

CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ
BIOMEDICINA

DANIELA DE PAULA VIEIRA
TAYNÁ BEATRIZ PAROLEZI
WALLACE BERENGUEL CONTRO

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE
WEST

Ribeirão Preto
2023

**DANIELA DE PAULA VIEIRA
TAYNÁ BEATRIZ PAROLEZI
WALLACE BERENGUEL CONTRO**

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE
*WEST***

Trabalho de conclusão de curso de
Biomedicina do Centro Universitário Barão
de Mauá para obtenção do título de
bacharel.

Orientador: Prof. Esp. Amadeu Pasqualim
Neto.

**Ribeirão Preto
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

U85

O uso do canabidiol no tratamento de crianças com Síndrome de West/
Daniela de Paula Vieira; Tayná Beatriz Parolezi; Wallace Berenguel Contro -
Ribeirão Preto, 2023.

36p.il

Trabalho de conclusão do curso de Biomedicina do Centro Universitário
Barão de Mauá

Orientador: Esp. Amadeu Pasqualim Neto

1. Síndrome de West 2. Canabidiol 3. Espasmos infantis I. Vieira, Daniela de
Paula II. Parolezi, Tayná Beatriz III. Contro, Wallace Berenguel IV. Pasqualim
Neto, Amadeu V. Título

CDU 616-08

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB⁸ 9878

DANIELA DE PAULA VIEIRA
TAYNÁ BEATRIZ PAROLEZI
WALLACE BERENGUEL CONTRO

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM
SÍNDROME DE WEST**

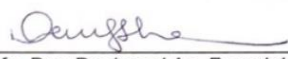
Trabalho de Conclusão do Curso de
Biomedicina do Centro Universitário
Barão de Mauá, como requisito para
obtenção do título de Bacharel.

Data de aprovação: 09/12/2023.

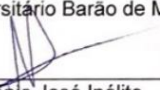
Banca examinadora:



Prof. Esp. Amadeu Pasqualim Neto
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto



Profa. Dra. Denissani Ap. Ferrari dos Santos Lima
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto



Prof. Me. Antônio José Ipólito
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

**Ribeirão Preto
2023**

Dedicamos esse trabalho a Priscila Vieira, irmã da aluna Daniela, que foi diagnosticada com a síndrome quando criança e apesar de todos os prognósticos ruins, hoje se encontra formada, pós graduada e uma excelente profissional e irmã.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos a Deus, por nos permitir alcançar todos os nossos objetivos durante esses cinco anos de graduação.

Agradecemos aos nossos pais – os maiores incentivadores dessa jornada –, por nos acolher e encorajar nos momentos mais complicados, por cada oração realizada em nosso favor e por celebrar conosco essa conquista.

Agradecemos também ao nosso professor orientador, Amadeu Pasqualim Neto, pela paciência e por acreditar no nosso potencial para a realização deste estudo.

Por fim, agradecemos aos nossos professores e colegas de sala por passarem pelo processo conosco.

RESUMO

O canabidiol (CBD) extraído da *Cannabis sativa* tem sido utilizado no tratamento de crianças com crises de epilepsia, um distúrbio que ocorre no cérebro causado por predisposição genética, como na Síndrome de *West*. A síndrome foi nomeada em homenagem ao Dr. James West, considerado o primeiro especialista de seu tempo que foi capaz de observar de perto os efeitos da síndrome em seu próprio filho. Este distúrbio é uma forma muito grave de epilepsia que afeta principalmente crianças, ocorrendo em aproximadamente 1 em 4.000 ou até 6.000 nascimentos, sendo as crianças, do sexo masculino, as mais afetadas. Convulsões características, em crianças na infância, ocorrem através de contrações repentinas envolvendo múltiplos grupos musculares, mais frequentemente em flexões rápidas e repetitivas, com graus variados de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e um padrão típico de eletroencefalograma (EEG) denominado hipsarritmia, sendo possível observar ondas lentas irregulares de alta amplitude intercaladas por surtos multifocais de descargas elétricas. Seus sintomas podem ter consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais, principalmente se não forem tratadas prontamente e sob supervisão de profissional qualificado. O efeito anticonvulsivo do CBD no tratamento foi capaz de reduzir consideravelmente as crises convulsivas em pacientes epiléticos farmacorresistentes, assim como evitou danos neurológicos irreversíveis no desenvolvimento da criança. Em relação aos exames laboratoriais, são realizadas com o intuito de descartar ou confirmar doenças metabólicas que possam estar associadas à Síndrome de *West*, dessa maneira, destaca-se os exames de sangue, como hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos e urina, conforme a suspeita clínica, com o intuito de explicar a etiologia genética, metabólica ou infecciosa; e exames bioquímicos, como gasometria venosa e lactato sérico, além de exames de neuroimagem e ressonância magnética.

