

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ANÁLISE DO USO DO CANABIDIOL NA SINDROME DE WEST

EDUARDA GUARENTI

MARINGÁ – PR

2024

Eduarda Guarienti

ANÁLISE DO USO DO CANABIDIOL NA SINDROME DE WEST

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Marcel Pereira Rangel.

MARINGÁ – PR

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

NOME DO ALUNO

TÍTULO DO TRABALHO

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em _____ da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em _____, sob a orientação do Prof. Dr. (Titulação e nome do orientador).

Aprovado em: ____ de ____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

ANÁLISE DO USO DO CANABIDIOL NA SINDROME DE WEST

Eduarda Guarienti

Maria Fernanda Américo de Oliveira

RESUMO

Introdução: A Síndrome de West (SW), é caracterizada por espasmos infantis, padrões cerebrais anormais e regressão no desenvolvimento infantil. Sua etiologia é pouco compreendida, mas a superprodução de CRH é um fator importante. Afeta principalmente crianças de 3 a 7 meses, com diagnóstico realizado por EEG e tratamentos como ACTH, corticosteroides e vigabatrina.

Objetivo: Este estudo analisa a eficácia do canabidiol (CBD) no tratamento da SW em crianças. Os objetivos são identificar estudos sobre o uso do CBD para crises epilépticas, comparar com outras terapias e avaliar a segurança do mesmo.

Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em bases de dados relevantes como PubMed e Scielo, selecionando estudos dos últimos 10 anos. Foram incluídos 19 dos 41 estudos identificados, após excluir aqueles irrelevantes ou com dados insuficientes.

Resultados e Discussão: O CBD demonstra potencial terapêutico para reduzir crises epilépticas na SW, com eficácia confirmada por estudos como os de (Schimitt et al. 2018) e (Devinsky et al. 2018). O CBD melhora a qualidade de vida e ainda atua como anticonvulsivante e neuroprotetor, mas o uso prolongado pode diminuir sua eficácia e causar efeitos adversos.

Conclusão: O canabidiol é promissor para tratar SW, especialmente em casos refratários, porém apresenta desafios como diminuição da eficácia e efeitos adversos. Mais pesquisas são necessárias para otimizar a segurança e eficácia. Esta revisão sistemática contribui para a tomada de decisões clínicas baseadas em evidências sobre o uso do CBD na SW.

Palavras-chave: Síndrome de West; canabidiol; epilepsia infantil; impacto familiar

ANALYZING THE USE OF CANABIDIOL IN WEST SYNDROME

ABSTRACT

Introduction: West Syndrome (WS) is characterized by infantile spasms, abnormal brain patterns, and developmental regression. Its etiology is not well understood, although overproduction of CRH is a significant factor. It primarily affects infants aged 3 to 7 months, with diagnosis made through EEG, and is treated with ACTH, corticosteroids, and vigabatrin.

Objective: This study examines the efficacy of cannabidiol (CBD) in the treatment of West Syndrome (WS) in children. The objectives are to identify studies on the use of CBD for epileptic seizures, compare it with other therapies, and assess its safety.

Methodology: A systematic review of the literature was conducted using relevant databases such as PubMed and Scielo, focusing on studies from the past 10 years. Out of 41 identified studies, 19 were included after excluding those deemed irrelevant or with insufficient data.

Results and Discussion: CBD shows therapeutic potential in reducing epileptic seizures associated with West Syndrome (WS), with efficacy confirmed by studies such as those by (Schimitt et al. 2018) and (Devinsky

et al.2018). CBD improves quality of life and also acts as an anticonvulsant and neuroprotector. However, prolonged use may reduce its effectiveness and lead to adverse effects. Conclusion: Cannabidiol shows promise for treating West Syndrome (WS), especially in refractory cases, but presents challenges such as reduced efficacy and adverse effects. Further research is needed to optimize safety and effectiveness. This systematic review contributes to evidence-based clinical decision-making regarding the use of CBD in WS

Keywords: West Syndrome; cannabidiol; childhood epilepsy; family impact

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de West (SW) foi nomeada em homenagem a William James West que caracterizou a doença pela primeira vez em 1841, baseando-se na observação clínica de seu próprio filho. A síndrome consiste em uma tríade de sintomas: crise epiléptica característica, denominada espasmo infantil, padrão anormal de ondas cerebrais, associados à parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor (Trento,2019).

