

CBD de espectro completo ou purificado: qual o melhor tratamento para epilepsia?

Full or purified spectrum CBD: which is the best treatment for epilepsy?

CBD espectro completo o purificado: ¿cuál es el mejor tratamiento para la epilepsia?

Pâmela Aparecida da Costa¹, Linério Ribeiro de Novais Júnior²,
Larissa Mendes da Silva³, Rafael Mariano de Bitencourt⁴

1.Farmacêutica, Mestranda em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL, Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0580-5284>

2.Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL, Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4682-8853>

3.Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4001-9956>

4.Doutor em Farmacologia, Professor da Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL, Laboratório de Neurociência Comportamental (LabNeC). Tubarão-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4694-3808>

Resumo

Introdução. O potencial terapêutico dos compostos presentes na *Cannabis sp* apresenta relevância clínica em diversas doenças neurológicas. O uso de canabidiol (CBD) é uma das opções no tratamento da epilepsia. O extrato com teor elevado de CBD possui resultados de redução da frequência, severidade e intensidade das convulsões, especialmente em crianças.

Objetivo. Por meio de uma revisão narrativa da literatura, buscou-se observar as diferenças entre os efeitos do extrato de *Cannabis sp* de espectro completo e do CBD isolado em pacientes com epilepsia. A revisão traz um apanhado sobre a farmacologia do sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico dos canabinoides na epilepsia. **Método.** Foram realizadas buscas em bancos de dados acadêmicos, como SCIELO, SCIENCE DIRECT, PUBMED, em que artigos publicados nos últimos 15 anos, em língua inglesa e portuguesa, foram considerados.

Resultados. Há poucos estudos clínicos e farmacológicos bem delineados a respeito do potencial terapêutico do óleo de espectro completo na epilepsia, alguns resultados favoráveis foram relatados, inclusive demonstrando maior eficácia quando comparados ao CBD isolado. Já o uso do CBD isolado está pacificado e garantido a sua segurança e eficácia. **Conclusão.** O CBD isolado representa uma alternativa real, especialmente na epilepsia refratária. É capaz de diminuir a intensidade e a quantidade das crises com poucos efeitos adversos. Em relação ao óleo de espectro completo, este apresenta potencial terapêutico e, em alguns estudos, esta formulação aparece como uma alternativa mais eficaz quando comparado ao CBD isolado. Entretanto, são necessários mais estudos para garantir sua eficácia e segurança.

Unitermos. Anticonvulsivantes; Cannabis; Canabidiol; Canabinoides; Epilepsia

Abstract

Introduction. The therapeutic potential of compounds present in *Cannabis sp* has clinical relevance in several neurological diseases. The use of cannabidiol (CBD) is one of the options in the treatment of epilepsy. The high CBD extract has results in reducing the frequency, severity and intensity of seizures, especially in children. **Objective.** Through a narrative review of the literature, we sought to observe the differences between the effects of full-spectrum *Cannabis sp* extract and isolated CBD in patients with epilepsy. The review provides an overview of the pharmacology of the endocannabinoid system and the therapeutic potential of cannabinoids in epilepsy. **Method.** Searches were carried out in academic databases, such as SCIELO, SCIENCE DIRECT, PUBMED, in which articles published in the last 15 years, in English and Portuguese, were considered. **Results.** There are few well-designed clinical and pharmacological studies regarding the therapeutic potential of full-spectrum oil in epilepsy; some favorable results have been reported, including demonstrating greater efficacy when

compared to CBD alone. The use of isolated CBD is pacified and its safety and effectiveness are guaranteed. **Conclusion.** CBD isolate represents a real alternative, especially in refractory epilepsy. It is capable of decreasing the intensity and number of attacks with few adverse effects. In relation to full-spectrum oil, it has therapeutic potential and, in some studies, this formulation appears as a more effective alternative when compared to isolated CBD. However, further studies are needed to ensure its efficacy and safety.

Keywords. Anticonvulsants; Cannabis; Cannabidiol; Cannabinoids; Epilepsy

Resumen

Introducción. El potencial terapéutico de los compuestos presentes en Cannabis sp tiene relevancia clínica en varias enfermedades neurológicas. El uso de cannabidiol (CBD) es una de las opciones en el tratamiento de la epilepsia. El extracto alto en CBD tiene resultados en la reducción de la frecuencia, severidad e intensidad de las convulsiones, especialmente en niños.

Objetivo. A través de una revisión narrativa de la literatura, buscamos observar las diferencias entre los efectos del extracto de Cannabis sp de espectro completo y el CBD aislado en pacientes con epilepsia. La revisión proporciona una descripción general de la farmacología del sistema endocannabinoide y el potencial terapéutico de los cannabinoides en la epilepsia. **Método.** Se realizaron búsquedas en bases de datos académicas, como SCIELO, SCIENCE DIRECT, PUBMED, en las que se consideraron artículos publicados en los últimos 15 años, en inglés y portugués. **Resultados.** Hay pocos estudios clínicos y farmacológicos bien diseñados sobre el potencial terapéutico del aceite de espectro completo en la epilepsia, se han informado algunos resultados favorables, incluida la demostración de una mayor eficacia en comparación con el CBD solo. Se pacifica el uso de CBD aislado y se garantiza su seguridad y eficacia.

