

Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia
Cannabidiol for the treatment of patients with West syndrome and epilepsy
Canabidiol para el tratamiento de pacientes con síndrome de West y epilepsia

Recebido: 02/08/2020 | Revisado: 13/08/2020 | Aceito: 18/08/2020 | Publicado: 23/08/2020

Thaís Ribeiro Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5658-4151>

Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil

E-mail: thaisrgarcia13@hotmail.com

Miguel Carlos Azevedo Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9749>

Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil

E-mail: miguelcarlosac@hotmail.com

Geovanna de Oliveira Araújo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-4958>

Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil

E-mail: geovanna.oas@gmail.com

Eduardo Francisco Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1609-1918>

Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil

E-mail: edu192375173@gmail.com

Jalsi Tacon Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>

Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil

E-mail: jalsitacon@gmail.com

Resumo

Compostos canabinoides apresentam propriedades terapêuticas, mas também efeitos psicotrópicos. O canabidiol (CBD) extraído da Cannabis sativa tem sido utilizado em casos de epilepsia, um distúrbio que ocorre no cérebro causado por predisposição genética, como na Síndrome de West. As epilepsias e seus sintomas podem provocar consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais, sobretudo quando não tratada em tempo hábil e com acompanhamento de um profissional habilitado. Diante do exposto, o presente estudo tem

por objetivo realizar uma revisão integrativa, relatando um caso clínico de uma paciente com a Síndrome de West, para avaliar os benefícios do uso do canabidiol no tratamento das crises de epilepsia. Uma revisão integrativa foi realizada a partir de pesquisas em bases de dados eletrônicas, e foi descrito o caso clínico. A administração do CBD ocasionou efeitos benéficos no tratamento coadjuvante a outros antiepiléticos. A paciente foi tratada com CBD por 7 meses e foram constatadas melhorias na interação, apresentou maior percepção e mais esperta na interação com o mundo a sua volta. É fundamental que um profissional capacitado e que compreenda o assunto acompanhe o paciente em cada progressão ou regressão da dose para o controle das crises. Ainda há muito o que estudar sobre o uso do CBD no tratamento da epilepsia, e também sobre a Síndrome de West, pois os efeitos do CBD dependem muito do organismo e o tipo de crise de cada paciente.

Palavras-chave: Alternativa terapêutica; Cannabis sativa; Espasmos infantis; Marijuana; Uso medicinal.

Abstract

Cannabinoid compounds have therapeutic properties, but also psychotropic effects. Cannabidiol (CBD) extracted from Cannabis sativa has been used in cases of epilepsy, a disorder that occurs in the brain caused by genetic predisposition, as in West Syndrome. Epilepsies and their symptoms can cause neurobiological, cognitive and psychosocial consequences, especially when not treated in a timely manner and accompanied by a qualified professional. Given the above, the present study aims to conduct an integrative review, reporting a clinical case of a patient with West Syndrome, to assess the benefits of using cannabidiol in treatment of epilepsy. An integrative review was conducted based on research in electronic databases, and the clinical case was described. The administration of CBD had beneficial effects in the adjunctive treatment to other antiepileptics. The patient was treated with CBD for 7 months and improvements in interaction were found, she had greater perception and smarter interaction with the world around her. It is essential that a trained professional who understands the subject accompanies the patient in each progression or regression of the dose for crisis control. There is still a lot to study about the use of CBD in the treatment of epilepsy, and also about West Syndrome, because the effects of CBD depend a lot on the organism and the type of crisis of each patient.

Keywords: Therapeutic alternative; Cannabis sativa; Infantile spasms; Marijuana; Medicinal use.

Resumen

Los compuestos cannabinoides tienen propiedades terapéuticas, pero también efectos psicotrópicos. El canabidiol (CBD) extraído de *Cannabis sativa* se ha utilizado en casos de epilepsia, un trastorno que ocurre en el cerebro causado por la predisposición genética, como en el Síndrome de West. Las epilepsias y sus síntomas pueden causar consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales, especialmente cuando no se tratan de manera oportuna y están acompañadas por un profesional calificado. Dado lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión integradora, que informa un caso clínico de un paciente con síndrome de West, para evaluar los beneficios del uso de canabidiol en el tratamiento de las crisis epilépticas. Se realizó una revisión integradora basada en la investigación en bases de datos electrónicas y se describió el caso clínico. La administración de CBD causó efectos beneficiosos en el tratamiento complementario a otros antiepilépticos. La paciente fue tratada con CBD durante 7 meses y se encontraron mejoras en la interacción, tenía una mayor percepción y una interacción más inteligente con el mundo que la rodeaba. Es esencial que un profesional capacitado que comprenda el tema acompañe al paciente en cada progresión o regresión de la dosis para el control de crisis. Todavía hay mucho por estudiar sobre el uso de CBD en el tratamiento de la epilepsia, y también sobre el Síndrome de West, porque los efectos del CBD dependen mucho del organismo y del tipo de crisis de cada paciente.