Sua fisiopatologia ainda não é clara e hipóteses foram propostas para tentar explicá-la, tais como: danos a um cérebro imaturo, falta de equilíbrio entre os neurotransmissores do tronco cerebral, áreas de perfusão anormal e anormalidades do sistema imunológico. No entanto, atualmente, a hipótese mais aceita é a superprodução de hormônio liberador de corticotropina (CRH) (Sanz-arrazola,H ; Andia-berazain,C ,2014).

O efeito do CRH é maior na criança, pois seus receptores estão mais presentes durante este período de desenvolvimento, deste modo, o CRH aumenta a excitabilidade dos neurônios na área límbica gerando supressão após hiperpolarização e potencialização da transmissão glutamatérgica, resultando no processo convulsivo e morte neuronal principalmente na região hipocampal (Falcão, 2017).

A maior incidência da SW ocorre durante o primeiro ano de vida, principalmente entre 3 e 7 meses, sendo rara a ocorrência acima de 2 anos de idade, com frequência de 1 para 6.000 nascidos vivos e maior predomínio no sexo masculino. Dentre as encefalopatias epilépticas, a SW é a que mais frequentemente afeta as funções motoras, sensoriais e cognitivas em crianças, seu prognóstico não é bom, até 90% dos afetados apresentam algum problema no desenvolvimento, e a taxa de morte pode chegar a 20% (Trento,2019).

O diagnóstico é consideravelmente simples de efetuar, levando em consideração os componentes da tríade clássica (crise epiléptica característica, hipsarritmia, associados a parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor. Os exames de diagnóstico mais utilizados são o eletroencefalograma (EEG), que é efetuado em todos os casos, o resultado característico é composto por uma desorganização da atividade de base, ondas lentas, irregulares, com altas tensões e pequenas explosões de picos, este tipo de resultado é designado por hipsarritmia. A TAC e a ecografia transfontanelar são outros exames também utilizados no diagnóstico. Entretanto a falta de conhecimento sobre a SW é responsável por diagnósticos tardios e consequentemente atraso no tratamento, gerando problemas neuropsicomotores irreversíveis (Sanz-arrazola,H ; Andia-berazain,C ,2014).

Os tratamentos mais aceitos são ACTH, corticosteroides orais (CO) e VGB. A VGB inibe a GABA transaminase, aumentando os níveis de GABA um neurotransmissor inibidor

cerebral com poderosas propriedades antiepilepticas. O mecanismo pelo qual corticosteroides (esteroides) agem nas convulsões não está claro, a hipótese é a modificação da expressão do CRH (Falcão,2017). O tratamento para as crianças é baseado principalmente na utilização de anticonvulsivantes, com o intuito de acabar com os espasmos infantis, neste sentido, o tratamento precoce e agressivo com anticonvulsivantes é justificado, pois o controle precoce dos espasmos infantis está associado a um melhor resultado cognitivo. (Trento,2019).

No dia 3 de dezembro de 2019, foi aprovado pela Anvisa o registro de medicamentos à base de Cannabis no Brasil, porém a norma não é permanente e será revista a cada 3 anos. Os benefícios do uso de canabinóides (CBD) contra crises epilépticas, apresentando melhora total ou parcial na maior parte dos pacientes analisados está em constante destaque nas pesquisas pelo seu efeito comprovado e com poucos efeitos adversos limitantes e tóxicos que facilitam seu uso crônico e prolongado (Trento,2019).

Neste contexto, a síndrome apresenta apesar de baixa incidência em recém-nascidos, um grande impacto no desenvolvimento neuro motor da criança, além disso, o tratamento preconizado com anticonvulsivantes apresenta limitações importantes o que faz necessários a pesquisa de novos compostos com potencial terapêutico. Portanto esta revisão será útil para fornecer uma visão geral atualizada sobre a eficácia do Canabidiol no tratamento da Síndrome de West, auxiliando profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas baseadas em evidências.

2 DESENVOLVIMENTO

Baseado nas análises dos artigos citados acima, foi possível perceber uma relação entre o uso do canabidiol, mais especificamente o CBD e a melhora dos sintomas da síndrome de West, que consistem em crise epiléptica característica, denominada espasmo infantil, padrão anormal de ondas cerebrais, associados à parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor. (Trento,2019). O interesse pelo canabidiol (CBD) para o tratamento da epilepsia refratária na população pediátrica tem crescido na última década. O CBD é um composto derivado da Cannabis sativa que emergiu como um candidato atraente devido ao seu índice terapêutico comparativamente favorável e à provável menor incidência de propriedades psicoativas indesejáveis. (Moreia et al.,2022).