Conclusión. El aislado de CBD representa una alternativa real, especialmente en epilepsia refractaria. Es capaz de disminuir la intensidad y el número de ataques con pocos efectos adversos. En relación al aceite de espectro completo, tiene potencial terapéutico y, en algunos estudios, esta formulación aparece como una alternativa más efectiva en comparación con el CBD aislado. Sin embargo, se necesitan más estudios para garantizar su eficacia y seguridad.

Palabras clave. Anticonvulsivos; Cannabis; Cannabidiol; Cannabinoides; Epilepsia

Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 22/10/2021

Aceito em: 28/04/2022

Endereço de correspondência: Rafael Mariano de Bitencourt. Av. José Acácio Moreira 787. Bairro Dehon. Tubarão-SC, Brasil. CEP 88704-900. Telefone: (48)3621-3363. Email: rafael.bitencourt@animaeducacao.com.br

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sp*, planta ancestral e companheira do ser humano há milhares de anos (acredita-se que há mais de 10 mil anos), originária, possivelmente, do planalto tibetano, Ásia Central, e difundida à Eurásia, vem sendo amplamente reconhecida cientificamente pelas suas propriedades medicinais. É constituída por centenas de componentes, com destaque para os canabinoides, especialmente o cannabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), além de

terpenos e flavonoides. Essas substâncias somam, juntas, mais de 400 compostos ativos que interagem no organismo humano por meio do sistema endocanabinoide (SEC)^{1,2}.

O SEC é constituído, especialmente, por endocanabinoides (eCB), substâncias produzidas pelo próprio organismo, e diversos receptores. Os principais representantes de eCBs são o N-araquidonoiletanolamina (anandamida) e *2-araquidonoil glicerol* (2-AG), os quais são sintetizadas, no SNC, por neurônios pós-sinápticos, em respostas à elevação de cálcio intracelular, e agem no neurônio pré-sináptico inibindo-o através da ativação dos receptores, processo denominado de neurotransmissão retrógrada. Os dois principais receptores, CB1 e CB2, pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e estão presentes, de forma mais abundante, no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), além do sistema imunológico. Além desses componentes, fazem parte do SEC os receptores de canais iônicos sensíveis a ligantes (TRPV1) e receptores nucleares (PPARs)².

Dentre as possibilidades preconizadas pela ciência sobre o uso farmacoterápico dos canabinoides, vale destacar o tratamento para patologias como: depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), dependência química, transtornos neurodegenerativos, transtorno do espectro autista (TEA) e, especialmente, epilepsia^{2,3}.

A epilepsia é uma doença neurológica comum, apresentando uma incidência de 1% na população mundial e, por conseguinte, atingindo cerca de 50 milhões de

peessoas⁴. Classificada como uma desordem crônica cerebral com a presença de crises epiléticas de forma imprevisível, sua etiologia é variada, apresentando as mais diversas causas, como síndromes genéticas, traumas cerebrais e outras^{4,5}.

Os medicamentos utilizados na epilepsia, chamados de fármacos antiepiléticos (FAEs) ou anticonvulsivantes, atuam através de diversos mecanismos, como aumento da atividade sináptica inibitória, diminuição da atividade sináptica excitatória e modulação da permeabilidade iônica da membrana neuronal. Tais medicamentos possuem efeitos adversos significativos: sonolência, tonturas, vômito, aumento de peso, crescimento de pêlos, dermatites e hipertrofia gengival⁶. É importante enfatizar que cerca de um terço dos pacientes em tratamento são farmacorresistentes, ou seja, não conseguem atingir o controle das crises após o uso de dois diferentes FAEs⁷. Desse modo, o tratamento com os canabinoides aparecem como alternativa promissora³.

Os dois fitocannabinoides mais pesquisados para o tratamento das epilepsias são o THC (principal composto psicoativo) e o CBD (principal composto não psicoativo), este último se destaca pela redução dos episódios convulsivos, redução da mortalidade, baixa toxicidade e alta tolerabilidade^{8,9}. Em 1980, ensaios clínicos já demonstravam que o CBD apresentou atividade antiepilética em pacientes com diagnóstico de epilepsia refratária, com segurança, eficácia e baixo perfil de efeitos colaterais, sendo que a sonolência foi considerada o principal⁸.

O CBD é um composto abundante na planta *Cannabis sp* e apresenta efeitos bastante interessantes, uma vez que seu perfil farmacológico sugere um índice terapêutico mais amplo em comparação com o THC. O CBD foi inicialmente considerado não psicoativo, embora hoje se saiba que apresenta um poder psicoativo muito baixo com a utilização de doses altas. O CBD isolado não induz os sintomas euforizantes que são relatados quando há consumo de THC e ainda ameniza alguns efeitos adversos que o THC pode apresentar, como os prejuízos de atenção e memória. Por este motivo, estratégias farmacológicas modernas têm focado na utilização de uma combinação de THC e CBD em diferentes proporções, em detrimento da utilização de THC puro, como se pensava antigamente. O THC puro, por via oral, pode produzir taquicardia, disforia, sintomas psicóticos e sedação física e mental em indivíduos saudáveis. Comparativamente, CBD oral até 600 mg não foi diferente do placebo nos parâmetros mencionados, considerado, assim, seguro e bem tolerado⁹.