Palabras clave: Alternativa terapéutica; *Cannabis sativa*; Espasmos infantiles; Marijuana; Uso medicinal.

1. Introdução

Cannabis é um gênero de angiospermas que inclui três variedades diferentes: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. A palavra “cannabis” em latim deriva do grego κάμβησις (kámbēsis), e o termo era usado para se referir a planta que permitia “uma maneira de produzir fumaça” (Lata et al., 2017). A *Cannabis sativa* L. (L. significa Linnaeus que indica a autoridade sob o primeiro nome dado a espécie) é uma planta da família cannabaceae domesticada desde a antiguidade, sendo utilizada na fabricação de cordas e confecção de fibras (cânhamo), e como psicotrópico (McPartland & Small, 2020).

A *Cannabis sativa* é uma espécie heterozigótica e dióica, ou seja, flores masculinas e femininas aparecem em duas plantas diferentes. As flores femininas são pequenas, aparecem agrupadas em espigas (inflorescências), são formadas de um ovário envolvido por um perigônio cupuliforme e encimado por dois longos estiletos filiformes articulados na base e providos de

papilas estigmáticas (McPartland & Small, 2020). A polinização da flor feminina é realizada através do vento. As flores masculinas são pequenas, com 5 sépalas esverdeadas e 5 estames (inflorescência masculina), que quando abertos liberam o pólen (Matos et al., 2017). A *C. sativa* possui talos com flores masculinas e outros com flores femininas, por este motivo sua colheita tem características próprias, uma vez que as flores masculinas tendem a morrer rapidamente após a floração. O principal meio de fertilização é a anemofilia (Lata et al., 2017).

Como a planta apresenta capacidade de se adaptar a diversos climas geralmente ocorrem modificações morfológicas nas folhas. Além disso, devido sua sensibilidade à luz, o período reprodutivo ótimo ocorre em dias curtos, o que acelera a floração (Matos et al., 2017; McPartland & Small, 2020).

A *C. sativa* apresenta composição química complexa, com mais de 400 compostos entre aminoácidos, carboidratos, hidrocarbonetos, esteroides, flavonoides, monosesquiterpenos e sesquiterpenos, entre outros (Matos et al., 2017; Sulak et al., 2017). Além disso, 10% desses compostos são classificados como canabinoides com atuação direta no cérebro humano. Esses compostos atuam em diferentes locais do sistema nervoso produzindo, conseqüentemente, efeitos diversos (Devinsky et al., 2016).

Cannabis sativa, ou popularmente conhecida como maconha, apresenta utilidades terapêuticas e seu uso com finalidades médicas tem sido cada vez mais frequente (Gaston & Szaflarski, 2018). Apresenta efeitos analgésicos, antieméticos e tranquilizantes, sendo utilizada com propósitos medicinais (Hussain et al., 2015; Matos et al., 2017). Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão integrativa, relatando um caso clínico de uma paciente com a Síndrome de West, para avaliar os benefícios do uso do canabidiol no tratamento das crises de epilepsia.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um método que oportuniza a síntese de diversos estudos publicados e permite reunir informações sobre uma área de estudo (Pereira et al., 2018). Esse método de pesquisa inclui a análise de estudos relevantes para a melhoria da prática clínica e para dar suporte a tomada de decisão, possibilitando uma síntese do assunto abordado, assim como a indicação de lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas a partir de novas pesquisas. As seguintes etapas foram realizadas para a construção dessa revisão integrativa: definição da questão norteadora do estudo; coleta de dados por meio da busca na literatura em base de dados eletrônicas, com a

definição de critérios de inclusão e exclusão para seleção; criação de um instrumento de coleta de dados a fim de colher as informações a serem utilizadas; avaliação dos estudos incluídos; interpretação e apresentação dos resultados obtidos.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados *Public Medlines* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico; além de sites oficiais como o da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Saúde. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde, que constam na plataforma DeCS da Biblioteca Virtual de Saúde: “cannabis”, “canabidiol”, “cannabinoids”, “epilepsy”, “west syndrome”; que foram utilizados em combinação, com auxílio de operadores Booleanos (and/or), em português e inglês. A coleta de dados foi realizada entre março e junho de 2020.

