

Isabella D'Andrea Meira | Daniela Fontes Bezerra



Guia Prático

do Uso de
Canabinoides
em **Epilepsia**

Diivros

GUIA PRÁTICO DO USO DE

Canabinoídes em Epilepsia



SUMÁRIO



CAPÍTULO 1

O Sistema Endocanabinoide 1

- Flavio Henrique de Rezende Costa
- Gabriel de Castro Micheli

CAPÍTULO 2

Canabidiol como Alternativa Terapêutica nas Epilepsias 13

- Rubens Wajnsztein

CAPÍTULO 3

Farmacologia dos Principais Canabinoides: CBD, THC e CBG 19

- Aline Chacon Pereira
- Marília Bezerra Magalhães Martins
- Flavio Henrique de Rezende Costa

CAPÍTULO 4

Canabinoides e Epilepsia – Uso Atual 35

- Marília Bezerra Magalhães Martins
- Isabella D’Andrea Meira

CAPÍTULO 5

Mecanismos de Ação

– O que Sabemos até Agora 49

- Marília Bezerra Magalhães Martins
- Lecio Figueira Pinto

CAPÍTULO 6

Efeitos Adversos e Interação Medicamentosa 65

- Leonardo Araújo
- Priscila Martins

CAPÍTULO 7

Efeitos Cognitivos a Longo Prazo do Uso de

Canabinoides 81

- Monique Castro Pontes
- Daniela Fontes Bezerra

CAPÍTULO 8

Como Prescrever Canabidiol

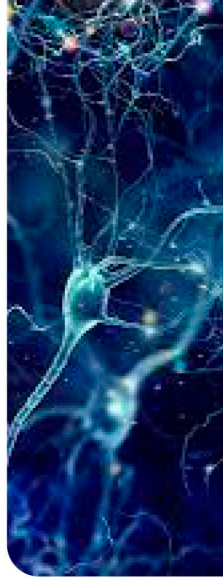
para o Tratamento para Epilepsia 91

- Isabella D’Andrea Meira
- Daniela Fontes Bezerra

Índice Remissivo 105

O Sistema Endocanabinoide

FLAVIO HENRIQUE DE REZENDE COSTA
GABRIEL DE CASTRO MICHELI



Introdução

Os dois principais endocanabinoides são a anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Essas moléculas interagem ativamente com os receptores canabinoides. Existe um aparato enzimático responsável pela síntese e pela degradação dos endocanabinoides. A sinalização endocanabinoide está envolvida na regulação celular, de tecidos, dos órgãos, na homeostase do organismo, no desenvolvimento cerebral, na liberação de neurotransmissores, na plasticidade sináptica e na liberação de citocinas da micróglia. O sistema endocanabinoide está disfuncional na maioria dos distúrbios neurológicos, psiquiátricos, na dor crônica e nas doenças inflamatórias.

Os endocanabinoides modulam diferentes receptores e sua biossíntese e vias catabólicas são frequentemente compartilhadas com outros mediadores endógenos. Esse complexo de interações é considerado parte de um sistema de sinalização expandido, modernamente denominado endocanabinoidoma.

Nas últimas três décadas, os receptores de canabinoides e os endocanabinoides – moléculas endógenas capazes de ativar os

receptores canabinoides – foram descobertos em diferentes tecidos, incluindo os nervos periféricos, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico. Os endocanabinoides estão implicados em diversas funções fisiológicas, incluindo a cognição, o humor, o controle motor, o comportamento alimentar e a dor (Cristino *et al.*, 2020; Mammana *et al.*, 2019).

Existem dois tipos de receptores canabinoides: o receptor CB1 que é acoplado à proteína G. Ele é expresso abundantemente no cérebro e tem alta afinidade pelo THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol); e o receptor CB2 que também é acoplado à proteína G; porém, está expresso de forma mais abundante no sistema imunológico e no sistema nervoso periférico. Os lipídios anandamida (etanolamida do ácido araquidônico) e o 2-AG demonstraram alta afinidade pelos receptores CB1 e CB2 no cérebro e no intestino, sendo considerados os principais endocanabinoides.

