

USO DO CANABIDIOL EM PORTADORES DE CRISES CONVULSIVAS REFRATÁRIAS NO BRASIL

USE OF CANABIDIOL IN BEARERS OF CONVULSIVE CRISES REFRACTORY IN BRAZIL

SUÉLLEN AMARO DA **SILVA**. Biomédica graduada pela Faculdade Presidente Antônio Carlos de Uberlândia. Especialista em Microbiologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto. Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Uberlândia.

ANDRÉ LUIS LOPES **SARAIVA**. Orientador do Curso de Farmácia da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Uberlândia. Doutor em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

Rua Humaitá, 140 Apto 304 Bloco 4, Bairro Tubalina, CEP 38.412-000. Uberlândia-MG. E-mail: suelenamaro@hotmail.com

RESUMO

Sabe-se que no Brasil a Cannabis sativa é considerada, mediante a lei, uma planta proscrita. Isto porque alguns de seus derivados apresentam efeitos alucinógenos. No entanto, o Canabidiol (CBD) é um derivado sem qualquer efeito psicoativo e pode ser utilizado de modo eficaz em crises convulsivas refratárias, no câncer, mal de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla. Pelo fato de ainda não ser regulamentado no país, seu uso ainda é restrito, seja para uso próprio ou para fins de pesquisas. No entanto, estudos são necessários para demonstrar essas aplicações e esclarecer seus efeitos, para que este fármaco seja utilizado com segurança e eficácia. Desse modo, o presente estudo visa compreender o uso do CBD no tratamento de pacientes portadores de crises convulsivas refratárias. A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica mediante consulta na base de dados do SciELO, PUBMED e Google Acadêmico. Estudos demonstram que o CBD possui ação no bloqueio na recaptção e degradação de um dos endocanabidióides (AEA), e ambos, se relacionam com o sistema endocanabidióide, que quando ativado é capaz de modular sinais fisiológicos. No caso das crises convulsivas, ainda não está claro como o CBD age, mas pode-se afirmar que este possui ação anticonvulsivante bem elucidada nesses casos. Diante disso, mudanças significativas em relação à regulamentação de fármacos derivados de CBD poderão facilitar o acesso e uso para portadores de crises convulsivas refratárias. Portanto, espera-se que estudos futuros sejam suficientes para esclarecer melhor a ação do CBD e seus efeitos, além de regulamentar seu uso e com isso, facilitar o processo de aquisição e utilização do CBD para esses pacientes, bem como, proporcionar a eles uma melhor qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis Sativa. Canabidióides. Canabidiol. Crises Convulsivas.

ABSTRACT

Cannabis sativa is considered by law to be a banned plant in Brazil because hallucinogenic effects of its derivatives. However, Canabidiol (CBD) is a derivative with no psychoactive action and it can be used effectively in refractory seizures, cancer, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis. Since CBD is not regulated in Brazil, its use is restricted either for its own use or for research purposes. However, studies are needed to better demonstrate applications and effects of CBD, allowing safe and effective use of that drug. Thus, the present study aims to understand the use of CBD in the treatment of patients with refractory seizures. The methodology used was a bibliographical review through consultation in SciELO, PUBMED and Google Scholar database. Studies showed that CBD blocks the uptake and degradation of endocannabinoids, and both are related to an endocannabinoid system, which when activated is capable of modulating physiological signals. During seizures, it is not clear how CBD acts but its anticonvulsive action is well elucidated. Significant changes in regulatory laws of CBD-derived drugs may facilitate access and use by people suffering of refractory seizures. Therefore, it is expected that new studies will be able to better clarify the action and effects of CBD. Thus, the process of acquiring and using of CBD by patients will turn easier allowing a better quality of life to these patients.

KEYWORDS: Cannabis sativa. Cannabinoids. Cannabidiol. Seizures.

INTRODUÇÃO

Embora a Cannabis sativa seja considerada uma planta ilícita no Brasil, ela possui derivados canabinóides com diversas aplicações terapêuticas. O Canabidiol (CBD) é o mais conhecido e é comumente utilizado como terapia para diversas patologias, como por exemplo, no tratamento da epilepsia, pela ação anticonvulsivante; no tratamento de câncer, devido as suas propriedades anti-proliferativas, pró-apoptóticas e inibição da migração de células (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014); e em doenças neurodegenerativas, como mal de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla, por possuir ação neuroprotetora (RIBEIRO, 2014); dentre outras aplicações.

No entanto, o uso dos derivados canabinóides provocou um grande impasse no Brasil, por se tratar de uma planta entorpecente, de uso proibido e criminalizado, de poucas evidências clínicas e de muita incerteza por parte de órgãos responsáveis. Tais fatores, acrescentado a falta de interesse governamental e resistência em aceitar o uso dos derivados da planta desencadearam um processo problemático e restritivo de aquisição do CBD. Como consequência, muitos pacientes foram privados de uma boa qualidade de vida, uma vez que, o uso de terapias convencionais não surtia efeito na melhora de seu quadro clínico (RODRIGUES; DIOTTO, 2016).

Nesse contexto, muitos pacientes procuraram adquirir a medicação mediante busca de concretização dos seus direitos fundamentais, neste caso, o primordial, a vida, por meio de processo de judicialização (RODRIGUES; DIOTTO, 2016). Diante desse cenário, a legislação que regulamenta o uso de substâncias sujeitas a controle especial (BRASIL, 1998), tem sido constantemente atualizada. Inicialmente, o CBD, constava na Lista "E" da Portaria 344/1998 e por isso, era considerado proscrito. Posteriormente, após

atualização da referida Portaria, o CBD passou a integrar a “Lista C1” (BRASIL, 2015).