Existem dois tipos de óleos de Cannabis que estão sendo mais estudados no tratamento da epilepsia refratária: CBD isolado e espectro completo (*full spectrum*). A diferença entre os dois é que o CBD isolado é a forma pura do canabidiol de ocorrência natural/orgânica. Tal pureza é obtida, via processo bioquímico, pela remoção de todos os outros compostos encontrados na planta, inclusive outros canabinoides. Já o espectro completo refere-se ao perfil completo de substâncias presentes na *Cannabis sp*, como os

terpenos, flavonoides e diversos canabinoides, em diferentes proporções, a depender das características genéticas da planta. Dentre os canabinoides presentes no espectro amplo, o CBD e o THC são os principais, entretanto, há mais de 100 diferentes tipos de canabinoides (CBDA, THCA, Δ -8-THC, CBN, CBG, entre outros), os quais, também, interagem no organismo^{8,9}.

O caminho para o uso seguro e eficaz dos canabinoides no tratamento da epilepsia está delineado, entretanto, a próxima pergunta é: no contexto descrito na literatura, sobre o uso do CBD isolado e do espectro completo, qual a melhor alternativa para o tratamento da epilepsia? Para lançar luz sobre o assunto, esta revisão, além de enfatizar o uso do óleo de cannabis no tratamento da epilepsia, pretende examinar a possibilidade da utilização dos diferentes tipos de óleo de canabinoides (CBD isolado e espectro completo) como alternativa farmacológica para a epilepsia.

MÉTODOS

Este artigo de revisão foi construído por meio de consultas realizadas em bancos de dados acadêmicos como SCIELO, SCIENCE DIRECT e PUBMED. As consultas foram realizadas utilizando palavras-chave, como: "sistema endocanabinoide" "*Cannabis* e epilepsia", "canabidiol", "extrato CBD", "CBD isolado", "CBD purificado" e "CBD *full spectrum*". Artigos publicados nos últimos 15 anos, em língua inglesa e portuguesa, foram considerados para a esta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neurofisiologia da epilepsia

As crises epilépticas são caracterizadas por sinais e sintomas transitórios devido à atividade anormal excessiva e/ou síncrona dos neurônios. Por sua vez, a epilepsia se apresenta como um distúrbio cerebral causado pela predisposição persistente do cérebro a gerar crises epilépticas, com repercussões neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Já a síndrome epiléptica é retratada como um conjunto de características (tipos de crises, traçado do eletroencefalograma e achados nos exames de imagem) que tendem a ocorrer juntas⁴.

A nível molecular, a fisiopatologia da epilepsia se baseia em um desequilíbrio entre os mecanismos de excitação e inibição no SNC, seja pela transmissão excitatória facilitada por alteração do funcionamento de canais de sódio e cálcio voltagem-dependente, receptores excitatórios NMDA (N-metil D-aspartato), AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), cainato ou pela transmissão inibitória reduzida do receptor GABA. Os receptores glutamatérgicos, NMDA, AMPA e cainato, provocam transmissão excitatória controlando a entrada de cálcio e sódio, potencializando as sinapses a longo prazo. O L-glutamato é o principal transmissor excitatório do sistema nervoso central¹⁰.

Já as entradas gabaérgicas reduzem a excitabilidade da rede e contribuem para o padrão oscilatório de sincronização da atividade dos neurônios. A perda seletiva ou a desregulação da inibição de neurônios gabaérgicos, os quais

possuem a função inibitória, desregulam o sistema de condução elétrica do cérebro e podem induzir a convulsões. Pode ocorrer, também, crises de ausência devido a sua hiperpolarização, com oscilações de baixa frequência dependentes de canais de cálcio. Essas alterações prejudicam a plasticidade sináptica e interrompem a organização em rede e oscilações normais do cérebro, afetando não apenas entradas inibitórias, mas também excitatórias para as células principais e interneurônios. Dessa forma, os tratamentos padrões para epilepsias convergem para a atuação em receptores GABAérgicos, inibidores glutamatérgicos e/ou bloqueadores dos canais iônicos dependentes de voltagem¹⁰.

O diagnóstico da epilepsia é baseado em anamnese detalhada, bem descrita pelo paciente e familiar/acompanhante, em que sinais e sintomas iniciais tem bastante valor localizatório, seguido de exame neurológico⁶. Podem ser classificadas com início focal (com ou sem perturbação da consciência), início generalizado ou início desconhecido, com sintomas motores ou não motores. Possui diversas manifestações clínicas, subclínicas e comportamentais (alterações cognitivas, alteração de humor/afeto, disfunção autonômica, automatismos, eventos motores, eventos sensoriais, lateralidade) que podem ser de origem primária e/ou secundária⁷.