O receptor transiente de potencial vaniloide do tipo 1 (TRPV1) está abundantemente localizado nas fibras sensitivas dos nervos periféricos e apresenta forte interação com os endocanabinoides. Esses receptores estão implicados na sinalização sensitiva e na modulação da dor.

O receptor GPR55 é acoplado à proteína G. Em humanos, é codificado pelo gene GPR55. Os receptores GPR55, junto com os GPR119 e GPR18, são considerados novos receptores canabinoides. Em virtude do intenso antagonismo do CBD ao GPR55, alguns grupos de pesquisadores o denominaram receptor CB3.

Existe todo um aparato enzimático envolvido na biossíntese e na inativação dos endocanabinoides. A ativação e a inativação dessas enzimas vêm sendo estudadas como potencial terapêutico, mas trata-se de um processo extremamente complexo, por causa das múltiplas vias de sinalização do sistema endocanabinoide (Costa e Rosso, 2021) (Tabela 1.1).

A *fatty acid amine hydrolase* (FAAH) é a enzima responsável pela hidrólise da anandamida; portanto, responsável pela sua degradação. A enzima *N-acylphosphatidylethanolamine-specific phospholipase d-like hydrolase* (NAPE-PLD), por outro lado, é a responsável pela biossíntese da anandamida. Diversos estudos pré-clínicos acessaram os potenciais terapêuticos de moléculas que poderiam bloquear ou estimular a atividade molecular dessas enzimas. Sabe-se, por exemplo, que o CBD apresenta – dentre os diversos mecanismos de ação – a capacidade de bloquear a atividade da FAAH, aumentando indiretamente os níveis de anandamida.

Tabela 1.1. Principais enzimas e receptores envolvidos no sistema endocanabinoide

Sistema endocanabinoide	Componente	Papel
Receptores	CB1 (tipo: metabotrópico acoplado à proteína G)	Receptor do THC e endocanabinoide
	CB2 (tipo: metabotrópico acoplado à proteína G)	Receptor do THC e endocanabinoide
	TRVP-1 (Tipo: canal catiônico)	Interação com endocanabinoides, com THC e com diversos fitocanabinoides
	GPR55/GPR18/GPR119 (Tipo: acoplado à proteína G)	Também conhecidos com receptores órfãos. Implicados como novos receptores canabinoides. O receptor GPR55 (também imputado como receptor CB3) é fortemente antagonizado pelo CBD
Enzimas	FAAH	Hidrólise da anandamida
	NAPE-PLD	Biossíntese da anandamida
	MAGL	Hidrólise da 2-AG
	DAGL α e DAGL β	Biossíntese da 2-AG

TRVP-1: transiente de potencial vaniloide do tipo 1; **FAAH:** *fatty acid amine hydrolase*; **NAPE-PLD:** *N-acylphosphatidylethanolamine-specific phospholipase d-like hydrolase*; **MAGL:** *monoacylglycerol lipase*; **DAGL α e β :** *diacylglycerol lipase α e β* .

Adaptada de: Costa e Rosso, 2021.

A enzima *monoacylglycerol lipase* (MAGL) é a responsável pela hidrólise do 2-AG e as enzimas *diacylglycerol lipase* α e β (DAGL α e DAGL β), são as responsáveis pela síntese do 2-AG – sendo a subtipo α mais expressa no SNC e a tipo β expressa no fígado.

O conceito expandido atual é o de endocanabinoidoma, ou seja, de uma vasta rede de mediadores, vias e de processos metabólicos que se sobrepõem. Esse sistema complexo apresenta desafios para o desenvolvimento de medicamentos seletivos com base nos endocanabinoides, mas também oferece novas oportunidades para a exploração de fitocanabinoides, como o canabidiol (CBD), o $\Delta 9$ -tetra-hidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC), o canabigerol (CBG), o canabinol (CBN) e o canabicromeno (CBC) – moléculas que interagem com esse sistema (Cristino *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2017).

Diversos estudos apontam os endocanabinoides como moléculas pleiotrópicas envolvidas na sinalização e no restabelecimento da homeostase após insultos patológicos. Tais descobertas abriram as portas para o desenvolvimento científico de diversas terapias, especialmente na oncologia e na neurologia (Peres *et al.*, 2018; Kluger *et al.*, 2015).