Recentemente foi criada a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 06 de maio de 2015, a qual definiu critérios e procedimentos para importar, em caráter de excepcionalidade, produtos à base de CBD em associação com outros canabinóides (BRASIL, 2015a). Em seguida, a RDC nº 66 de 18 de março de 2016, permitiu a importação desses produtos (BRASIL, 2016a). E após essa publicação, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) decidiu atualizar novamente a Portaria 344/1998 e incluir medicamentos por ela registrados com concentrações determinadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

E com isso, em 09 de janeiro de 2017 surgiu o primeiro registro de fármaco derivado de CBD no Brasil com indicação apenas para Esclerose Múltipla (BRASIL, 2017). Enquanto países mais desenvolvidos como o Canadá, Estados Unidos, Inglaterra, Holanda, Itália e Espanha já possuem regulamentação para o uso do CBD, muitos para fins medicinais e alguns para uso recreativo (MATTOS, 2015).

No entanto, no Brasil há uma crescente expectativa de que novos medicamentos à base de derivados canabinóides possam apresentar mais segurança e eficácia para pacientes portadores de crises convulsivas refratárias. O uso de CBD, ainda que, restrito no país é a esperança de muitos pacientes, porém ainda representa um desafio para indústria farmacêutica o registro no país e a introdução do derivado no mercado nacional.

Desse modo, o presente estudo visa compreender o uso do Canabidiol no tratamento de pacientes portadores de crises convulsivas refratárias. Em específico, conhecer as diversas aplicações terapêuticas dos derivados da Cannabis sativa, bem como enumerar os principais derivados canabinóides; discutir a legislação no Brasil sobre o uso de derivados canabinóides elucidando a importância de estudos relativos ao uso do CBD para pacientes portadores de crises convulsivas e fazer uma breve revisão do sistema endocanabinoide demonstrando como este pode ser modulado por diferentes fármacos.

Tendo em vista a realidade que abrange o processo dificultoso e burocrático de aquisição do CBD que, muitas vezes, não só prejudicam pacientes, mas também as pesquisas científicas e estudos clínicos, que são imprescindíveis para garantir a qualidade e segurança de um medicamento. De fato, o maior questionamento é sobre o efeito psicoativo da planta, porém faz-se necessário esclarecer que em relação ao CBD não há estudos que demonstrem que este possua efeitos psicoativos.

Há relatos de que o uso do CBD é capaz de superar a eficácia de medicamentos convencionais para o tratamento de crises convulsivas e que suas propriedades farmacológicas vão além do efeito alucinógeno provocado pelo uso indiscriminado da planta. Por isso, é preciso incentivar e/ou investir nos estudos acerca do CBD e outros derivados, a fim de demonstrar claramente suas aplicações e seus efeitos benéficos e/ou adversos, e desse modo, favorecer o uso seguro e eficaz da planta e seus derivados.

DESENVOLVIMENTO

METODOLOGIA

Foi feita uma revisão bibliográfica mediante consulta eletrônica de artigos científicos nas bases de dados do SciELO, PUBMED e Google Acadêmico sobre o uso dos canabinóides em portadores de crises convulsivas refratárias. Este levantamento trata-se de um estudo descritivo, que inclui artigos relacionados ao uso dos derivados da Cannabis sativa para fins terapêuticos, especialmente aqueles direcionados para crises convulsivas, e foram excluídos aqueles que não priorizem as aplicações terapêuticas desses derivados e/ou faça menção exclusivamente para seu uso recreativo. Nesta revisão foram priorizados os trabalhos publicados nos últimos 10 anos, no entanto, trabalhos relevantes publicados em anos anteriores também foram incluídos. As palavras-chave utilizadas para consulta nas bases de dados são: Cannabis sativa, canabinóides, canabidiol, crises convulsivas.

HISTÓRICO DA CANNABIS SATIVA

Registros históricos do uso terapêutico da Cannabis sativa datam de mais de vinte séculos a.C e foram encontrados na China, Egito e Índia. Inicialmente, a planta era indicada para constipação intestinal, falta de concentração intelectual, malária e até doenças ginecológicas. Na Índia, o uso religioso precedeu o uso medicinal e segundo Graff (1989) ela era capaz de libertar a mente das coisas mundanas e concentrá-las no Ente Supremo.

Evidências históricas encontradas na Tailândia também apontam que a fibra da Cannabis sativa foi utilizada há cerca de 10.000 anos atrás (SIMÕES, 2007). No Brasil, a Cannabis sativa foi introduzida por negros africanos, trazidos ao país na condição de escravizados, por isso foi denominada de “fumo de angola”. Nesta época, havia pouco interesse científico sobre a planta nos países desenvolvidos, mas a partir da década de 60, já surgia no Brasil pesquisas acerca do seu uso medicinal (GRAFF, 1989).