Tratamento farmacológico para epilepsia

O tratamento adequado para pessoas diagnosticadas com epilepsia é sintomático e consiste no controle das crises epiléticas por meio da administração de fármacos. O primeiro produto usado como antiepilético foi o brometo de potássio, ainda em 1857. Em 1912 foi sintetizado o fenobarbital (FB). A partir de então, até 1978, foram gradualmente sendo desenvolvidas outras FAEs, como a fenitoína e o ácido valproico¹¹. Em 1990, na “década do cérebro”, os estudos avançaram de forma significativa e foi lançado o primeiro medicamento de terceira geração de FAEs, a vigabatrina, a qual ainda é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da síndrome de West (espasmos infantis, hipsarritmia e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor)¹².

Atualmente, existem diversos FAEs disponíveis no mercado e a escolha depende de fatores como o tipo de crise, a frequência, a idade e estilo de vida do paciente⁸. Essas fármacos são capazes de atuar por diversos mecanismos: interferência em receptores gabaérgicos; interferência no transporte de sódio através da membrana neuronal; atuação sobre liberação de glutamato e receptores NMDA e AMPA; redução do influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos; regulação da liberação de vesículas de neurotransmissores nos terminais sinápticos, dentre outros mecanismos e, por isso, devem ser utilizadas conforme o alvo terapêutico desejado¹¹.

Apesar de toda evolução na área farmacêutica, um terço dos pacientes, aproximadamente, permanecem resistentes às FAEs e, por conseguinte, os sintomas não são tratados de forma eficaz e a saúde é prejudicada. Tal situação clínica é denominada epilepsia resistente ao tratamento, na qual 2 FAEs diferentes foram utilizadas e não se alcançou a remissão das convulsões¹³. Ademais, o perfil de efeitos adversos de tais drogas é extenso e influenciam de forma significativa a qualidade de vida e o bem-estar do paciente. Dentre os efeitos adversos (Tabela 1), os mais frequentes são: sonolência, tontura, alteração cognitiva e comportamental, ataxia, distúrbios no trato gastrointestinal, distúrbios cutâneos e distúrbios endócrinos¹¹.

Tabela 1. Fármacos antiepiléticos e efeitos adversos.

| Nome do Medicamento | Posologia | Indicações | Efeitos adversos |
|---------------------|------------------|--|---|
| Fenobarbital | 50-200 mg/dia | Crises neonatais, febris, estado de mal epilético. | Sedação, alteração do comportamento, alteração da libido. |
| Fenitoína | 200-300 mg/dia | Crises focais, crises TCGs | Alterações cognitivas-comportamentais, incoordenação e desequilíbrio, distúrbios TGI e pele. |
| Carbamazepina | 400-1000 mg/dia | Crises focais e generalizadas. | Sonolência, fadiga, visão turva, rash cutâneo, diplopia, ataxia. |
| Ácido Valproico | 600-1500 mg/dia | Todos os tipos de crises. | Distúrbios TGI, ganho de peso, rash cutâneo, tremor fino das mãos, teratogênico |
| Oxcarbazepina | 600-3000 mg/dia | Crises focais e generalizadas. | Cefaleia, tontura, sonolência, náusea, vômito, fadiga, ataxia. |
| Lamotrigina | 200-400 mg/dia | Crises focais e generalizadas. | Alterações de comportamento, agressividade, irritabilidade, agitação, confusão, rash cutâneo. |
| Topiramato | 100-400 mg/dia | Crises focais e TCGs. | Parestesias, distúrbios cognitivos e psiquiátricos, perda de peso, teratogenicidade. |
| Gabapentina | 900-3600 mg/dia | Crises focais, dor neuropática, fibromialgia. | Sonolência, ataxia, náuseas, fadiga, nistagmo, tremor, ganho de peso, labilidade emocional. |
| Pregabalina | 300-600 mg/dia | Crises focais, dor neuropática, fibromialgia | Tontura, sonolência, ataxia, ganho de peso, mioclonias. |
| Vigabatrina | 2000-6000 mg/dia | Crises focais, Síndrome West. | Sonolência, tontura, fadiga, tremores, anormalidades visuais. |
| Lacosamida | 200-400 mg/dia | Crises focais. | Tontura, cefaleia, náuseas, vômitos, diplopia, ataxia. |
| Levetiracetam | 1000-3000 mg/dia | Crises focais e generalizadas | Distúrbios comportamentais, efeito paradoxal, distúrbios do sono. |
| Clobazam | 10-40 mg/dia | Estado mal epilético, crises focais e generalizadas. | Sonolência, tontura, ataxia, incoordenação, fadiga, alterações comportamentais, hipotonia. |

Diante disso, os canabinoides podem ser uma alternativa terapêutica, especialmente quando há refratariedade com o tratamento convencional ou quando os pacientes não aderem a essa terapia antiepiléptica, tendo em vista os elevados efeitos adversos. Nos últimos anos, o interesse científico sobre o uso terapêutico da *Cannabis sp* no tratamento da epilepsia em crianças e adultos aumentou. Pesquisas demonstram a eficácia e a segurança dos canabinoides e o perfil baixo de efeitos adversos quando comparados às FAEs utilizadas comumente¹¹.