Os estudos incluídos na revisão integrativa permitem uma avaliação crítica do tema discutido sendo possível identificar lacunas que poderão direcionar futuras pesquisas. Os critérios de inclusão foram: artigos originais ou de revisão completos que investigaram o tema; sem restrição quanto ao período de publicação ou de idioma de publicação. Foram excluídos estudos que não investigassem o tema proposto, artigos de opinião, carta ao editor, que não estavam disponíveis para acesso na íntegra e que não atendessem aos critérios de inclusão descritos.

A primeira etapa foi identificar os estudos e se preenchiam os critérios estabelecidos, passando por uma seleção inicial das publicações realizada com leitura do título e resumo disponível para verificar se enquadravam na temática. Após essa etapa, os estudos previamente selecionados foram lidos na íntegra, empregando os critérios de inclusão e exclusão, para análise e obtenção das informações necessárias para a construção do presente estudo. Caso houvesse discordância entre os avaliadores sobre os critérios analisados, foi realizada discussão específica sobre o artigo em questão, confrontando ideias com base nos critérios adotados para a revisão.

Este estudo apresenta um relato de caso, cujo foco reside nas experiências de vida, que alteram ou formam o significado de si mesmo e tem como pressuposto básico a interpretação e compreensão (Pereira et al., 2018). Foram utilizados dados gerados a partir das observações de uma paciente infantil, referida com o nome fictício “Pérola”, que apresenta a Síndrome de West e utilizou canabidiol para o tratamento das crises de epilepsia. As informações foram colhidas na fala da mãe. As observações foram autorizadas pelos responsáveis e apenas dados de teor científico foram descritos, e o estudo foi autorizado pelo comitê de ética.

3. Resultados

A *Cannabis sativa* tem entre seus compostos o delta-9-tetra-hidro-canabinol (Δ^9 -THC), o canabidiol (CBD) e o canabigerol (CBG), e ainda outras 65 substâncias chamadas fitocanabinoides (Lata et al., 2017; Matos et al., 2017; Barbosa et al., 2020; McPartland & Small, 2020). Os estudos sobre esses compostos indicam ação dose-dependência e meia-vida nos receptores de canabinoides que estão acoplados a proteína G das células nervosas; identificados como receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2).

O receptor CB1 é encontrado principalmente no sistema nervoso central (cerebelo, glândula pituitária, hipotálamo, gânglios da base e hipocampo), nos terminais nervosos pré-sinápticos, responsável por estímulos neurocomportamentais dos canabinoides. O receptor CB2 está ligado ao sistema nervoso periférico atuando como principal receptor do canabidiol, e também ao sistema imunológico expresso em células T, células B, células esplênicas, em tonsilas e pode ainda ser expresso no trato gastrointestinal (Sulak et al., 2017; Crippa et al., 2018; Reithmeier et al., 2018).

O uso da *C. sativa* no tratamento de doenças teve início 4.000 anos antes de Cristo segundo relatos históricos (Matos et al., 2017). Nesse contexto, percebeu-se que distúrbios gastrointestinais, convulsões, malária, dor de parto e picadas de cobra, tinham seus efeitos reduzidos através de curandeiros locais que aplicavam a planta nas feridas ou faziam bebidas para ingestão (Lata et al., 2017). A comercialização da *C. sativa* data desde a antiguidade, mas começou nos meados do século XX para uso terapêutico específico. O foco era no efeito sedativo e hipnótico para combater males como a insônia (Hussain et al., 2015).

O uso diminuiu drasticamente a partir de 1930, devido aos efeitos indesejáveis. Além disso, os compostos da *Cannabis* ainda não tinham sido totalmente isolados nessa época (Matos et al., 2017). A partir dos estudos foram identificados compostos como hidrato de cloral, barbitúricos e paraldeído que limitaram ainda mais, naquela época, o uso da *Cannabis* devido aos efeitos psicóticos indesejáveis (Crippa et al., 2010; Sulak et al., 2017).

Na década de 1960, um grupo de pesquisadores detalhou os compostos da *Cannabis* e foi identificado em 1988 o primeiro receptor canabinoide (CB1) e, cinco anos depois o segundo receptor (CB2). A descoberta dos receptores canabinoides desencadeou uma intensa busca pelos seus ligantes endógenos o que incentivou novas pesquisas para o uso terapêutico dos compostos da planta (Matos et al., 2017). A descrição do sistema endocanabinoide permitiu entender como as substâncias farmacológicas agem no sistema nervoso (Hussain et al., 2015).