Nota-se que o canabidiol (CBD) emerge como uma opção terapêutica promissora no tratamento da Síndrome de West (SW) e outras formas de epilepsia resistente, especialmente na população pediátrica. O CBD, um composto não psicoativo da Cannabis sativa, demonstrou

efeitos anticonvulsivantes significativos, proporcionando uma redução na frequência e na severidade das crises epilépticas. Estudos como os de Schimitt et al (2018) e Devinsky et al (2018) confirmam a eficácia do CBD na diminuição das crises e na melhora da hipsarritmia, além de indicar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Os receptores endocanabinóides CB1 e CB2 desempenham um papel crucial na mediação dos efeitos terapêuticos do CBD, com a ativação dos receptores CB1 resultando na inibição da adenilato ciclase e na redução do AMP cíclico, o que contribui para a liberação de neurotransmissores nas terminações pré-sinápticas. Esses mecanismos são fundamentais para entender como o CBD exerce seu efeito anticonvulsivante e neuroprotetor.

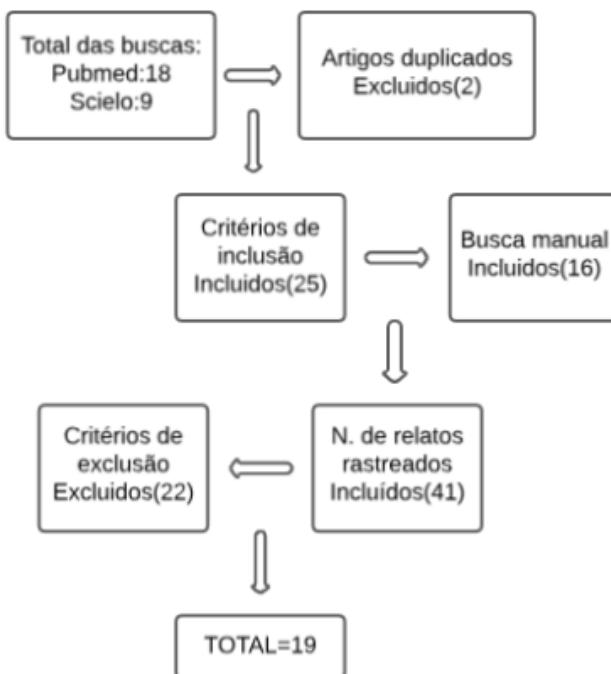
Os resultados dos estudos revisados mostram que a adição do CBD ao tratamento padrão pode resultar em uma significativa redução das crises epilépticas em pacientes com SW. Por exemplo, a pesquisa de Caraballo e Valenzuela (2021) relatou uma redução de 75% a 99% na frequência de crises em alguns pacientes após um seguimento de 6 a 13 meses. No entanto, é importante destacar que a eficácia do CBD pode diminuir com o uso a longo prazo, como observado no estudo de Liu et al. (2023), que também relatou um aumento nos eventos adversos ao longo do tempo.

Embora o CBD seja geralmente bem tolerado, alguns estudos, como o de Devinsky et al. (2018), apontam para a possibilidade de efeitos adversos, incluindo aumento das aminotransferases hepáticas. Portanto, é crucial que o uso do CBD seja monitorado de perto, com uma atenção especial aos possíveis efeitos colaterais. Em comparação com outras opções terapêuticas, como ACTH e corticosteroides, o CBD oferece uma alternativa eficaz, especialmente para casos que não respondem aos tratamentos convencionais. A sua aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de certas síndromes epilépticas reforça sua relevância clínica e potencial terapêutico.

3 APRESENTAÇÃO DOS DADOS (RESULTADOS)

Na busca sistemática foram localizados 27 artigos, sendo 2 excluídos por serem resultados duplicados. Pela busca manual, foram encontrados e incluídos 16 artigos, resultando em 41 estudos, dos quais foram desconsiderados 22 pelos critérios de exclusão. No final do processo, restaram 19 artigos. Para a representação dos resultados, utilizou-se o fluxograma do método PRISMA, conforme figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos acerca do uso do canabidiol para o tratamento da Síndrome de West



Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

Tabela 1. Resultados e análises

AUTOR/ANO	RESULTADO	ANÁLISE
M. D. Brucki at al, 2015 Cannabinoids in neurology– Brazilian Academy of Neurology	O artigo relata a possibilidade de existirem efeitos benéficos do canabidiol no SNC e SNP, como: efeito antiepileptico, melhora na espasticidade e dor da esclerose múltiplas, além de ajudar também na minimização de sintomas não-motores da doença de Parkinson como psicose, distúrbios do sono, dor e urgência miccional.	Este estudo fornece uma visão geral dos potenciais benefícios do CBD além do tratamento da Síndrome de West, indicando que o canabidiol pode ter efeitos positivos em uma variedade de condições neurológicas.