Do descobrimento à aplicação terapêutica da *Cannabis sp*

A *Cannabis sp* é utilizada há milênios, tanto de forma recreativa quanto medicinal. Há registros de utilização da planta na região do Mediterrâneo, Egito, Grécia, Índia e Pérsia. Além disso, ela foi incorporada na primeira farmacopeia chinesa, *Pen-ts'ao Ching*, a mais antiga do mundo. No século 17, a planta foi trazida ao ocidente e, em 1838, foi introduzida na medicina ocidental pelo médico indiano William O'Shaughnessy, o qual já indicava o potencial terapêutico da cannabis na epilepsia. Em 1899, foi isolado o primeiro componente da planta, o canabinol. Porém, na década de 1920 e 1930, o uso da cannabis foi amplamente proibido e a planta foi considerada um narcótico perigoso¹⁴.

Os estudos continuaram em poucos laboratórios e, muitas vezes, de forma clandestina. Na década de 1940, o CBD foi isolado e, posteriormente, na década de 60, sua

estrutura foi elucidada pelo Dr. Raphael Mechoulam e sua equipe, em Israel. A partir dos anos 70, o Dr. Elisaldo Carlini, cientista brasileiro, junto com a equipe do Dr. Mechoulam, liderou estudos avaliando os efeitos do CBD durante as crises epiléticas em animais e, posteriormente, em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento. Os resultados foram surpreendentes e foi registrado a diminuição dos episódios de crises com um baixo perfil de toxicidade do medicamento^{14,15}.

Ao fim da década de 80 e durante os anos 90, foram descobertos os receptores CB1 e CB2 e as substâncias endocanabinoides, anandamida e 2-AG. A partir de então, tem-se estudado a fisiologia do sistema endocanabinoide, suas diversas rotas, possíveis interações com as substâncias e o potencial de exploração terapêutico em diversas patologias, especialmente a epilepsia¹⁴.

O sistema endocanabinoide

O SEC possui uma fisiologia complexa. Ele executa funções reguladoras importantes, especialmente no SNC e no sistema imunológico. Sua descoberta, no fim dos anos 80, proporcionou novas perspectivas sobre um esquema neuro e imunomodulador, tornando-o um alvo terapêutico importante para vários distúrbios, como náuseas e vômito, dor, inflamação, doenças cardiovasculares, glaucoma, câncer, espasticidade e epilepsia¹⁶. Esse sistema é composto por eCBs (como a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol), por receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2, receptores

de canais iônicos sensíveis a ligantes (TRPV1, relacionado a dor) e receptores nucleares (PPARs, relacionado a neuroproteção)¹⁷.

Os eCBs não são sintetizados nas terminações pré-sinápticas ou armazenados em vesículas, como acontece com os neurotransmissores clássicos. Sua produção ocorre no corpo celular e em dendritos dos neurônios em resposta ao influxo de cálcio, promovendo a ativação de fosfolipases, as quais convertem os fosfolipídios em eCBs. Essas substâncias são liberadas na fenda sináptica pelos neurônios pós-sinápticos, atuando de maneira retrógrada e ativando os receptores endocanabinoides dos neurônios pré-sinápticos¹⁴.

Os receptores CB1 são amplamente distribuídos no organismo (presentes em células endoteliais e adipócitos, por exemplo), embora sejam encontrados em maior quantidade no SNC, especialmente no tronco encefálico, córtex cerebral, hipocampo, cerebelo e núcleos da base, mediando a maioria das respostas dos canabinoides nesse sistema. Esse receptor é acoplado à proteína G inibitória e, quando ativado, promove a inibição da enzima adenilato ciclase, provocando a redução de AMP cíclico e de proteínas quinases, inibição dos canais de cálcio voltagem dependentes e, por conseguinte, queda e/ou inibição da liberação de neurotransmissores nas terminações pré-sinápticas. Dessa forma, a atividade desses receptores influencia nos processos motores, de sensibilidade, motivação e cognição do indivíduo, apresentando também efeitos psicotrópicos¹⁶.

Já os receptores CB2 encontram-se, preferencialmente, em células do sistema imunológico⁸. Assim como os receptores CB1, eles são acoplados à proteína G inibitória que, quando ativada, promove a inibição da enzima adenilato ciclase, provocando redução da excitabilidade celular e da liberação de substâncias inflamatórias, como citocinas. Por essas ações, tais receptores apresentam importante função imunomoduladora e estão sendo estudados como alvos na terapia de doenças inflamatórias sistêmicas, neuroinflamatórias, neurodegenerativas e neuropsiquiátricas¹⁸.

Dessa forma, o sistema endocanabinoide desempenha uma função importante durante as crises epileptogênicas. Ao ocorrer uma desregulação no equilíbrio entre excitação e inibição do sistema nervoso, o SEC é capaz de estimular a produção de eCBs, reduzindo a liberação de substâncias excitatórias e possibilitando a homeostase do sistema¹⁹.

Farmacologia e metabolismo dos canabinoides

Os canabinoides são compostos químicos orgânicos presentes na *Cannabis sativa* que pertencem ao grupo dos terpenofenólicos. Seus principais representantes são o THC e o CBD³. O CBD é um composto isolado da *Cannabis sativa* praticamente insolúvel em água, mas solúvel em solventes orgânicos, como o etanol e o metanol. Sua farmacocinética é dependente da via de administração, sendo que, quando administrada por via oral, a biodisponibilidade é relativamente baixa (cerca de 6%). Ele é metabolizado, especialmente, pelo fígado, sendo as isoenzimas CYP2C19 e

CYP3A4 as principais responsáveis por esse processo. Seus dois principais metabólitos são o 7-hidroxi-CBD e o 7-carboxi-CBD. A atividade farmacológica desses metabólitos ainda não foi totalmente elucidada, porém, em camundongos, o 7-hidroxi-CBD possui ação anticonvulsivante e o 7-carboxi-CBD é considerado um metabólito inativo²⁰.