Nos EUA, os canabinoides sintéticos nabilone e dronabinol foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da anorexia e da náusea relacionadas com a quimioterapia. O Sativex® (*spray* com THC 2,7 mg + canabidiol 2,5 mg/dose) foi aprovado na Europa pela European Medical Agency (EMA) e no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da dor e da espasticidade associadas a esclerose múltipla (Costa *et al.*, 2023; Novotna *et al.*, 2011; Russo, 2018).

O medicamento Epidiolex® (extrato natural de CBD isolado) recebeu aprovação regulatória pela FDA para o tratamento das síndromes de Dravet e de Lenox-Gastaut e, mais recentemente, para a epilepsia associada ao complexo da esclerose tuberosa (Devinsky *et al.*, 2017; Thiele *et al.*, 2021).

O papel neurofisiológico do sistema endocanabinoide expandido (endocanabinoidoma)

Os endocanabinoides são sinalizadores sinápticos retrógrados, responsáveis pela manutenção dos mecanismos de plasticidade, de homeostase e de modulação neuronal.

Os fenômenos fisiológicos da sinalização retrógrada endocanabinoide são conhecidos como supressão da despolarização excitatória (SDE) e supressão da despolarização inibitória (SDI). Ambos os eventos ocorrem a partir da produção do 2-AG no neurônio pós-sináptico e sua liberação, para ação retrógrada, nos receptores canabinoides que se encontram no neurônio pré-sináptico (Figura 1.1).

Esses eventos fisiológicos se dão em duas etapas: (1) a estimulação tetânica de aferentes excitatórios leva à liberação de glutamato, que estimula o receptor metabotrópico do glutamato (mGluR5), iniciando assim a biossíntese do 2-AG. A ativação do receptor AMPA também participa desse processo. Outros receptores também podem ativar a fosfolipase C (PLC) e o diacilglicerol lipase (DAGL), que são necessários para a síntese de 2-AG, e induzem inositol trifosfato (IP3), o que causa a mobilização intracelular de cálcio; (2) o 2-AG atua retrogradamente, ativando o receptor canabinoide pré-sináptico 1 (CB1), levando à depressão da liberação dos neurotransmissores. Esse processo se dá a partir de um potencial de ação associado ao influxo de Ca^{2+} via canais de Ca^{2+} voltagem dependentes – que é amplificado pela liberação intracelular de Ca^{2+} induzida pelos receptores canabinoides metabotrópicos.

Os principais neurotransmissores envolvidos nesse processo de modulação sináptica são o glutamato (neurotransmissor excitatório) e o GABA (neurotransmissor inibitório).