Garcia et al, 2020 Canabidiol para o tratamento de pacientes com síndrome de West e epilepsia.	A administração do CBD ocasionou benefícios no tratamento coadjuvante a outros antiepilepticos. A paciente em questão foi tratada com CBD por 7 meses e foram constatadas melhorias nas relações interpessoais e melhor percepção do mundo.	Este estudo apoia a eficácia do CBD como complemento a outros antiepilepticos, com efeitos positivos observados na qualidade de vida da paciente, mas não fornece dados quantitativos detalhados.
Silva, K. T. P. et al ,2022 Os benefícios do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma revisão integrativa	Tratamento medicamentoso com canabidiol, resulta em menores taxas de convulsão e maior conforto para pacientes com epilepsia, pois permite um sono mais longo e eficiente, além de ser um composto sem efeito psicoativo.	Esta revisão destaca os benefícios gerais do CBD na epilepsia, incluindo a melhora na frequência das convulsões e qualidade do sono, o que é relevante para a SW, mas não é específico para a síndrome.
OConnell et al, 2017 Cannabinoids in treatment – resistant epilepsy: a review	Várias pesquisas relataram o uso de produtos e derivados de cannabis entre adultos com epilepsia, que relataram melhor controle de crises. Os estudos se basearam no isolamento do THC e CBD, e o isolamento e identificação dos canabinóides cerebrais endógenos (anandamida e 2-aracdonoilglicerol) que estimulam os receptores	Este estudo fornece evidências do controle de crises com canabinóides e destaca a importância dos receptores canabinoides, oferecendo suporte ao uso de CBD em casos de epilepsia resistente, como a SW.

	canabinoides cerebrais (CB1).	
Schimitt, et al 2018 Treatment of Infantile Spasms	<p>Avaliando a eficácia do CBD no tratamento de Espasmos infantis refratário tivemos como resultado menor frequência de espasmos epilépticos (ES) e melhora completa da hipsarritmia.</p> <p>Essa resposta forneceu o impulso para um ensaio clínico randomizado e controlado em larga escala em andamento avaliando o CBD como um tratamento adjuvante de primeira linha para Espasmos infantis.</p>	Este estudo é particularmente relevante, pois mostra uma resposta positiva do CBD especificamente para espasmos infantis, um dos principais sintomas da Síndrome de West.
Pimentel et al, 2020 Utilização da cannabis no tratamento da síndrome de West	<p>A agregação do CBD ao tratamento convencional da Síndrome de West é um grande avanço, uma vez que se torna uma possibilidade inovadora para controle de crises, outro avanço seria uma pesquisa mais dinâmica a respeito do uso concomitante do CBD e o THC, pois o canabidiol, isolado, já fornece um bom controle das crises e interagindo com o Δ9 - Tetrahydrocannabinol,</p>	Este estudo apoia a adição de CBD ao tratamento da SW e sugere a pesquisa de combinações com THC para melhorar ainda mais os resultados, alinhando-se com a necessidade de explorar novas combinações terapêuticas.

	poderia ter efeitos potencializados.	
Cotrin, Paixão, 2021 Estudo sobre canabidiol: uma alternativa ao tratamento de doença epilepsia.	Os estudos demonstraram que o uso do CBD associado ao tratamento padrão gera uma melhora na frequência das crises.	Este estudo confirma a eficácia do CBD como adjuvante no tratamento de epilepsias, corroborando os achados sobre a melhora na frequência das crises observada em outras pesquisas.
DEVINSKY et al, 2018 Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome	A adição de 10 mg ou 20 mg de canabidiol por quilo por dia juntamente com o tratamento antiepileptico resultou numa redução significativa na frequência de convulsões em comparação com os pacientes tratados com placebo. Por outro lado, os eventos adversos do canabidiol incluem aumento das concentrações de aminotransferases hepática.	Este estudo demonstra a eficácia do CBD na redução das convulsões, com a ressalva de efeitos adversos, o que é relevante para a avaliação de risco-benefício no tratamento da SW.