Grande parte dessas substâncias é excretada nas fezes e, em menor quantidade, na urina. Após doses únicas em seres humanos, o tempo de meia-vida do CBD, quando administrado por via oral, é cerca de 1 a 2 dias. Algumas evidências demonstram que, com o uso crônico, o CBD e outros canabinoides podem se acumular no tecido adiposo e, em situações nas quais há perda desse tecido (como no emagrecimento) é possível que ocorra a atividade dessas substâncias mesmo após semanas da administração²⁰.

O CBD funciona como um modulador alostérico negativo do receptor CB1, ou seja, ele é capaz de afetar a interação de outros canabinoides com esse receptor. Porém, a afinidade entre eles é considerada baixa e a atuação em outros receptores parece apresentar relevância mais significativa no tratamento de patologias como a epilepsia¹⁴.

Por fim, é importante frisar que o CBD possui inúmeras ações farmacológicas, incluindo ansiolítica, antipsicótica, antiemética e anti-inflamatória, e é considerado seguro e tolerável, não possuindo efeitos adversos graves, apenas sedação leve, diarreia e náuseas. Ademais, estudos não

revelaram efeitos teratogênicos ou mutagênicos induzidos pelo CBD²¹.

Já o THC é um composto considerado psicoativo e agonista parcial dos receptores CB1 e CB2. Ele também é lipossolúvel e tem uma biodisponibilidade oral relativamente baixa, assim como o CBD. Seu metabolismo é principalmente hepático pela ação das isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, sendo transformado em 11-hidroxi-THC e 11-carboxi-THC. O 11-hidroxi-THC possui atividade psicoativa. A excreção ocorre pelas fezes e pela urina²⁰.

O THC possui efeitos colaterais mais consideráveis do que aqueles apresentados pelo CBD, como, por exemplo, sintomas psicóticos, alteração da percepção, aumento da ansiedade, déficits cognitivos e toxicidade cardíaca. Esses efeitos dependem da dose administrada e, em geral, a coadministração com o CBD diminui a intensidade desses sinais e sintomas. Ademais, essa substância pode atravessar a placenta e é excretado no leite materno, sendo importante o cuidado com o uso em mulheres grávidas ou lactantes. Porém, é importante ressaltar que o THC possui um relevante efeito anti-inflamatório e analgésico, sendo estudado e aplicado na terapêutica de diversas patologias²².

Além do CBD e do THC, outros canabinoides importantes são o canabigerol (CBG), o cannabicromeno (CBC) e a tetrahydrocannabivarina (THCV). Ainda existem poucos estudos sobre essas substâncias, logo, é necessário que mais pesquisas sejam realizadas para entender a aplicabilidade dos diversos canabinoides na saúde humana²³.

Canabinoides: uma alternativa terapêutica

As drogas utilizadas para os tratamentos das epilepsias são eficazes para cerca de 70% dos pacientes e, conseqüentemente, os 30% restantes apresentam resistência aos antiepilépticos, delimitando e/ou restringindo sua utilização. Essa circunstância desperta o interesse em encontrar soluções e estratégias terapêuticas realmente efetivas para esses pacientes⁶.

Sabemos que a epilepsia está relacionada com o desbalanço da ação excitatória e inibitória dos neurotransmissores e uma possível interação com o SEC, o qual pode estar prejudicado., todavia ainda é difícil determinar se essa disfunção é causa ou consequência da patologia. Estudos já mostraram que o receptor CB1 e a enzima diacilglicerol lipase- α (uma das responsáveis pela formação de 2-AG) estão presentes em menor quantidade no hipocampo de humanos com epilepsia, assim como os níveis de anandamida encontrados no líquido cefalorraquidiano desses pacientes são mais baixos. Ademais, em ratos, já foi observado que ocorre um aumento na expressão dos receptores CB1 e do eCB 2-AG no hipocampo após convulsões e, em camundongos, um aumento do 2-AG antes da indução das convulsões foi capaz de reduzir as crises subseqüentes. Esses dados mostram que, possivelmente, a regulação positiva dessas substâncias no cérebro é crucial para a supressão de convulsões²⁴.

Os primeiros estudos com canabinoides exógenos em modelos animais, das décadas de 1970 a 1980, já

demonstravam que eles exerciam efeitos anticonvulsivantes tanto em convulsões agudas quanto em crônicas. Como já citado, o professor Carlini foi um dos pioneiros na realização de estudos clínicos que comprovaram a eficácia do CBD no tratamento de pacientes com epilepsia refratária²⁵.