Ação do Canabidiol

O canabidiol é um composto extraído da *C. sativa* e os efeitos farmacológicos trazem benefícios ao sistema nervoso, na medida em que é um constituinte produtor de euforia, com potencial de aliviar a dor (Barbosa et al., 2020). Algo a ser esclarecido é até quando seu potencial analgésico, proveniente da sua composição, age no sistema nervoso de maneira assertiva. No entanto, estudos avaliam o uso com finalidades no tratamento da ansiedade, convulsão, esquizofrenia, depressão e para várias outras finalidades, agindo principalmente no sistema nervoso central (Matos et al., 2017; Reithmeier et al., 2018).

O tratamento com CBD causa efeitos colaterais comuns aos antipsicóticos, como o efeito extrapiramidal, alteração na capacidade física e mental (Crippa et al., 2018). Pode provocar relaxamento físico, mudanças na percepção, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e o aumento do apetite (Reithmeier et al., 2018). Alguns usuários apresentam efeitos desagradáveis (*bad trip*) com aumento da ansiedade, angústia, medo, tremor e sudorese (Devinsky et al., 2016; Sulak et al., 2017).

É importante ressaltar que os efeitos são diferentes dependendo da ocasião e do tipo de uso (fumo, extrato, etc.). Estudos demonstraram como efeitos adversos comuns ao uso da *C. sativa* a tontura, boca seca, náusea, desorientação, euforia, confusão, sedação, aumento da frequência cardíaca e problemas respiratórios (Crippa et al., 2019). Apesar de apresentar atividades terapêuticas comprovadas por pesquisas, o efeito colateral, isto é, a psicoatividade, ainda funciona como um obstáculo quanto à utilização da planta *Cannabis* com finalidade terapêutica (Reithmeier et al., 2018).

Devido a esses efeitos, vários estudos tentam compreender melhor as relações entre a estrutura química dos canabinoides e a atividade biológica apresentada por esses compostos. Estudos indicam que 40% da *C. sativa* é composta pelo CBD (Matos et al., 2017). Compreender a posologia correta para administrar adequadamente o tratamento é fundamental, visto que se o extrato for empregado inadequadamente, perde suas propriedades medicinais para o tratamento das enfermidades e distúrbios (Devinsky et al., 2016).

A utilização do CBD *in vivo* e *in vitro* continua sob intensa investigação. Apesar de notáveis resultados positivos, o uso do CBD ainda é controlado na maioria dos países. No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária retirou a *Cannabis sativa* da lista de substâncias proibidas e a classificou como medicamento de uso controlado. Em conformidade com a RDC, está autorizada a prescrição e a importação de medicamentos e produtos com *C. sativa* para uso exclusivo na saúde. Além disso, dispõe sobre produtos à base de CBD em associação com

outros canabinoides, dentre eles o THC, em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020 (Brasil, 2020).

Epilepsia ou Convulsões?

A palavra epilepsia designa a existência de um distúrbio neurológico associado a crises recorrentes de perda da consciência, acompanhadas de convulsões ou não, que surgem em intervalos irregulares de tempo (Reithmeier et al., 2018). Crises epilépticas são eventos clínicos fundamentados em alterações crônicas do equilíbrio excitatório ou inibitório do córtex cerebral, e nas propriedades de comunicação intracelular e propagação de potenciais elétricos nas redes neuronais (Porto, 2014; Song et al., 2017).

O termo epilepsia é usado para descrever disfunção cerebral que se caracteriza pelo surgimento periódico e sem previsão de crises convulsivas. Assim, a definição de epilepsia é devida a presença de ao menos uma convulsão, o que pressupõe facilidade do cérebro do indivíduo para causar crises epilépticas (Song et al., 2017). Aproximadamente 1% da população mundial é acometida por essa doença, que consiste na descarga anormal, excessiva e sincrônica, de neurônios do córtex cerebral (Matos, 2017; Gaston & Szaflarski, 2018).

As crises epilépticas podem ser divididas em crises generalizadas ou parciais. Quando a crise epiléptica acomete o sistema motor de maneira generalizada é denominada como convulsão (Porto, 2014). São generalizadas quando se espalham por todo o cérebro, ou crises parciais quando está restrita a uma parte específica do cérebro (Song et al., 2017). Pode ser simples, com início focal e quanto mais restrita for a área afetada haverá menos possibilidade de alterar a consciência. Já a forma complexa é caracterizada por distúrbios de consciência devido a disseminação da descarga epiléptica, com perda de consciência, confusão e desorientação (Devinsky et al., 2016; Reithmeier et al., 2018).