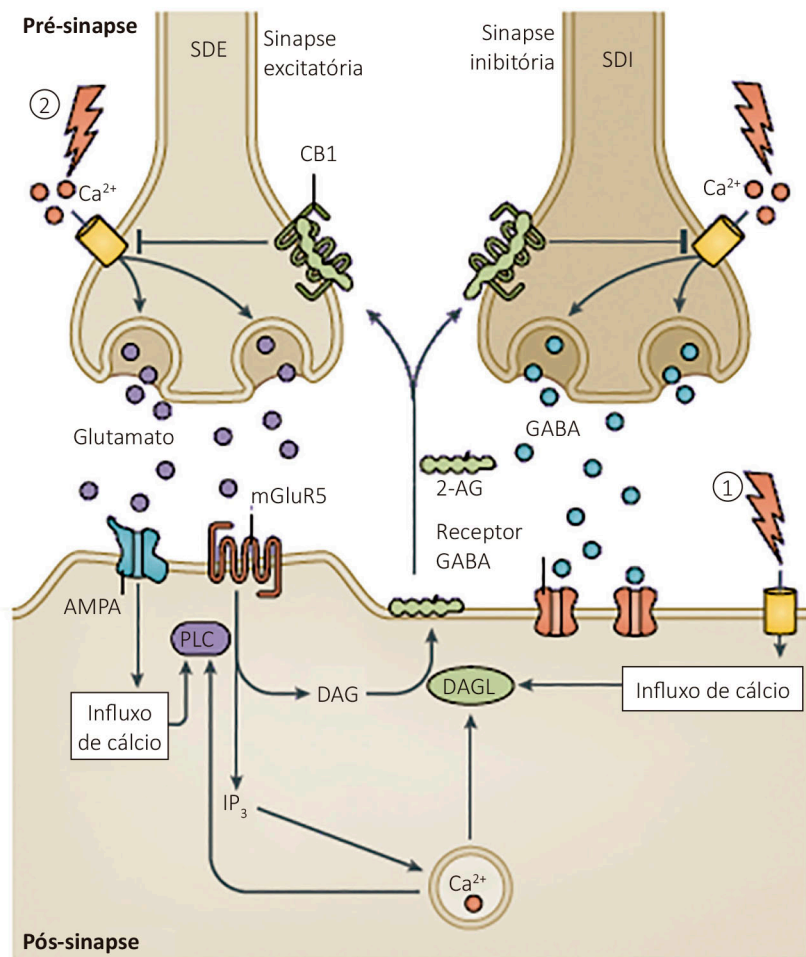


Figura 1.1. Os endocanabinoides são moduladores sinápticos retrógrados. Na figura observa-se exemplos de sinapse excitatória via receptores AMPA e mGluR5 (glutamatérgica) e inibitória (GABAérgica). A partir do excesso de excitação ou de inibição, o 2-AG é secretado no neurônio pós-sináptico e se liga retrogradamente ao receptor metabotrópico CB1 pré-sináptico. A ativação dos canais de cálcio suprime a atividade sináptica, em um processo que ocorre sob demanda. **2-AG:** 2-araquidonoilglicerol; **SDE:** supressão induzida pela excitação; **SDI:** supressão induzida pela inibição; **GABA:** ácido gama-aminobutírico; **DAG:** diacilglicerol; **DAGL:** diacilglicerol lipase; **Receptor AMPA:** receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico; **PLC:** fosfolipase C.

Adaptada de: Cristino (2020).

Os receptores do endocanabinoide nos distúrbios neurológicos agudos ou degenerativos

Evidências pré-clínicas indicam que a ativação terapêutica do receptor pré-sináptico canabinoide 1 (CB1) nos neurônios glutamatérgicos pode ter papel neuroprotetor de doenças neurológicas agudas (hipóxia ou traumatismo) e nos distúrbios neurodegenerativos ou inflamatórios.

Alguns estudos apontam que, nas doenças neurodegenerativas, a sinalização CB1 pode perder a seletividade espacial, espalhando-se por outras populações de receptores CB1, como as terminações GABAérgicas ou nos astrócitos. Nos últimos dois casos, a sinalização disfuncional CB1 poderia contribuir para a excitotoxicidade.

Outros receptores, como canais de Ca^{2+} tipo T (Cav3.2) e receptor órfão 55 acoplado à proteína G (GPR55), o receptor TRPV1 e o receptor CB2 – expressos nos neurônios e na micróglia – poderiam neutralizar ou contribuir para modulação da excitabilidade neuronal e da excitotoxicidade do glutamato. O receptor TRPV1 pós-sináptico reduziria a excitotoxicidade do glutamato, promovendo a inibição da sinalização do receptor AMPA.

As lesões hipóxicas (agudas) e neurodegenerativas (crônicas) estariam associadas a ativação microglial, o que poderia produzir efeitos fisiológicos pró-inflamatórios ou neuroprotetores. A ativação dos receptores CB2 e do receptor ativado por proliferação de peroxissoma- γ (PPAR- γ) e PPAR- α promoveriam os efeitos do tipo neuroprotetores. Os receptores GPR18 e GPR55 regulariam a migração microglial e estariam implicados nos mecanismos de estabilização da atividade neuronal cortical. O forte antagonismo do CBD aos receptores GPR55 explicaria, por exemplo, seu potente efeito anticonvulsivante. Por outro lado, o papel dos receptores TRPV1 na regulação do equilíbrio entre inflamação e neuroproteção ainda está sob elucidação.