Palavras-chave: Síndrome de *West*; Canabidiol (CBD); Espasmos infantis; Epilepsia.

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APEPI	Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal
CB1	Receptores Canabinóide do Tipo 1
CB2	Receptores Canabinóide do Tipo 2
CBD	Canabidiol
CEE/Fiocruz	Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz
CFBM	Conselho Federal de Biomedicina
CFM	Conselho Federal de Medicina
CGH	Híbrido Gnômico Comparativo
CRH	Hormônio Liberador da Corticotrofina
DAE	Medicamentos antiepilépticos
EEG	Eletroencefalograma
EHI	Encefalopatia hipóxico-isquêmica
EI	Epilepsia Infantil
INCT/InEAC	Instituto de Estudos Comparados em Administração de Conflitos do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
iNOS	Isoforma Induzível do Óxido Nítrico-Sintase
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SNP	Microarray Genômico
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
SW	Síndrome de West
TRPV1	Receptores Vanolóides do Tipo 1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sintomas da Síndrome de West	15
Figura 2 – Estrutura química do Canabidiol	18
Figura 3 – Esquema representativo do sistema endocanabinóide	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 JUSTIFICATIVA	10
3 OBJETIVOS.....	11
3.1 Objetivo geral	11
3.2 Objetivos específicos	11
4 METODOLOGIA	12
5 DESENVOLVIMENTO	13
5.1 Fisiopatologia.....	13
5.2 Etiologia.....	14
5.3 Manifestações clínicas	14
5.4 Diagnóstico	16
5.5 Tratamento	17
5.5.1 O uso do canabidiol como terapia alternativa	18
5.5.1.1 Nas síndromes neurológicas.....	19
5.5.1.2 Sistema Endocanabinóide	20
5.5.1.3 Mecanismo de ação do canabidiol.....	23
5.5.1.4 O Canabidiol no Brasil	25
5.5.1.5 Cultivo.....	26
5.5.1.6 Resultados obtidos no tratamento associado com <i>Cannabis sativa</i>	27
6 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de *West*, também conhecida como espasmos infantil, é descrita como uma forma de epilepsia generalizada com início entre os primeiros meses de vida tendo como características a hipsarritmia, espasmos, regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e alteração eletroencefalográfica (KAMIYAMA; YOSHINAGA; TONHOLO-SILVA, 1993).

Com predominância no sexo masculino, na proporção de 2:1, é considerada uma doença rara e sem cura. Quanto ao tratamento, não existe cura para a síndrome de *West*, somente tratamentos para controle das crises através de fármacos ou tratamentos alternativos. Por isso, é importante diagnosticar e tratar a criança precocemente, já que o objetivo do tratamento é diminuir os sintomas e evitar maiores prejuízos ao seu desenvolvimento (DIAMENT; CYPEL, 2005).