O CBD, principal fitocanabinoide usado e pesquisado na terapêutica da epilepsia, é um modulador alostérico negativo do receptor CB1, desempenhando um papel na regulação da transmissão sináptica. Porém, sabe-se que a afinidade dessa substância por esse receptor é baixa e, por esse motivo, outras teorias são estudadas a fim de entender o papel do CBD na epilepsia¹⁴.

O CBD é capaz de antagonizar o receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55), inibindo, assim, a liberação de cálcio intracelular e a hiper excitabilidade de neurônios disfuncionais. Ele também é capaz de dessensibilizar o receptor transitório dos canais vaniloides tipo 1 (TRPV1), diminuindo o influxo de cálcio extracelular. Além disso, o CBD realiza um bloqueio do transportador de nucleosídeo do tipo 1 (ENT1), reduzindo a captação de adenosina e, com isso, aumentando a concentração extracelular dessa molécula, o que diminui a excitabilidade neuronal. Por fim, é possível que o CBD também tenha ação anticonvulsivante por conta do bloqueio de canais de sódio voltagem dependentes e de canais de cálcio tipo T, da interação com canais de potássio voltagem dependentes, com receptores 5-HT1a, receptores $\alpha 3$ e $\alpha 1$, receptores para glicina, modulação do canal seletivo do ânion dependente de

voltagem (VDAC1) e da liberação de fator de necrose tumoral alfa¹⁴.

O CBD também atua inibindo a recaptação e a degradação de anandamida, um eCB agonista do receptor CB1, disponibilizando-a em maiores quantidades. Por possuir grande afinidade por esses receptores, sua interação resulta na inativação dos circuitos neuronais que estão envolvidos na propagação de crises epiléticas²⁰.

CBD isolado ou espectro completo?

Haja vista que existem inúmeras evidências demonstrando o benefício do CBD no tratamento da epilepsia, a ciência agora necessita responder uma pergunta importante: é melhor utilizar o CBD isolado ou espectro completo no tratamento dessa patologia?

Um estudo recente, feito por Gaston e colaboradores, acompanhou 169 pacientes com epilepsia refratária (89 crianças e 80 adultos) por dois anos a fim de observar a tolerância ao CBD purificado e o controle das convulsões com essa medicação. Os resultados demonstraram que ocorreu uma redução na quantidade e na gravidade das crises, sendo que esse último aspecto foi mais relevante nos participantes adultos. O medicamento também foi considerado bem tolerado, apresentando, como efeitos adversos mais comuns, alterações gastrointestinais (diarreia e diminuição do apetite)²⁶.

Outro estudo, publicado em 2020 por Nabbout e Thiele, concluiu que o uso de CBD isolado é eficaz e seguro no

tratamento da Síndrome de *Dravet* e da Síndrome de *Lennox Gastaut*. Em média, a dose efetiva foi de 20mg/kg/dia, porém foi necessário o uso concomitante de outras FAEs. A associação com o clobazam foi a mais eficaz e a que apresentou um maior risco de sonolência. Ocorreu também elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas com a associação de CBD e valproato²⁷.

Em relação ao óleo enriquecido com CBD, um estudo foi publicado relatando a experiência em Israel com o tratamento em pacientes pediátricos. A maioria das crianças (66/74, 89%) relatou redução na frequência de convulsões. Conforme os autores, 13 dos pacientes (18% da amostragem) relataram redução de 75-100% da intensidade e frequência das crises, 25 deles (34% do total) relataram redução de 50-75%, 9 (12%) relataram redução de 25-50% e 19 (26%) relataram uma redução <25%. No contexto deste estudo, entre as 74 crianças, somente 5 delas (7% da amostragem) relataram agravamento²⁸.

Dados importantes também foram apresentados em uma meta análise realizada por Pamplona e colaboradores⁹. Além de demonstrar que o CBD é eficaz na epilepsia refratária, foi possível observar que óleos de espectro completos ricos em CBD parecem apresentar um perfil terapêutico melhor do que o CBD purificado. Eles apresentam uma eficácia semelhante, porém a potência e a segurança, aparentemente, são melhores quando o CBD é utilizado junto com outros componentes presentes na *Cannabis sp*. Os pacientes com epilepsia tratados com o óleo

de espectro completo utilizaram uma dose do óleo significativamente mais baixa do que aqueles que tratados com o óleo purificado. O primeiro grupo também apresentou menos efeitos adversos do que o segundo, o que, de acordo os autores desse estudo, pode estar relacionado com a diferença nas doses utilizadas. As raízes dessa diferença provavelmente se devem aos efeitos sinérgicos do CBD com outros fitocompostos (também conhecido como efeito *Entourage*), mas isso ainda precisa ser confirmado em estudos clínicos controlados¹⁵.

Por outro lado, no ano de 2016, foram relatados dois casos de intoxicação em crianças que utilizavam óleo de espectro amplo. Os pacientes apresentaram ataxia, redução da atenção, irritabilidade, agressividade, midríase bilateral com vermelhidão ocular e, inclusive, piora das convulsões. Os autores afirmam que não é possível excluir a possibilidade de que tais sintomas possam ter sido efeitos colaterais e interações medicamentosas relacionados às outras substâncias que as crianças usavam concomitantemente, as quais não são citadas. Porém, após melhora da intoxicação, as crianças passaram a ser tratadas com CBD purificado e não apresentaram novamente sintomas por, pelo menos, um ano²⁹.