A micróglia reativa produziria citocinas que estimulariam a formação de astrócitos, que, por sua vez, modulariam a migração e a diferenciação

de células-tronco neurais liberando fatores tróficos que participariam do processo de gliose. A ativação dos receptores CB1 e CB2 estimularia a migração e a proliferação de células-tronco neurais e, juntamente com o PPAR- γ , induziriam a neurogênese na fase adulta (Figura 1.2).

Perspectivas

O papel homeostático do sistema endocanabinoide talvez seja o maior atrativo para o desenvolvimento de novas terapias médicas. Como moléculas pleiotrópicas, as substâncias “endocanabinoide-*like*”, como os fitocannabinoides, já possuem papel terapêutico estabelecido em formas graves de epilepsias e na dor crônica, por exemplo.

Outros potenciais a serem explorados são as ações anti-inflamatórias e antitumorais dos canabinoides. Sabe-se que a inflamação é via comum em diferentes processos patológicos – inclusive no processo fisiológico do envelhecimento. A modulação de vias sinalizadoras de inflamação e tumorais pelos canabinoides é um caminho que deve ser seguido no desenvolvimento de novas pesquisas clínicas.

Finalmente, mais pesquisas são necessárias sobre o papel da microbiota intestinal na neuroinflamação e do endocanabinoidoma no eixo intestino-cérebro. Evidências sugerem que os endocannabinoides e substâncias endocanabinoide-*like* – como o PEA (palmitoiletanolamida) – participariam ativamente na redução da inflamação associada ao “intestino permeável”, além de modular a expressão da microbiota intestinal.

Uma das teorias, ainda sob elucidação, seria a ação de mediadores canabinoides na redução da liberação de substâncias neurotóxicas pelo intestino permeável (cronicamente inflamado). Mediadores tóxicos poderiam afetar o cérebro diretamente – por difusão através da barreira hematoencefálica – ou indiretamente, via fibras mioentéricas e vagais.