Os compostos canabinóides têm propriedades curativas, bem como efeitos psicotrópicos. O canabidiol (CBD) extraído da *Cannabis sativa* tem sido utilizado em casos de epilepsia, visto que se trata de um distúrbio no cérebro causado por uma predisposição genética, como na Síndrome de *West* (GARCIA *et al.*, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

A justificativa da realização deste estudo teve o intuito de promover o entendimento sobre os benefícios do uso do óleo canabidiol no tratamento da síndrome de *West*, e a importância de diagnosticar precocemente as crises em crianças com menos de dois anos, uma vez que esta patologia não possui cura e o tratamento é realizado com o objetivo de amenizar os sintomas da doença e normalizar a atividade cerebral optando pelo uso de substâncias naturais e com menos malefícios ao paciente.

O presente estudo, também abordou a importância do tratamento diferencial com o óleo de canabidiol, tendo em vista que 30% dos pacientes com síndrome de *West* apresentam sintomas clínicos que são difíceis de controlar com tratamento convencional.

Para tratar tal tema, foi realizada uma revisão bibliográfica de objetivo exploratório, integrativo e de natureza qualitativa com referencial teórico, para avaliar o perfil terapêutico do canabidiol (CBD) no tratamento de crianças com a Síndrome de *West* em especial, bem como a relevância do diagnóstico diferencial.

3 OBJETIVOS

Este capítulo traz o objetivo geral e os objetivos específicos deste estudo.

3.1 Objetivo geral

Relacionar o uso do óleo canabidiol com a Síndrome de *West*, com a finalidade de apresentar a sua importância no tratamento diferencial em crianças.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- 1) Estudar sobre a Síndrome de *West* e a sua relação com o óleo de canabidiol.
- 2) Abordar as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento desta doença em pacientes com quadros de crises epiléticas;
- 3) Tratar sobre a importância do uso do óleo de canabidiol nestes casos como terapia alternativa;
- 4) Demonstrar a dificuldade do acesso e o preconceito nos dias atuais do *Cannabis* medicinal

4 METODOLOGIA

Este trabalho de conclusão de curso realizou uma revisão bibliográfica da literatura de maneira metódica a partir das fontes de pesquisa sobre o tema. Para Gil (2002), a consulta “foi desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos”.

Assim, foi feita uma pesquisa bibliográfica usando livros e artigos encontrados em bibliotecas virtuais (e.g. Google Acadêmico, EBSCO, PubMed, entre outros) e sites em busca de evidências que comprovaram a eficácia do uso do óleo de canabidiol no tratamento das crises epiléticas da síndrome de *West*.

Para esta revisão de literatura, foram abordados temas como as características da Síndrome de *West*, sua fisiopatologia, suas manifestações clínicas, seu diagnóstico diferencial, e por fim, a correlação do tratamento com o uso do canabidiol e o seu mecanismo de ação.

5 DESENVOLVIMENTO

Este capítulo retrata a Síndrome de *West*, abordando especialmente sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial e o tratamento com o óleo de canabidiol.

5.1 Fisiopatologia

A patogênese subjacente da Síndrome de *West* (SW) não é totalmente compreendida. A hipótese atual sustenta que a encefalopatia é um reflexo da perturbação dos ritmos cerebrais normais devido a distúrbios nas redes neuronais. Os mecanismos fisiopatológicos continuam sendo causa de muita discussão (WILMSHURST; IBEKWE; O'CALLAGHAN, 2016).

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), A Síndrome de *West* é considerada uma das doenças mais tratadas em neurologia, afetando qualquer tipo de pessoa independente de raça, sexo e nível socioeconômico, mas tem maior incidência em idosos e crianças (MATTA; CHIACCHIO; LEYSER, 2007).

Em adultos, pode ser causada por acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico e doença cardíaca. Nas crianças, as causas mais comuns são doenças genéticas, malformações cerebrais ou meningite. Porém, deve-se ressaltar que esta patologia é uma doença neurológica e não pode ser transmitida de uma pessoa para outra. Cerca de três quartos das pessoas com epilepsia podem ficar livres de crises com medicamentos antiepiléticos (SANDER, 1993).