CONCLUSÃO

O tema abordado nesta revisão é de extrema importância. Os estudos relatados descreveram o uso do CBD, tanto o isolado quanto o espectro completo, como uma

boa opção terapêutica no tratamento da epilepsia, principalmente nos casos de epilepsias refratárias. Foi demonstrado sua capacidade de amenizar o quadro clínico do paciente e a possibilidade de oferecer melhor qualidade de vida, tanto para o paciente quanto para sua família/cuidadores. O uso dessa substância é bem tolerado e apresenta um perfil baixo de efeitos adversos, em que os sintomas gastrointestinais são os mais comuns.

Embora as pesquisas apresentem uma tendência na superioridade dos efeitos terapêuticos do óleo de espectro completo em relação ao CBD isolado, é necessário mais estudos para comprovar se este perfil de óleo completo realmente apresenta eficácia e segurança clínica e o quão benéfico pode ser seu uso para o paciente, especialmente quando comparado ao tratamento com o extrato purificado e outros FAEs.

REFERÊNCIAS

1. Long T, Wagner M, Demske D, Leipe C, Tarasov PE. Cannabis in Eurasia: origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. *Veget Hist Archaeobot* 2017;26:245-58. <http://dx.doi.org/10.1007/s00334-016-0579-6>
2. Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins. Leukot Essent Fat Acids* 2002;66:101-21. <http://dx.doi.org/10.1054/plef.2001.0341>
3. Backes M. Cannabis Pharmacy: The Practical Guide to Medical Marijuana. Nova York: Black Dog & Leventhal Publishers; 2017.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;4:512-21. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13709>
5. Marafija JR, Pasquetti MV, Calcagnotto ME. GABAergic interneurons in epilepsy: More than a simple change in inhibition. *Epilepsy Behav* 2020;121:106935. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106935>
6. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol Res*

- 2016;107:211-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.016>
- 7.Yacubian EMT. Medicamentos genéricos no tratamento das epilepsias. Uma reflexão. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2007;13:127-30. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-26492007000300007>
- 8.Belgo BLS, Sousa PTL, Silva GASB, Guimarães VL, Milani DRC. Canabidiol e epilepsia - o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. Brazilian J Dev 2021;7:32667-83. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n3-811>
- 9.Pamplona FA, Silva LR, Coan AC. Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. Front Neurol 2018;9:759. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>
- 10.Righes MJ, Vendramin PM, Calcagnotto ME. GABAergic interneurons in epilepsy: More than a simple change in inhibition. Epilepsy Behav 2020;121:1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106935>
- 11.Yacubian EMT. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. São Paulo: Alade; 2014.
- 12.Francisco J, Rodríguez M, Martín-Rodríguez JF, Cardoso-Pereira N, Bonifácio V, Barroso Y Martín JM. La Década del Cerebro (1990-2000): algunas aportaciones. Rev Esp Neuropsicol 2004;6:131-70. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2011700>
- 13.Valera PB, Cássia R, Ferreira V. A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. Revista Saúde UniToledo. 2019;3:86-96. <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/3435/566>
- 14.Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nat Rev Neurosci 2014;15:757-64. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3811>
- 15.Bitencourt RM, Takahashi RN, Carlini EA. From an Alternative Medicine to a New Treatment for Refractory Epilepsies: Can Cannabidiol Follow the Same Path to Treat Neuropsychiatric Disorders? Front Psychiatr 2021;12:638032. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.638032>
- 16.Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol 2011;163:1344-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- 17.Mechoulam R. Endocannabinoids and psychiatric disorders: the road ahead. Braz J Psychiatry 2010;32:55-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010000500003>
- 18.Costa JLGP, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Esteves MAF. Neurobiologia da Cannabis: Do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. J Bras Psiquiatr 2011;60:111-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>
- 19.Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. Drugs 2019;79:1435-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
- 20.Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol 2018;84:2477-82. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13710>

21. Brigante TAV, Abe FR, Zuardi AW, Hallak JEC, Crippa JA, Oliveira DP. Cannabidiol did not induce teratogenicity or neurotoxicity in exposed zebrafish embryos. *Chem Biol Interact* 2018;291:81-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.008>
22. Miller HP, Bonawitz SC, Ostrovsky O. The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on inflammation: A review. *Cell Immunol* 2020;352:104111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104111>
23. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol* 2020;258:323-53. http://dx.doi.org/10.1007/164_2019_298
24. Cheung AK, Peiris H, Wallace G, Holland OJ, Mitchell MD. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *Int J Mol Sci* 2019;20:6079. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20236079>
25. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974;28:172-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90129-0](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(74)90129-0)
26. Gaston TE, Ampah SB, Bebin EM, Grayson LP, Cutter GR, Hernando K, *et al.* Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;117:107862. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107862>
27. Nabhout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord* 2020;22:23-8. <http://dx.doi.org/10.1684/epd.2019.1124>
28. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure* 2016;35:41-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>
29. Crippa JAS, Crippa ACS, Hallak JEC, Martín-Santos R, Zuardi AW. Δ^9 -THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. *Front Pharmacol* 2016;7:359. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00359>