Fonte: Elaborada pelos próprios autores

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, o canabidiol representa uma inovação significativa no manejo da Síndrome de West, proporcionando uma nova esperança para pacientes que sofrem de epilepsia resistente. No entanto, apesar dos resultados promissores, mais pesquisas são necessárias para compreender plenamente os mecanismos de ação do CBD, otimizar suas

dosagens e minimizar seus efeitos adversos, garantindo assim um tratamento seguro e eficaz para todos os pacientes.

Ainda que as questões tenham recebido respostas, é evidente que algumas restrições foram apresentadas. Para obter uma compreensão mais abrangente do assunto, é necessário expandir o estudo por meio de nova.

REFERÊNCIAS

- DA SILVA, S.; TRENTO, M. Síndrome de West: um estudo bibliográfico. 2019 Disponível em: <<https://www.faveni.edu.br/wpcontent/uploads/sites/10/2019/12/11-Sindrome-de-west-V4-N-especial-19.pdf>>
- DE ANDRADE MATOS, R.L; SPINOLA, L.A; LEITE BARBOZA, L; RODRIGUES GARCIA, D; COSTA FRANÇA, TC; DA SILCA AFFONSO, R. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. Revista Virtual de Química, v. 2, 2017.
- FALCÃO, N.M DE F. Síndrome de West: evolução clínica e eletroencefalográfica. Acervo digital UFPR 2017.
- SANZ-ARRAZOLA, H.; ANDIA-BERAZAIN, C. Síndrome de West: etiología, fisiopatología, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Revista médica-científica “Luz y vida”, v. 1, pág. 30–35, 2014.
- YOSHIMURA, D. Perfil terapêutico do canabidiol em epilepsias. 2019 Disponível em <<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/26485/3/PerfilTerap%C3%A3AuticoCanabidiol.pdf>>.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Canabinóides em neurologia –Academia Brasileira de Neurologia. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.
- GARCIA, T. R. et al. Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 9, n. 9, p. e420997267, 2020.

SILVA, K. T. P.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Os benefícios do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma revisão integrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 11, n. 13, p. e347111335527, 2022.

O'CONNELL B.K, GLOSSD, DEVINSKY O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70(Pt B):341-348. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.012. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188044.

RAMANTANI G, BOLSTERLI B.K, ALBER M, et al. Tratamento da Síndrome do Espasmo Infantil: Atualização do Comitê Interdisciplinar de Diretrizes, coordenado pela Sociedade Alemã de Neuropediatria. *Neuropediatria*. 2022; 53(6):389-401. DOI:10.1055/a-1909-2977

PIMENTEL, G. O. et al. UTILIZAÇÃO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST. *Repositório.unird.edu.br*, 2020

COTRIM, G. O.; PAIXÃO, J. A. DA. ESTUDO SOBRE O CANABIDIOL: UMA ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DE DOENÇA EPILÉTICA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 11, p. 1813–1830, 13 dez.2021.

DEVINSKY O, PATEL A.D, CRUZ J.H, et al. Efeito do Canabidiol nas Crises Epilépticas na Síndrome de Lennox-Gastaut. *N Engl J Med*. 2018

HUSSAIN, S. A. (2018). Treatment of Infantile Spasms. *Epilepsia Open*, 3(S2), 143-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/epi4.12264>

FONSECA, B.M. et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspetiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

BONINI, S. A. et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 227, n. September, p. 300–315, 2018.

GONTIJO, É. C. et al. CANABIDIOL E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS. *Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres*, v. 5, n. 1, 10 maio 2016.

CARABALLO, R.; VALENZUELA, G. R. Cannabidiol-enriched medical cannabis as add-on therapy in children with treatment-resistant West syndrome: A study of eight patients. *Seizure*, v. 92, p. 238–243, nov. 2021.

LIU, S.; HE, Z.; LI, J. Long-term efficacy and adverse effects of cannabidiol in adjuvant treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 16, 1 jan. 2023

MIMURA, P. M. P.; FERREIRA, L. S.; PEREIRA, C. L. Canabinoides no tratamento do autismo e epilepsia infantil. *BrJP*, 2 jun. 2023.

MOREIRA, G. A. et al. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 41, 6 jul. 2022.