Nos Estados Unidos e Europa, o uso recreativo da planta prevalecia, pois representava manifestação contra o sistema capitalista da época. Mas sua utilização, logo entrou em declínio, inclusive na medicina, e só recuperou seu interesse clínico em 1990 com a descoberta de receptores canabinóides endógenos (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

CARACTERÍSTICAS DA CANNABIS SATIVA E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Cannabis sativa Lamark é o nome científico da herbácea pertencente à família Cannabaceae e é comumente conhecida como maconha, cânhamo, marihuana, mariguana. É uma planta dióica de quase 2 metros de altura, cujo sexo só se distingue após maturação e floração, possui folhas digitadas, flores, fibras e resinas. (SIMÕES, 2007). E é durante a florescência da planta feminina que mais se encontra seus princípios ativos (GRAFF, 1989). A figura 1 demonstra a anatomia da planta Cannabis sativa.

É uma erva originária do centro-oeste asiático e amplamente cultivada na Índia e regiões tropicais e temperadas. Diversos derivados canabinóides já

foram isolados da *Cannabis sativa*, dentre eles, o mais potente é o Δ^9 -Tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC); e em quantidades menores, o Δ^8 -Tetraidrocanabinol, Canabinol (CBN) e o Canabidiol (CBD), sendo estes últimos desprovidos de atividade psicoativa (SIMÕES, 2007).

Já foram identificados mais de sessenta derivados canabinóides da planta do gênero da *Cannabis* (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008). Esses derivados são chamados de fitocanabinóides (Δ^9 -THC, CBD) e se diferem daqueles produzidos sob estímulo fisiológico (endocanabinóides), por exemplo, a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Por outro lado, derivados canabinóides exclusivamente sintéticos são encontrados em diversos fármacos, dentre eles: Dronabidol e Nabilone. Tais derivados possuem ação em receptores específicos denominados CB1 e CB2 (PAMPLONA, 2014).

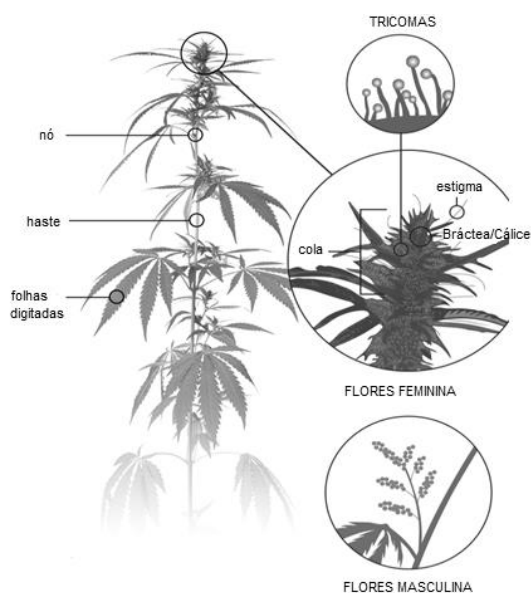


Figura 1 - Anatomia da planta *Cannabis sativa*

Fonte: Adaptado de Leafly, 2017.

O uso terapêutico da *Cannabis sativa* tem sido relatado há vários séculos. Porém seu uso foi abandonado devido ao surgimento de medicamentos mais potentes e confiáveis, e por esta planta possuir ação entorpecente. Diversas aplicações farmacológicas foram relatadas, dentre elas: antiemética, analgésica, estimulante de apetite e indutora do sono, bem como, indicação para glaucoma, asma, crises convulsivas epilêpticas, e demais situações em que há dor crônica e os opióides não são eficazes. Derivados canabinóides, adicionalmente, foram propostos para tratamento de Esclerose Múltipla, episódios de anorexia, assim como, para a artrite devido à sua ação imunossupressiva e antiinflamatória (SIMÕES, 2007).

Mas é importante salientar que o uso prolongado da *Cannabis sativa* pode estar relacionado a graves efeitos adversos, entre eles: suscetibilidade a infecções pulmonares, perda do funcionamento reprodutivo e até mesmo efeitos deletérios sobre os gens (GRAFF, 1989). Intoxicações pela planta também podem desencadear sedação, perda de memória, alterações sensoriais, dificuldade de raciocínio, e diminuição das performances motoras a depender da quantidade consumida e tolerância pelo indivíduo (SILVA, DEUS; 2005).

PRINCIPAIS DERIVADOS CANABINÓIDES

Δ 9-TETRAIDROCANABINOL (Δ 9-THC)

O Δ 9-THC é o principal derivado da Cannabis sativa, ele é responsável por diversos efeitos farmacológicos, como: anestésico, analgésico e antiemético em pacientes com câncer, redução pressão intra-ocular no glaucoma, porém apresenta propriedades psicoativas (GRAFF, 1989). Este atua na ativação dos receptores canabinóides e possui afinidade pelos receptores CB1 e CB2 (GERMANY, 2006).

A superdosagem do Δ 9-THC é relativamente segura, são observados apenas sonolência e confusão, não há uma depressão respiratória ou cardiovascular fatal, porém ainda que, em doses menores, pode acompanhar distorções sensoriais e alucinações (RANG et al., 2011). PEDRAZZI et al. (2014) avaliou o perfil psicótico do CBD e sugeriu que os efeitos induzidos pelo Δ 9-THC são semelhantes aos descritos em psicoses, incluindo desfragmentação de pensamento, alterações de percepções e resistência à comunicação. Na figura 2 está representada a fórmula estrutural do Δ 9-THC:

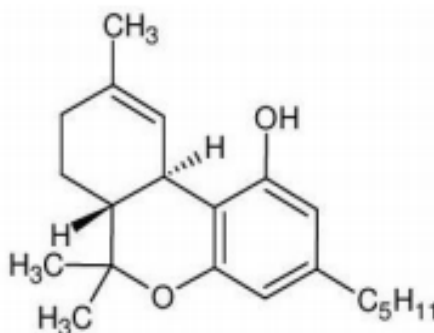


Figura 2 - Fórmula estrutural do Δ 9-THC
 Fonte: MATOS, R. L. A. et al, 2017.