Para Vasquez e Turner, assim como para Gibbs, as alterações clínicas no eletroencefalograma poderiam ser explicadas pela liberação ou excitação no tronco cerebral. Jeavons e Bowder argumentaram que a liberação de mecanismos subcorticais deve ocorrer como resultado de dano cortical ou excitação discordante de estruturas subcorticais danificadas. Os autores concordam que a natureza cíclica da crise e as alterações altamente disrítmicas observadas no eletroencefalograma têm uma relação muito importante com a idade e a maturidade do sistema nervoso central (FALCÃO, 2017).

A incidência de pacientes com Síndrome de *West* varia entre 0,25 a 0,42/1000 nascidos vivos, com prevalência de 0,14 e 0,19/1000 crianças de até 09 anos de idade. A idade de início situa-se entre 4 e 6 meses de vida e, em aproximadamente

90% dos casos, os espasmos se iniciam no primeiro ano de vida (ÇETIN *et al.*; 2018; HENRIQUES-SOUZA; ATAIDE JUNIOR; LAURENTINO, 2007; OSBORNE *et al.*, 2019).

5.2 Etiologia

A síndrome de West pode ser categorizada como criptogênica (quando não há origem identificável), sintomática (quando tem uma causa estrutural ou metabólica) ou idiopática (quando possui uma suspeita genética) (ARAUJO *et al.*, 2023).

As causas da epilepsia infantil sintomática (EI) são diversas e incluem início pré-natal, perinatal ou pós-natal de lesões cerebrais focais ou multifocais, anomalias cromossômicas ou mutações genéticas únicas, com ou sem malformações cerebrais evidentes, e erros congênitos raros do metabolismo. As causas pré-natais incluem malformações corticais e outras causas genéticas, mas também são responsáveis por metade das causas dos sintomas. Os eventos perinatais incluem acidente vascular cerebral e encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) havendo chance de predisposição genética. Atualmente há um aumento na incidência de SW perinatal, e a EHI foi identificada como a causa mais comum por estes estudos (FALCÃO, 2017).

A imagem é o método mais importante para identificar a causa e/ou orientar testes adicionais. A causa pode ser determinada por ressonância magnética cerebral em 50% a 73% dos pacientes. No entanto, 5% a 20% dos pacientes podem apresentar anormalidades estruturais não reconhecidas. Acredita-se que as causas genéticas desempenhem um papel importante na maioria dos pacientes com SW, e recentemente foi relatado que alguns pacientes carregam mutações em um grupo de genes. Foram identificadas mutações em dois genes associados ao cromossomo X, ARX e CDKL531 (FALCÃO, 2017).

5.3 Manifestações clínicas

A síndrome de West baseia-se clinicamente em uma tríade: incidência de crises com espasmos infantis, regressão no desenvolvimento neuropsicomotor e padrão característico do eletroencefalográfico (hipsarritmia). Os espasmos podem ser classificados como flexores, flexores-extensores e extensores. Os flexores são os mais comuns e é descrito como uma contratura abrupta do pescoço, tronco e dos

membros inferiores, já os espasmos em extensão manifestam-se com movimentos repentinos da cabeça e hiperextensão do tronco, e os espasmos flexores-extensores surgem da combinação da flexão do pescoço, tronco e dos membros superiores. Geralmente as convulsões ocorrem um pouco antes do despertar ou antes de dormir (FONSECA; LOUTFI; MARTINS, 2022).

A maioria dos pacientes desenvolve a síndrome de *West* no primeiro ano de vida, mais comumente em crianças entre 3 e 7 meses de idade. Uma crise é caracterizada por uma série de contrações musculares repentinas e abruptas que fazem com que a cabeça se incline, os braços se estendem e os membros inferiores flexionam, acompanhados na maioria das vezes por perda de consciência. Às vezes, uma convulsão é precedida ou seguida de gritos, choro ou riso; a criança pode ficar vermelha, pálida ou cianótica. As crises epilépticas recorrem frequentemente e alguns pacientes atingem até 100 crises por dia, com descargas múltiplas em pontas, através de ondas lentas e espículas em descargas difusas em todo o traçado EEG (FALCÃO, 2017).