O tratamento inicial para crises convulsivas e para a epilepsia utiliza fármacos para diminuir a excitabilidade do tecido neural, aumentando o tônus inibitório. Aproximadamente 70% dos pacientes com epilepsia controlam as crises usando os fármacos disponíveis (Basilio & Ferreira, 2019). Mas, uma porcentagem significativa de indivíduos com lesões focais não consegue controlá-la com medicamentos (Gaston & Szaflarski, 2018).

No que se refere a epilepsia o tratamento é iniciado com anticonvulsivantes de acordo com o tipo de crise. Para crises inicialmente generalizadas utiliza-se o ácido valpróico, já para crises do tipo focal a escolha é o uso de carbamazepina, fenitoína ou também o ácido valpróico. O tratamento deve ser iniciado de maneira gradual (Song et al., 2017). O ácido valpróico pode

apresentar efeitos colaterais adversos como: sonolência, fadiga, tremor, insuficiência hepática, pancreatite, hemorragia aguda, encefalopatia, trombocitopenia, ganho de peso, alopecia. A carbamazepina apresenta como efeitos: sedação, cefaleia, diplopia, visão turva, rash cutâneo, transtornos gastrointestinais, ataxia, tremor, impotência, hiponatremia, neutropenia. Quanto à fenitoína, os efeitos observados são: ataxia, sonolência, letargia, sedação e encefalopatia, hiperplasia gengival, hirsutismo e dismorfismo facial (Porto, 2014).

Caso Clínico

“Pérola” é uma criança portadora da Síndrome de West (SW), um tipo de epilepsia de crises tônicas e focais, também chamada de epilepsia mioclônica. A SW foi assim denominada em homenagem ao médico inglês William James West, que fez a primeira descrição clínica da doença em 1841, baseado na observação clínica de seu próprio filho (Pavone et al., 2014; Osborne et al., 2019). Consiste em uma tríade que combina um tipo particular de crise epiléptica, denominada espasmo infantil, com padrão eletroencefalográfico característico, denominado hipsarritmia, habitualmente acompanhados por parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor (Calderón Romero et al., 2018). A incidência da SW varia entre 0,25 a 0,42/1000 nascidos vivos, com prevalência entre 0,14 e 0,19/1000 em crianças de 09 anos de idade (Çetin et al., 2018). O pico de idade de início situa-se entre 4 e 6 meses de idade e, em aproximadamente 90% dos casos os espasmos têm o início no primeiro ano de vida (Henriques-Souza et al., 2007; Osborne et al., 2019).

Durante essas crises tônicas ocorre a contração muscular mantida, de curta duração. Em geral, duram de 10 a 20 segundos, ou minutos, e podem comprometer apenas a musculatura axial (crises tônicas axiais) ou também das raízes dos membros (crises tônicas axorizoméricas) ou então todo o corpo, configurando a crise tônica global (Pavone et al., 2014). As crises focais envolvem apenas uma parte de um hemisfério cerebral e podem, com a propagação das descargas elétricas, evoluir para crises tônico-clônicas generalizadas. É o que se chama de crise focais com generalização secundária (Osborne et al., 2019).

As crises epiléticas de Pérola iniciaram com um mês de vida, não sendo diagnosticada. A mãe de Pérola relata que não sabia o que era uma crise epiléptica e que nunca havia visto um bebê se retorcendo no colo. Então, ela procurou o pediatra que durante a avaliação informou que estava tudo normal com a criança e que poderia ser apenas uma cólica, normal em crianças da idade.

O diagnóstico de Pérola atrasou muito, já que ela não apresentava características físicas anormais que chamassem a atenção dos médicos. Os pediatras consultados sempre orientavam a mãe que aqueles sintomas seriam devido a refluxo ou cólicas comuns a idade. Diziam que a mãe estava se preocupando demais e que tudo iria passar com o crescimento da criança.

Mas ainda com dúvidas, a mãe não se conformou em esperar por muito tempo. Com isso, se passaram quatro meses até obter um diagnóstico. A mãe de Pérola procurou um neurologista que solicitou um eletroencefalograma e uma ressonância magnética que evidenciaram as alterações nas ondas elétricas do cérebro de Pérola, nesse momento já com 6 meses de vida. O neurologista prescreveu levetiracetam, um fármaco antiepilético eficaz no tratamento de crises parciais.

