) durante pelo menos 12 semanas, em adição à medicação que já recebiam. A redução média da frequência de crises em relação à frequência das crises da linha de base foi de 44%. Uma redução de pelo me-

nos 70% de crises foi obtida em 41% de sujeitos e 15% de todos os pacientes ficaram livres de crises.

4. DISCUSSÃO

A organização internacional de epilepsia em 2005 propôs uma nova definição: a epilepsia é agora reconhecida como uma desordem cerebral não apenas caracterizada por uma predisposição a gerar crises, mas também alterações neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e consequências sociais. A perda de qualidade de vida nesses indivíduos e familiares é notável. Os pacientes e seus cuidadores apresentam alto grau de estresse, ansiedade e depressão. Por isso o controle das crises é tão importante tanto para o indivíduo como para a sua família.

Segundo estudo publicado em 2013 por Eugen Trinka e colaboradores, um coorte com 3334 pacientes, a causa mais comum de morte em pacientes com epilepsia são decorrentes de doenças não malignas do SNC, seguidas por doenças cardiovasculares. Além disso, causas externas como afogamentos e acidentes somam 9 % das causas de morte e 7% das mortes foram relacionadas ao status epilético.

A partir daí, vê-se a importância do controle das crises. Assim sendo, o uso medicinal da maconha vem sendo discutido de maneira ampla pela sociedade. No Brasil o Conselho Federal de Medicina, soltou a seguinte resolução:

A resolução do CFM Nº 2.113/2014 publicado no DOU no dia 16 de Dezembro de 2014 aprova o uso compassivo do cannabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais {...}

CONSIDERANDO que, na história da Medicina e da Farmácia, o uso empírico de extratos vegetais no tratamento de inúmeras doenças humanas evoluiu para o isolamento e a síntese de princípios ativos terapêuticos, e que estes, submetidos a ensaios clínicos cientificamente controlados, podem expressar o seu perfil de eficácia e tolerância;{....}

CONSIDERANDO que um reduzido número de estudos tem demonstrado ação terapêutica do cannabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, embora até o momento sem resultados conclusivos quanto à sua segurança e eficácia sustentada, o que exige a continuidade de estudos; {...}

Protocolo de utilização (Proposto pelo CRM)

- O CBD deverá ser utilizado em adição às medicações que o paciente vinha utilizando anteriormente.
- O tratamento com o CBD pode começar com doses de 2,5mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias.