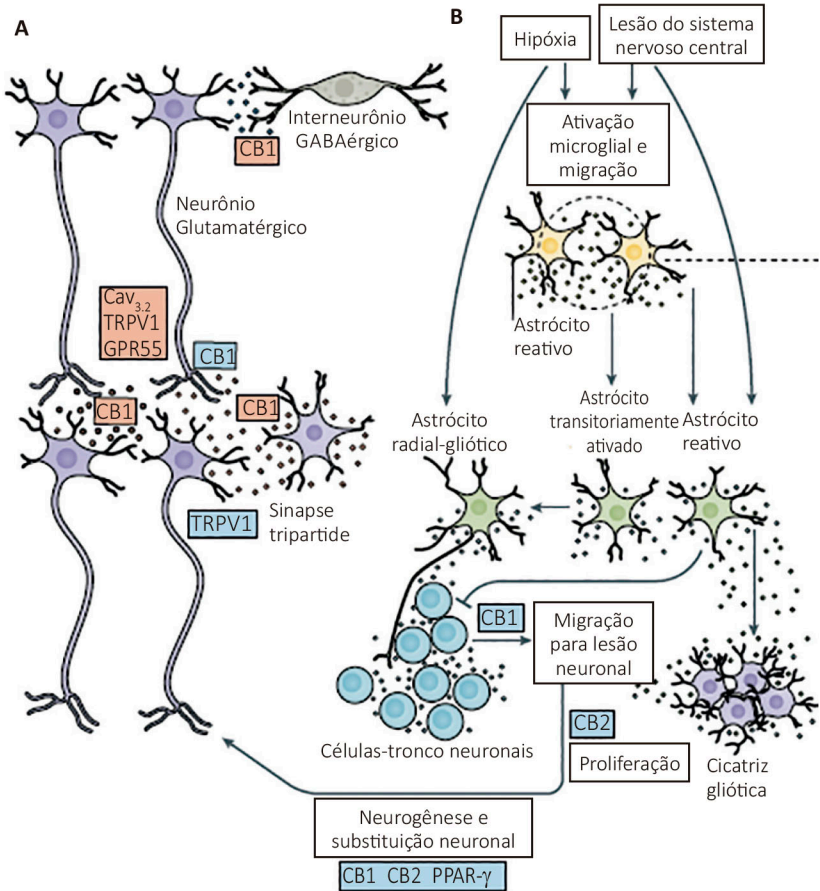


Figura 1.2. O papel do endocanabinoide nas injúrias do SNC. A ativação dos receptores marcados em vermelho seria deletéria e a dos receptores em azul seria protetora. A ativação dos receptores sem coloração poderia ser deletéria ou protetora, dependendo do contexto. A ativação retrógrada dos receptores CB1 pelos endocanabinoides nos neurônios glutamatérgicos é considerada protetora em modelos de doenças neurológicas agudas e neurodegenerativas. O papel dos receptores CB1, CB2, TRPV1 e dos PPAR-γ nos mecanismos de neurogênese ou de gliose parece ocorrer a partir de processos da ativação e da migração da micróglia reativa. As células-tronco neuronais teriam um papel central no processo de gliose. A ativação CB1/CB2 teria um papel fundamental nos mecanismos de neurogênese. Os receptores CB1 perderiam a seletividade espacial – espalhando-se para terminais GABAérgicos e dos astrócitos – o que contribuiria para excitotoxicidade. TRPV1: receptor transiente de potencial vaniloide do tipo 1; PPAR-γ: receptor ativado por proliferação de peroxissoma-γ; SNC: sistema nervoso central.

Adaptada de: Cristino (2020).

Pontos-chave

- Os receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2) são receptores metabotrópicos acoplados à proteína G.
- Os receptores CB1 estão expressos no SNC, em especial no córtex pré-frontal, entorrinal e nos núcleos da base. Os receptores CB2 estão expressos nas terminações nervosas do sistema nervoso periférico, no corpo dos neurônios sensitivos, no sistema imunológico e na micróglia.

Bibliografia sugerida

- Costa FHR, Oliveira SP, Rydz E, Micheli GC, Cozatti L. Monografia dos canabinoides. 1. ed. 2023.
- Costa FHR, Rosso AL. Medical cannabis: practical aspects. What is the evidence? ResearchGate Preprint. 2020.
- Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(1):9-29.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *New Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20.
- Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Mov Disord*. 2015;30(3):313-27.
- Lim K, See YM, Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4):301-12.
- Mammana S, Cavalli E, Gugliandolo A, Silvestro S, Pollastro F, Bramanti P, et al. Could the combination of two non-psychotropic cannabinoids counteract neuroinflammation? Effectiveness of cannabidiol associated with cannabigerol. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019;55(11).
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9).

- Peres FF, Lima AC, Hallak JEC, Crippa JA, Silva RH, Abílio VC. Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders? *Front Pharmacol.* 2018;9:482.
- Russo EB. Cannabis therapeutics and the future of neurology. *Front Integr Neurosci.* 2018;12:51.
- Thiele EA, Martina Bebin E, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. (2021). Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex a placebo-controlled randomized clinical trial supplemental content CME Quiz at jamacmelookup.com. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):285-92.

O livro **Guia Prático do Uso de Canabinoides em Epilepsia** é uma obra que tem como objetivo fornecer informações com embasamento científico sério e orientações para profissionais de saúde que desejam entender melhor o uso de canabinóides no tratamento da epilepsia.

Escrito por especialistas no assunto, o livro começa explicando o que são canabinoides e como eles afetam o sistema nervoso central. Em seguida, as autoras apresentam uma revisão detalhada das evidências científicas disponíveis sobre o uso de canabinoides no tratamento da epilepsia.

Além disso, o livro aborda questões práticas relacionadas com o uso de canabinoides em pacientes com epilepsia, como a dosagem adequada, os possíveis efeitos colaterais e as interações com outros medicamentos. As autoras também fornecem orientações sobre como escolher um produto de qualidade e como garantir a segurança do paciente durante o tratamento.

No geral, o **Guia Prático do Uso de Canabinoides em Epilepsia** é uma obra essencial para todos aqueles que desejam entender melhor como os canabinoides podem ser usados como uma opção de tratamento complementar ou alternativa para a epilepsia, fornecendo informações claras e precisas para auxiliar na tomada de decisões informadas sobre o tratamento.

Dilivros

ISBN 978-65-86143-65-2



9 786586 143652