Com 2 anos de idade, Pérola começou a utilizar o CBD, indicado pelo neurologista que a acompanha desde o diagnóstico. O CBD utilizado era obtido em uma seringa que facilita a extração de uma espécie de pasta contendo o extrato da planta. A dose era medida em milímetros ou centímetros da pasta aplicada em uma colher. Para Pérola tomar a medicação via oral, a pasta de CBD era então dissolvida em óleo de coco levemente aquecido e acondicionada numa seringa para facilitar a administração via oral (Figura 1).

Figura 1. Preparo da pasta contendo canabidiol para administração via oral. Dosagem da pasta obtida via importação, aquecimento do óleo de coco para dissolver a pasta original e acondicionamento numa seringa contendo a mistura de canabidiol e óleo de coco.



Todas as imagens foram cedidas e autorizadas pela mãe de “Pérola”.

Pérola iniciou o tratamento utilizando 7mm e terminou com 3cm de pasta por dia contendo CBD, e utilizou por um período total de sete meses. No início do tratamento, a mãe

relata que Pérola dormia muito, mas era uma reação normal, já que outros anticonvulsivantes também tinham esse efeito. Com um mês de uso, Pérola ficou mais esperta, se comunicava e interagiu mais com os pais.

A mãe de Pérola relatou a dificuldade para conseguir a próxima remessa do medicamento sem interromper o tratamento. No entanto, houve algumas interrupções durante o período do tratamento porque acabava e o outro demorava para chegar. Muitas documentações, relatórios e receitas médicas eram necessárias para que a ANVISA liberasse a compra por importação do medicamento. A compra ocorria via site da internet que importava o CBD, e no site era anexada a autorização emitida pela ANVISA. Na época do tratamento, ainda era proibido o uso do CBD no Brasil, mas havia a autorização judicial da ANVISA para o caso da Pérola.

O uso do CBD foi interrompido pelo neurologista após os 7 meses de uso porque não foram constatadas melhorias além das relatadas. Pérola não desenvolveu percepções além das que já tinha e sua mãe relata que “é como se o organismo tivesse acostumado com o medicamento”. Mãe relata ainda que continua tentando outros medicamentos e, que se não der certo, ela volta para o CBD que agora é liberado para uso no Brasil, e talvez não haja interrupção no tratamento novamente.

A mãe relatou também que Pérola tomava outros anticonvulsivantes. Não observou desvantagens em usar o CBD no tratamento da Pérola. Um ponto positivo do uso do canabidiol é que Pérola ficou mais esperta na sua percepção e interação com o mundo a sua volta. Quando parou o tratamento com o CBD ela continuou usando vigabatrina, que inibe irreversivelmente a enzima GABA-transaminase; e nitrazepam, um benzodiazepínico antiepilético (Henriques-Souza et al., 2007; Hussain et al., 2015).

4. Discussão

Os estudos mais recentes sobre a Síndrome de West recomendam o uso de esteroides do hormônio adrenocorticotrópico, ou vigabatrina, como tratamento de primeira linha. No entanto, a SW continua sendo um dos tipos de epilepsias mais difíceis de tratar (Henriques-Souza et al., 2007; Pavone et al., 2014; Song et al., 2017; Calderón Romero et al., 2018; Çetin et al., 2018; Osborne et al., 2019; Peruzzo et al., 2020). Dados sobre a eficácia dos tratamentos para a SW ainda permanecem limitados. Alguns tratamentos, incluindo topiramato e dieta cetogênica parecem promissores.

Embora o mecanismo anticonvulsivante de ação do CBD não tenha sido totalmente elucidado, dados mais recentes incluem a baixa afinidade pelos receptores endocanabinoides e a possível modulação indireta desses receptores através do bloqueio da quebra da anandamida, também conhecida como araquidoniletanolamina, tem sido indicados no tratamento da epilepsia (Sulak et al., 2017; Crippa et al., 2018; Gaston & Szaflarski, 2018).

O CBD é um fitocanabinoide desprovido dos efeitos eufóricos e cognitivos do Δ 9-THC, e estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que esse composto tem efeito terapêutico nos sintomas não motores (Osborne et al., 2019; McPartland & Small, 2020), recebendo atenção como um tratamento potencial para a epilepsia pediátrica (Hussain et al., 2015; Sulak et al., 2017). O objetivo principal do tratamento é o controle das crises com o mínimo de efeitos colaterais possíveis permitindo o desenvolvimento neuromotor (Reithmeier et al., 2018; Crippa et al., 2019).