CANABIDIOL (CBD)

Não é considerado um derivado psicoativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e ansiolíticas (GERMANY, 2006). Bons resultados acerca do uso do CBD foram demonstrados em casos de retinopatia diabética, pela ação antioxidante e imunossupressora, além de efeitos anti-proliferativos, anti-apoptóticos e inibitórios da migração de células envolvidos no tratamento do câncer (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Em relação à toxicidade do CBD, PEDRAZZI et al (2014) relataram que o uso do CBD pode não promover efeitos adversos significativos e, além disso, possui a habilidade de antagonizar efeitos psicoativos do Δ 9-THC. Foi demonstrado que as relações entre doses letais e as farmacologicamente ativas são muito elevadas, portanto há uma larga margem de segurança (GRAFF, 1989).

Sobre seu mecanismo de ação, este ainda não foi claramente compreendido, no entanto, alguns estudos relatam que o CBD não apresenta afinidade pelos receptores canabinóides. Sabe-se apenas que sua ação está

relacionada ao bloqueio na recaptação e degradação de AEA (FONSECA et al., 2013). E sendo este, um endocanabinoide de alta afinidade pelo receptor CB1, o CBD aumentará a ativação de CB1 por AEA quando houver receptores previamente vazios e diminuirá sua ativação, se ele interagir com um ligante de baixa afinidade, e neste caso, haverá a substituição pela AEA acumulada a fim de reduzir a ativação neuronal que envolve a atividade epileptiforme (MALCHER-LOPES, 2014). A figura 3 apresenta a fórmula estrutural do CBD:

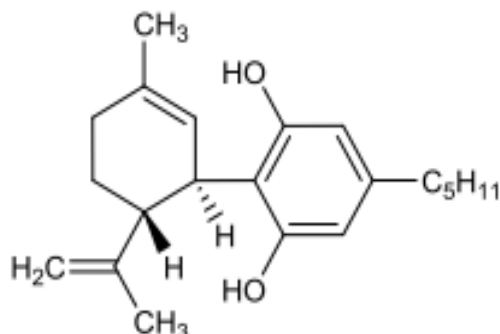


Figura 3 - Fórmula estrutural do CBD

Fonte: MATOS, R. L. A. et al, 2017.

Em geral, as estruturas canabinóides possuem uma porção monoterpênica ligada ao anel fenólico substituído por uma cadeia alquílica de origem policética, sendo classificadas como terpenofenóis (SIMÕES, 2007). Possuem alta solubilidade lipídica, por isso é capaz de acumular no tecido adiposo, e desse modo, favorecer um maior prolongamento de seus efeitos (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

A cerca da farmacocinética dos derivados canabinóides, a absorção depende da forma administrada, sendo mais rápida na forma inalada do que na ingestão oral. Sua distribuição atinge primeiramente o cérebro, pulmões, fígado, rins e ovário e a metabolização ocorre no fígado. Já a excreção pelas fezes e urina é lenta e pode levar mais de um mês (SIMÕES, 2007).

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinoide inclui os canabinóides endógenos e seus respectivos receptores, CB1 e CB2, além das enzimas específicas envolvidas na síntese e degradação dos endocanabinóides. Os canabinóides endógenos são sintetizados a partir de precursores de membrana, e apenas, sob estímulo (FONSECA et al., 2013). Eles se diferem dos fitocanabinóides quanto à estrutura e farmacologia, e com isso, podem não produzir efeitos subjetivamente iguais aos produzidos pelos usuários da planta, pelo contrário, dependendo do local da sua produção, seus efeitos fisiológicos bem diferentes (PAMPLONA, 2014).

Sabe-se que os endocanabinóides estão envolvidos em diversas funções fisiológicas, dentre elas: homeostasia de diversos sistemas biológicos, resposta imune, inflamação e até mesmo efeitos cardiovasculares. Diante disso, a modulação do próprio sistema endocanabinoide pode ajudar a reconhecê-los e com isso explorar melhor sua utilidade (FONSECA et al., 2013). Esses endocanabinóides interagem com os receptores CB1 e CB2, os quais são receptores acoplados a proteína G e diferem quanto à sua

localização no corpo e modo de modulação de sinal (GERMANY, 2006).

O CB1 é encontrado no sistema nervoso central (SNC), isto é, nas áreas responsáveis por atividade motoras, memória, emoção, percepção sensorial, funções endócrinas e autônomas (SIMÕES, 2007), mas pode estar presente em determinados órgãos e tecidos periféricos (glândulas endócrinas, salivares, aparelho reprodutivo, urinário e gastrointestinal). Já os receptores CB2 são encontrados principalmente em células imunes, baço e as amígdalas. E possui função primordial diretamente relacionada com o sistema imune, especificamente, na modulação da liberação de citocinas que são responsáveis pela inflamação e regulação do sistema imunológico (GERMANY, 2006).

Em resposta à atividade sináptica excitatória e a elevação de Ca^{2+} intracelular, endocanabinóides são sintetizados para agir nos receptores canabinóides (BRUCKI, 2015). E de modo semelhante, fitocanabinóides e canabinóides sintéticos, interagem com os receptores desencadeando reações em vários constituintes intercelulares. Os receptores canabinóides são incorporados na membrana celular onde estão acoplados a proteína G e a enzima adenilato ciclase (AC); logo, os ligantes ativam esses receptores e desencadeiam uma série de reações (JOY; WATSON; BENSON, 1999).