Embora 70% dos casos possam ser controlados com medicamentos antiepilépticos (DAE), outros 30% dos pacientes com epilepsia apresentam sintomas clínicos que são difíceis de se controlar com este tratamento (WILKUS; DODRILL; THOMPSON, 1984; ZANNI; MAIA FILHO; MATSUKURA, 2010).

Figura 1 – Sintomas da Síndrome de West



Fonte: MEDICINE POUR TOUS (2018).

5.4 Diagnóstico

Em pacientes com espasmos infantis é importante realizar a anamnese, o exame físico em geral e exames neurológicos detalhados a fim de identificar as possíveis causas. Deve-se observar o crescimento do perímetro cefálico, a interação social da criança, o seguimento visual e o quadro de movimentos oculares anormais. Devido a importância de se estabelecer um diagnóstico e tratamentos precoces, a criança que possui espasmos infantis deve ter uma avaliação diagnóstica rápida e abrangente (FONSECA; LOUTFI; MARTINS, 2022).

O exame mais importante para o diagnóstico da SW é o eletroencefalograma, pois sinaliza um padrão característico de hipsarritmia, que resulta em ondas lentas irregulares de alta amplitude intercaladas por surtos multifocais de descargas elétricas. Além disso, o EEG contribui para a classificação da síndrome em criptogênica, sintomática ou idiopática (ARAUJO *et al.*, 2023).

É necessário também o estudo de exames de neuroimagem, preferencialmente a ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral, pois esse exame proporciona um estudo mais sensível para detectar lesões, incluindo mielinização anormal, alterações metabólicas e anormalidades. Entretanto, é importante enfatizar que a ressonância magnética em crianças menores de 2 anos de idade pode não detectar anormalidades sutis na migração cortical devido à imaturidade da substância branca, portanto, a ressonância magnética deve ser repetida aos 2 anos de idade ou mais (FONSECA; LOUTFI; MARTINS, 2022).

Os exames laboratoriais não apresentam grande significância no diagnóstico da Síndrome de West, porém podem ser usados para descartar as suspeitas de outras doenças de base que podem desencadear sintomas semelhantes. Dessa maneira, os exames laboratoriais auxiliam com o intuito de explicar a etiologia genética, metabólica ou infecciosa. Em relação ao exame de sangue, deve incluir hemograma completo e a contagem diferencial de leucócitos, plaquetas, glicemia, gasometria venosa, lactato sérico, ureia, creatinina, bilirrubina e fosfatase alcalina, além do teste de função tireoidiana e sorologias para infecções congênitas. Essa investigação laboratorial deve ser realizada principalmente em pacientes cujo os estudos de neuroimagem não foram suficientes para explicar a etiologia (FONSECA; LOUTFI; MARTINS, 2022).

Em indivíduos que possuem histórico familiar ou quando a avaliação inicial por ressonância magnética cerebral e os estudos metabólicos são insuficientes para

elucidar a causa, é possível realizar estudos cromossômicos, como cariótipo, hibridação genômica comparativa e testes genéticos. Dessa maneira, o exame físico deve focar na identificação de características neurológicas da doença. As características de outros sintomas encontrados durante o exame também podem ajudar a avaliar uma causa genética. A trissomia 21 (T21) por si só é responsável por 3-6% dos casos e quase sempre é diagnosticada antes do início das convulsões (FONSECA; LOUTFI; MARTINS, 2022).

As variações genéticas em vários outros genes, incluindo GRIN1, SPTAN1, SLC25A22 e STXBP1, foram encontradas em pacientes usando uma abordagem de sequenciamento de genes candidatos e foram fortemente implicados nesta síndrome. A aplicação de híbrido genômico comparativo (CGH) e técnicas de microarray genômico (SNP) identificaram alguns poucos genes raros e fortes candidatos que contribuem para o risco de SW, como FOXP1, MAGI2 e MEF2C59-61. Devido à marcada heterogeneidade subjacente, cada variante genética provavelmente responde por uma pequena proporção de casos. Portanto, muitos outros genes associados à SW são possíveis de serem descobertos como resultado de avanços no sequenciamento do DNA (FALCÃO, 2017).