O CBD tem sido avaliado também como potencial redutor da hiperatividade neuronal ao ser comparado aos tratamentos placebo (Gaston & Szaflarski, 2018). Muitos pacientes com epilepsia veem nessa substância uma chance de terapia eficaz e com alto potencial a ser utilizada. A estimulação o receptor CB1 gera um menor grau de excitabilidade, por alterar a polaridade da membrana celular (Crippa et al., 2010). A utilização do CBD apresenta efeitos antiepilépticos devido a essa propriedade, em alguns casos, podendo ser usado como terapia coadjuvante (Sulak et al., 2017).

O CBD pode reduzir a frequência de convulsões melhorando a qualidade de vida de crianças afetadas por encefalopatias epilépticas (Reithmeier et al., 2018). No entanto, muitos médicos ainda demonstram relutância em recomendar extratos de *Cannabis sativa*, devido à falta de dados de segurança de alta qualidade, especialmente em relação ao potencial de danos causados por outros canabinoides, como o Δ 9-THC (McPartland & Small, 2020). Além disso, foi demonstrado que crianças com encefalopatias epilépticas resistentes a terapia padrão, quando tratadas com CBD apresentarem redução na frequência das crises convulsivas e também melhorias nos padrões de sono, humor e atenção. Os principais eventos adversos relatados em mais de 10% dos pacientes pesquisados e tratados com CBD foram sonolência, diminuição do apetite, diarreia, fadiga e convulsão (Devinsky et al., 2016).

Outro estudo revelou que 86% dos pacientes apresentaram algum benefício clínico e 10% experimentaram uma resposta clínica completa (Sulak et al., 2017). Os efeitos adversos foram leves, embora 4% dos pacientes tenham experimentado uma exacerbação de convulsões (Reithmeier et al., 2018). Todavia, também foram relatados efeitos colaterais benéficos, como a melhora da cognição. As doses totais efetivas de canabinoides variaram de 0,05 a 9 mg/kg/dia,

e os níveis séricos efetivos de CBD variaram de 1,8 a 80 ng/mL (Sulak et al., 2017; Gaston & Szaflarski, 2018; Reithmeier et al., 2018).

Os estudos de toxicidade e efeitos do uso continuado do CBD em humanos envolvem voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, pacientes com doença de Huntington, Parkinson e esquizofrenia. Nesses estudos, as doses de CBD variaram de 200 a 1.500 mg, sendo a dosagem mais frequentemente utilizada de 800 mg, por períodos entre 4 e 18 semanas (Gaston & Szaflarski, 2018; Reithmeier et al., 2018). Os resultados não indicaram alterações consistentes associadas ao uso do CBD, apenas alguns relatos de sonolência com doses mais altas (Crippa et al., 2019). Assim, os estudos sobre o uso do CBD devem ser cada vez mais realizados, com a relevância da integração dos diferentes níveis de complexidade da epilepsia e da necessidade do conhecimento das inquietações e expectativas para melhorar a qualidade de vida dessas pessoas (Crippa et al., 2018; Reithmeier et al., 2018).

Do ponto de vista metodológico, a revisão integrativa realizada abrange as informações mais relevantes e atualizadas alcançando o objetivo de relatar as possibilidades de uso do canabidiol no tratamento da epilepsia, em especial no tratamento das crises que ocorrem na Síndrome de West. Sobre as limitações, este estudo apresenta um viés de memória no qual as recordações dos acontecimentos passados podem ser afetadas pela exposição a eventos presentes. E o viés de participação, visto que os dados referentes ao caso clínico da Pérola foram relatados pela mãe, sua principal cuidadora.

5. Conclusão

O uso do CBD no tratamento da epilepsia tem mostrado avanços não só nos estudos, mas também nos relatos de histórias de vida real. Além disso, somente um profissional capacitado pode prescrever a administração do CBD e a dose, de acordo com cada caso. Mais estudos, sobretudo ensaios clínicos adequadamente controlados com seguimentos em longo prazo e com número de amostras mais satisfatórias, devem ser realizados para comprovar a eficácia desse composto no tratamento da epilepsia, na Síndrome de West, além dos efeitos no sistema nervoso e a interação com outros sistemas. Diante desses fatos, fica clara a importância de se estudar esse tema, uma vez que o canabidiol pode ajudar no tratamento de diversos transtornos mentais e várias outras enfermidades.

Referências

Barbosa, M. G. A., Barros, É. F. A., Lima, G. R., Silva, G. F. & Souza, P. G. V. D. (2020). O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). *Research, Society and Development*, 9(8), e442986073. doi:<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6073>

Basilio, P. V., & Ferreira, R. C. V. (2019). A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. *Revista Saúde UniToledo*, Araçatuba, 3(2), 86-96. Recuperado de <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/3435/566>.