Essas reações incluem a inibição de AC, que diminuirá a produção de AMP cíclico, abertura dos canais de potássio (K^+), que diminui o disparo das células no envio de sinais e o fechamento de canais de cálcio, que diminui a liberação de neurotransmissores. E desse modo, cada uma dessas modificações poderá interferir na comunicação celular (JOY; WATSON; BENSON, 1999). Abaixo a figura 4 demonstra essas reações:

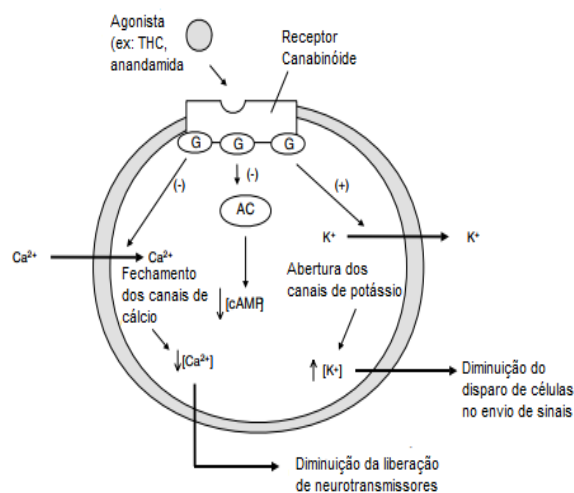


Figura 4 - Reações intracelulares entre ligantes e receptores.
Fonte: Adaptado de JOY; WATSON; BENSON, 1999.

Em relação às enzimas envolvidas na síntese de endocanabinóide estão presentes uma fosfolipase específica (arachidonoyl-phosphatidylethanolamine-phospholipase D – NAPE-PLD) responsável pela produção AEA e a lipase (diacygly-cerol lipase – DAGL) que sintetiza o 2-AG. No entanto, uma vez sintetizados, os endocanabinóides são rapidamente degradados. Neste caso, a hidrolase das amidas dos ácidos graxos (fatty acid amide hydrolase – FAAH) é responsável pela degradação da AEA, enquanto que o 2-AG é degradado pela lipase de gliceróis (monocylglycerol lipase –

MAGL) (FONSECA et al., 2013).

USO DO CBD NAS CRISES CONVULSIVAS

As crises convulsivas se caracterizam por episódios limitados de disfunção cerebral, decorrentes da descarga anormal das células neuronais. Inúmeras afecções neurológicas podem desencadear essas crises, desde determinadas infecções até o acometimento por neoplasias e lesões crânio-encefálico. Elas podem ser divididas em: parciais, de início em local específico no cérebro e generalizadas, quando não possui início localizado (KATZUNG, 2014). Esta última destaca duas categorias importantes: tônica-clônicas e as crises de ausência (RANG et al., 2011).

As manifestações clínicas dependem da descarga e o seu grau de propagação. Crises parciais incluem contrações musculares involuntárias, alterações sensitivas anormais, efeitos comportamentais e sobre o humor e, perda da consciência. Já as crises tônicas-clônicas, há perda da consciência, forte contração muscular involuntária, breve interrupção da respiração e inconsciência temporária. E por fim, as crises de ausência, comuns em crianças, que inconscientemente fixam o olhar no vazio e logo se recupera (RANG et al., 2011).

Normalmente, as crises convulsivas são controladas com o uso de fármacos anticonvulsivantes, que na maioria, atuam no bloqueio de cálcio ou potencialização da inibição (RANG et al., 2011). No entanto, algumas crianças com crises graves e adultos com crises focais podem apresentar resistência a esses fármacos, seja ela por acesso dos fármacos aos sítios-alvos ou, por falta de sensibilidade das moléculas-alvo a esses fármacos. Por isso, faz-se necessário, a identificação de novos fármacos a fim de conter crises de difícil controle e que não apresentam resultados com o uso dos anticonvulsivantes disponíveis (KATZUNG, 2014).

Nesse sentido, estudos com base nos derivados canabinóides demonstram-se promissores para esses casos. Em especial, o CBD, apresenta-se capaz de diminuir crises convulsivas em pacientes epiléticos refratários, de prevenir danos cerebrais irreversíveis e impedir efeitos retroativos de desenvolvimento individual (MATOS, 2017). No entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. Além disso, a segurança em longo prazo, suas propriedades farmacocinéticas e as interações medicamentosas não estão claras. Provavelmente devido à restrição legal da planta e seus derivados, apesar do CBD não ser considerado psicoativo (BRUCKI, 2015).

Em contrapartida, o Δ 9-THC pode apresentar efeito inverso em crises convulsivas. Estudos relatam que este derivado em baixas doses pode inibir as crises, mas em concentrações elevadas possui atividade epileptiforme ou convulsiva (KARLER, 1981; TURKANIS, 1978 apud MALCHER-LOPES, 2014). Portanto, cuidados especiais devem ser dados a fármacos derivados de Δ 9-THC e demais derivados canabinóides, já que estes podem apresentar uma relação distinta em relação as suas concentrações e desse modo, podem levar uma resposta diferente (MECHOULAM, 2010).

Em relação ao CBD, diversos relatos apontam segurança e baixa toxicidade em portadores de crises convulsivas (FONSECA et al., 2013). No entanto, no caso das crises convulsivas de pacientes epiléticos, por exemplo,

ainda não há evidências científicas que assegurem esse fato. Estudos são bem conduzidos, porém ainda representa um número restrito de pacientes envolvidos nas pesquisas (CFM, 2014).

O relato mais conhecido no caso das crises convulsivas é o de Anny Fisher, uma criança de cinco anos que desde os quarenta e cinco dias de idade já sofria manifestações de uma doença grave chamada encefalopatia epilética infantil. Anny sofria com crises convulsivas que evoluíram até os cinco anos de idade com cerca de oitenta crises convulsivas por semana sem que o uso de anticonvulsivante produzisse qualquer efeito terapêutico. Ela chegou a ser submetida à cirurgia para tentar interromper as crises, porém sem sucesso. E após recorrer ao uso de CBD, notou-se uma melhora expressiva até a cessação das crises convulsivas (TRF 1º REGIÃO, 2017).

Diante disso, Anny obteve na justiça a liberação para importar CBD. A decisão judicial levou em conta demonstrações preliminares da segurança e eficácia para seu caso, sem deixar de pretender a necessidade da ANVISA de dar continuidade para constatar esses quesitos. E neste momento reconheceu-se a importância da liberação e uso imediato do CBD diante da imprescindibilidade do fármaco para proteção da saúde e da vida da mesma (TRF 1º REGIÃO, 2017).

Contudo, é preciso salientar, que os casos descritos são crises convulsivas não tratáveis, ou seja, sem controle com fármacos atualmente disponíveis ou com a possibilidade de desencadear sérios efeitos colaterais que inviabilizaria seu uso. Portanto, casos em que qualquer efeito benéfico baseado em demais alternativas pode ser útil para o paciente (BRUCKI, 2015). Além disso, essa situação pode refletir em decisões cirúrgicas que, por sua vez, podem ser irreversíveis e até serem capazes de não cessar completamente as crises (CFM, 2014).

E foi com base nos estudos já existentes e por se tratar de crises refratárias que o Conselho Federal de Medicina (CFM) em 2014 resolveu aprovar mediante a resolução específica, ainda que sem aprovação por órgão regulamentador, o uso compassivo do CBD para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a fármacos usuais, conforme protocolos de utilização estabelecidos (CFM, 2014).

REGULAMENTAÇÃO DO CBD NO BRASIL E A IMPORTÂNCIA DE NOVOS ESTUDOS

A partir da Cannabis sativa é possível obter desde as preparações narcóticas, como por exemplo, o haxixe, com efeito psicoativo e alucinógeno, até fármacos promissores sintetizados a partir de seus derivados. No entanto, no Brasil, essa planta em qualquer de suas formas é proibida, seja ela para fins medicinais ou sociais (BUENO, 2014).

Por isso, até mesmo as pesquisas acerca do uso do CBD são restritas e burocráticas (DIOTTO; RODRIGUES, 2016). Tal fato justifica estudos clínicos insuficientes com número delimitado de indivíduos para alcançar a comprovação da segurança e eficácia desse derivado perante o órgão regulador – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (CFM, 2014).

Entretanto, a espera até que finalizem esses estudos é inviável para alguns pacientes. Muitos não conseguem aguardar registro e nem sequer a liberação para importação do CBD que hoje é concebida pela ANVISA. Essa

situação foi realidade para Anny Fisher, a primeira criança a obter na justiça o direito de importar o CBD (TRF 1º REGIÃO, 2017). E foi a partir da judicialização, que muitos portadores de crises convulsivas ganharam o direito de importar sua própria medicação que até então, no Brasil, não havia nenhum registro de medicamentos à base de CBD. Logo, a ANVISA regulamentou o uso medicinal do CBD (DIOTTO; RODRIGUES, 2016).

A Cannabis sativa, incluindo seus derivados, eram previstos na “Lista E” (Lista de plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas) da Portaria 344/1998 (BRASIL, 1998). Por meio da RDC nº 03 de 26 de janeiro de 2015, a portaria foi atualizada e o CBD passou a integrar na “Lista C1” (Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial). Essa mudança representou um marco no contexto do uso do CBD (BRASIL, 2015b).

Posteriormente, surgiu a RDC nº 17, de 06 de maio de 2015, a qual definiria critérios e procedimentos para importar, em caráter de excepcionalidade, produtos à base de CBD em associação com outros canabinóides (BRASIL, 2015a). Mais tarde, a RDC/ANVISA nº 66 de 18 de março de 2016, incluiu na Lista E, adendo permitindo a importação conforme os critérios da RDC nº 17/2015 (BRASIL, 2016a). E a RDC nº 128 de 02 de dezembro de 2016 atualizou o anexo I desta resolução e incluiu produtos à base de CBD (BRASIL, 2016b).

Em seguida, uma nova atualização da Portaria 344/1998 autorizou a prescrição médica de medicamentos registrados pela ANVISA à base de derivados da Cannabis sativa mediante Notificação de Receita A com Termo de Consentimento Informado ao Paciente e sob concentrações estabelecidas pela mesma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Essa foi sem dúvida, a atualização mais importante no âmbito da regulamentação do CBD.