Brasil. (2020). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. *Resolução - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde*. Diário Oficial da União. Publicado em: 27/01/2020, Edição: 18, Seção: 1, Página: 54.

Calderón Romero, M., Arce Portillo, E., López Lobato, M., Muñoz Cabello, B., Blanco Martínez, B., Madruga Garrido, M. & Alonso Luego, O. (2018). Síndrome de West criptogénico: perfil clínico, respuesta al tratamiento y factores pronósticos [Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors]. *Anales de Pediatría* (Barcelona, Spain: 2003), 89(3), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.10.012>

Çetin, Ö. E., Yalçinkaya, C., Karaman, B., Demirbilek, V. & Tüysüz, B. (2018). Chromosome 14q11.2-q21.1 duplication: a rare cause of West syndrome. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal With Videotape*, 20(3), 219–224. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0972>

Crippa, J. A., Guimarães, F. S., Campos, A. C., & Zuardi, A. W. (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers In Immunology*, 9, 2009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>

Crippa, J. A., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. (2010). Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria [Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry]. *Revista Brasileira de Psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil: 1999), 32(Suppl 1), S56–S66.

doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010000500009>.

Crippa, J., Hallak, J., Zuardi, A. W., Guimarães, F. S., Tumas, V., & Dos Santos, R. G. (2019). Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 121–133. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00982-6>

Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., & Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet. Neurology*, 15(3), 270–278. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8).

Gaston, T. E., & Szaflarski, J. P. (2018). Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(11), 73. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>

Henriques-Souza, A. M., Ataíde Junior, L., & Laurentino, S. G. (2007). Vigabatrina no tratamento da síndrome de West. Avaliação clínica e eletroencefalográfica em 13 pacientes [Treatment of West syndrome with vigabatrin: clinical and electroencephalographic evaluation of 13 patients]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(1), 144–149. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000100029>

Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., Hung, P., Lerner, J. T., & Sankar, R. (2015). Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 47, 138–141. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009>

Lata H., Chandra S., Khan I. A., & ElSohly, M. A. (2017). Micropropagation of Cannabis sativa L.—An Update. In: Chandra S., Lata H., ElSohly M. (eds) Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology. *Springer*, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_13

Matos, R. L. A., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C. C., & Affonso, R. S. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 9(2),

786-814. doi:10.21577/1984-6835.20170049

McPartland, J. M., & Small, E. (2020). A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. *PhytoKeys*, 144, 81-112. <https://doi.org/10.3897/phytokeys.144.46700>

Osborne, J. P., Edwards, S. W., Dietrich Alber, F., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Likeman, M., Lux, A. L., Mackay, M., Mallick, A., Newton, R. W., Nolan, M., Pressler, R., Rating, D., Schmitt, B., Verity, C. M., O'Callaghan, F., & participating investigators (2019). The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). *Epilepsia*, 60(9), 1861–1869. <https://doi.org/10.1111/epi.16305>

Pavone, P., Striano, P., Falsaperla, R., Pavone, L., & Ruggieri, M. (2014). Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain & Development*, 36(9), 739–751. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.10.008>

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Peruzzo, B. G., Tormem, L. T., & Souza, P. A. (2020). Epidemiologia das Doenças Neurológicas não Infectocontagiosas na infância em um Hospital na Serra Catarinense em 2014. *Research, Society and Development*, 9(7), e876975012. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.5012>

Porto, C. C. *Semiologia médica*. In: Celmo Celso Porto; co-editor Arnaldo Lemos Porto. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

Reithmeier, D., Tang-Wai, R., Seifert, B., Lyon, A. W., Alcorn, J., Acton, B., Corley, S., Prosser-Loose, E., Mousseau, D. D., Lim, H. J., Tellez-Zenteno, J., Huh, L., Leung, E., Carmant, L. & Huntsman, R. J. (2018). The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatrics*, 18(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1191-y>

Song, J. M., Hahn, J., Kim, S. H., & Chang, M. J. (2017). Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clinical Neuropharmacology*, 40(2), 63–84.
<https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000200>

Sulak, D., Saneto, R., & Goldstein, B. (2017). The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 70(Pt B), 328–333.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.032>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Thaís Ribeiro Garcia – 30%

Miguel Carlos Azevedo Cruz – 15%

Geovanna de Oliveira Araújo Silva – 15%

Eduardo Francisco Cardoso – 15%

Jalsi Tacon Arruda – 25%