Desse modo, foi registrado em 09 de janeiro de 2017 pela empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., o primeiro fármaco derivado de CBD, Mevatyl (THC: 27 mg/mL/CBD: 25mg/mL), cujo registro em outros países se dá com nome de Sativex, que por sua vez, possui sua indicação para espasticidade moderada a grave relacionada à Esclerose Múltipla. Este possui segurança e eficácia comprovada mediante estudos clínicos (BRASIL, 2017).

Por outro lado, portadores de crises convulsivas refratárias ainda aguardam liberação e registro de medicamento para sua indicação clínica. Mas, por entender a necessidade da utilização é que o CFM aprovou bem antes do órgão regulador, o uso ainda que compassivo do CBD para epilepsia de crianças e adolescentes refratários à medicação usual. E o fármaco específico para esses casos, é o Epidiolex, que já possui bons resultados em estudos clínicos, porém ainda insuficientes (CFM, 2014).

E diante desta situação, passa a surgir uma nova percepção acerca do uso de canabinóides, onde novos estudos e estratégias estão sendo abordadas em âmbito experimental, mais aplicações demonstradas e com isso, a expectativa de que no futuro, derivados canabinóides e sistema endocanabinóide sejam capazes de melhorar a qualidade de vida de pacientes que possuam crises convulsivas não controladas pelos medicamentos atualmente disponíveis (PAMPLONA, 2014).

MEDICAMENTOS DERIVADOS DA CANNABIS SATIVA

Os fármacos derivados de CBD atuam na modulação do sinal

canabinóide, seja por ativação ou inibição dos receptores e enzimas que sintetizam e degradam os endocanabinóides (FONSECA et. al, 2013). Os fármacos mais conhecidos são o Marinol[®] e o Sativex[®], ambos agonistas dos receptores canabinóides, pois atuam na ativação destes. Já o Acomplia[®] é um antagonista e sua atuação está envolvida na inibição desses receptores (GERMANY, 2006). Recentemente, está em estudo para casos graves e refratários de epilepsia infantil, o Epidiolex[®] (CFM, 2014).

MARINOL[®]

Marinol é o nome comercial do Δ 9-THC sintético (Dronabidol) que é produzido na forma de cápsulas pela Abbott Laboratories (FONSECA, et. al 2013). Este fármaco foi inicialmente aprovado em 1985 pela Food and Drug Administration (FDA) norte-americana para náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia de pacientes com câncer sem resposta aos antieméticos convencionais (GERMANY, 2006).

Mais tarde, recebeu aprovação para casos de anorexia relacionada à perda de peso em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e desde então, tem prescrição liberada em vários países como Canadá, Alemanha e Áustria (GERMANY, 2006). Entretanto, pelo fato do Δ 9-THC representar um derivado psicoativo da Cannabis sativa, possui como efeitos adversos episódios de euforia (PAMPLONA, 2014).

SATIVEX[®]

Sativex é um extrato hidroalcoólico à base de THC e CBD em concentrações semelhantes, conhecido pelo nome comercial de Sativex[®]. É preparado pela GW Pharmaceuticals sob a forma de spray-oral, o que permite maior absorção pela mucosa oral, além de flexibilizar e individualizar a dose de acordo com cada paciente (PAMPLONA, 2014).

Foi aprovado no Canadá em 2005 com intuito de atenuar os efeitos psicomiméticos e ansiogênicos provocados pelas altas doses de THC, sendo este, utilizado na rigidez muscular e dor neuropática da Esclerose Múltipla, além da aplicação como analgésico em pacientes com câncer (FONSECA et al., 2013). No entanto, não é um fármaco recomendado para crises epiléticas devido à sua elevada proporção de Δ 9-THC na sua composição (PEDRAZZI, 2014).

ACOMPLIA[®]

Acomplia é o nome comercial do fármaco, cujo princípio ativo é o rimonabanto. É produzido pela Sanofi Aventis e recebeu aprovação em 2006 pela Agência Européia de Medicamentos para casos de obesidade (GERMANY, 2006). No entanto, foi contraindicado e proibido sua comercialização devido aos efeitos adversos, tais como: ataques de pânico e ansiedade (FONSECA et al., 2013).

É um antagonista do receptor CB1, sua ação está relacionada à perda de peso e, além disso, pode promover a abstinência do tabaco. Pesquisas relatam, que inibidores sintéticos envolvidos no metabolismo dos endocanabinóides, como o rimonabanto, foram úteis em modelos animais de

diversas doenças, inclusive em crises convulsivas epiléticas (RANG et al., 2011).

EPIDIOLEX®

Epidiolex é um fármaco obtido exclusivamente de CBD. Foi desenvolvido pela GW Pharmaceuticals para síndromes de epilepsias severas com início precoce e resistente a medicações usuais. Estudos avaliam sua eficácia em um dos tipos mais difíceis de epilepsia, a Síndrome de Lennox-Gastaut, e seus efeitos já são promissores (GW PHARMACEUTICALS, 2017). Esse tipo de crise epilética ocorre em crianças e está associado a retardo mental progressivo (RANG et al., 2011).

Resultados desses estudos demonstram que além de fornecer reduções significativas nas convulsões, ele apresenta perfil aceitável de segurança e tolerabilidade. E os efeitos adversos são de grau leve ou moderado, sonolência e diminuição do apetite foram os mais observados. No entanto, sua segurança e eficácia ainda não foram comprovadas perante aos órgãos reguladores (GW PHARMACEUTICALS, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De fato, a Cannabis sativa é uma planta rica em derivados canabinóides de alta eficácia terapêutica para portadores de crises convulsivas. É uma planta muito conhecida, de fácil cultivo, porém tem seu uso proibido por apresentar efeitos alucinógenos, que por sua vez, são desencadeados por um dos derivados mais potentes da planta, o $\Delta 9$ -THC. No entanto, este não possui indicação para crises convulsivas, pois em altas doses pode induzir ação convulsivante.

Por outro lado, o CBD além de não possuir efeito alucinógeno, é altamente eficaz como anticonvulsivante, sendo, portanto, de grande importância para evitar crises convulsivas refratárias. Tanto o $\Delta 9$ -THC quanto CBD estão envolvidos num sistema endocanabinóide responsável pela modulação de sinais no corpo. E apesar do CBD não possuir todos seus mecanismos esclarecidos, sabe-se que muitas funções do corpo podem ser afetadas pelos constituintes do sistema envolvido.

Relatos científicos apontam bons resultados em relação ao uso do CBD, e casos específicos como o de Anny Fisher, contribui para uma posição mais favorável acerca da regulamentação terapêutica deste derivado canabinóide. Portanto, espera-se que pesquisas ainda mais aprofundadas possam contribuir para o reconhecimento da segurança e eficácia do CBD a curto e longo prazo e desse modo, possa proporcionar boas condições de saúde e melhor qualidade de vida para portadores de crises convulsivas refratárias.

REFERÊNCIAS

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 58, n. 3. p. 267- 279, 2008.

BUENO, F. S. **A concretização do direito à saúde pelo poder judiciário: o**

caso de anny fischer. 2014. 59 p. Dissertação (Monografia em Direito) - Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Faculdade de Ciências Jurídicas e Sociais, Brasília, 2014.

BRASIL. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Portaria 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, seção 1, p. 3, dez/1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. RDC nº 17, de 06 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, seção 1, p. 50, maio 2015a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. RDC nº 3 de 26 de janeiro de 2015. Dispõe sobre atualização do anexo I, Lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Percursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, seção 1, jan de 2015b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. RDC nº 66, de 18 de março de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, seção 1, p. 28, março de 2016a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 128 de 08 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC, em conformidade com o capítulo I - seção II da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, dez 2016b.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Nota Técnica nº 01/2017/GMESP/GGMED/ANVISA. Brasília, 2017.

BRUCKI, S. M. D. et al. Canabidioides e seu uso em neurologia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**. São Paulo, v. 73. n.4. p. 371-374, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.113/2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, seção I, p. 183, dez 2014.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta farmacêutica portuguesa**. v. 2, n. 2. p. 97-104. 2013.

GERMANY, H. Los cannabidinoídes y el sistema endocannabidinoíde. **Cannabinoídes**. v. 1, n.1. p. 10-14, 2006.

GRAFF, F. G. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. 2 ed. São Paulo: Ed EPU, 1989. p. 121-125.

GW PHARMACEUTICALS, 2017. Disponível em: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>. Acesso em 15 de set. de 2017.

JOY, J. E.; WATSON, S. J.; BENSON, J. A. Marijuana and medicine: assessing the science base. **National Academy Press**. Nova York, 1999. p. 40-42.

KARLER, R.; TURKANIS, S. A. 1978. Cannabis and epilepsy. **Adv Biosci** 22-23, p. 619-641 apud MALCHER-LOPES, R. Canabinóides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**. v. 13, n.1. p. 43-59, 2014.

KATZUNG, B. G., MASTERS, S. B., TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 403-420.

MALCHER-LOPES, R. Canabinóides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**. v. 13, n.1. p. 43-59, 2014.

MATOS, R. L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**. v. 9, n. 2. 2017.

MATTOS, P. E. O. Modelos internacionais de regulamentação do uso medicinal da cannabis. In: BOKANY, V. **Drogas no Brasil: entre a saúde e a justiça: proximidades e opiniões**. São Paulo: Fundação Perseu Abramo. p. 188, 2015.

MECHOULAM, R. Endocannabinóides e transtornos psiquiátricos: a estrada à frente. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 32. p. S5-S6, 2010.

MELO, L. A.; SANTOS, A. O. O uso do canabidiol no Brasil e o posicionamento do órgão regulador. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, p. 47-51, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, dez 2016.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de cannabis? **Revista da biologia**. Rio de Janeiro, v. 13, n. 1. p. 28-35, 2014.

PEDRAZZI et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina**. Ribeirão Preto, v. 47, n. 2. p. 112-119, 2014.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol otido da cannabis sativa. **Revista Uningá**. v. 20, n. 3. p. 101-106, 2014.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia** [Tradução de: Pharmacology]. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 221-227.

RIBEIRO, J. A. C. **A cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 51 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

RODRIGUES, A. G.; DIOTTO, N. O uso do canabidiol em pacientes portadores de epilepsia: A possibilidade de garantia do direito fundamental à vida. **Derecho y Cambio Social**. p. 3-2, 2016.

SILVA, A. S.; DEUS, A. A. Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: Estudo comparativo. **Análise Psicológica**. v. 23, n. 2. p. 151-172, 2005.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS; Florianópolis: Ed. UFSC, 2007. p. 923-928.

Tribunal Regional Federal. Região, 1. 3º VARA FEDERAL. Procedimento Ordinário nº 0024632-22.2014.4.01.3400. Disponível em: <https://processual.trf1.jus.br/consultaProcessual/processo.php?proc=0024632220144013400&secao=DF&pg=1&enviar=Pesquisar>. Acesso em 15 de set. de 2017.