5.5 Tratamento

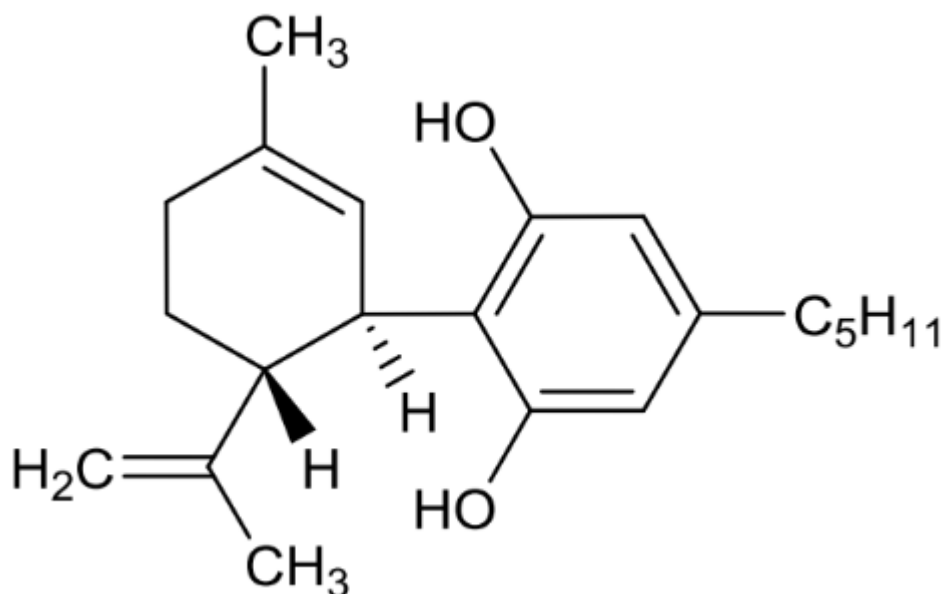
Acredita-se que um dos causadores dos espasmos e alterações do EEG seja a síntese e atividade aumentada do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) que resulta em uma hiperexcitabilidade neuronal (FALCÃO, 2017).

Por esse motivo, o tratamento inicial para crises convulsivas e para a epilepsia utiliza fármacos para diminuir a excitabilidade do tecido neural, aumentando o tônus inibitório. O tratamento preferencial da Síndrome de West é o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) que melhora a síntese e secreção de glicocorticóides, e juntos, por meio de um feedback negativo, inibe a síntese do CRH, cessando os espasmos e normalizando o EEG (FALCÃO, 2017; GOMES; GARZON; SAKAMOTO, 2008).

Nos últimos anos, porém, um outro tratamento tem ganhado atenção, o uso do canabidiol (CDB). O canabidiol é um dos componentes encontrados na *Cannabis sativa*, planta que vem sendo utilizada por suas propriedades medicinais desde 2700

a.C. como tratamento de dores, tuberculose, malária, epilepsia, entre outras (MATOS *et al.*, 2017).

Figura 2 – Estrutura química do Canabidiol



Fonte: MATOS *et al.* (2017)

5.5.1 O uso do canabidiol como terapia alternativa

O uso da *C. sativa* no tratamento de doenças teve início 4000 a.C. segundo relatos históricos. 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; MATOS *et al.*, 2017).

Em relação a Síndrome de West é possível afirmar que a *Cannabis*, mais particularmente o CBD, é uma alternativa propícia para a melhoria de qualidade de vida desses pacientes, uma vez que, por se tratar de uma síndrome cujo o tratamento convencional tende a reduzir os espasmos característicos, o efeito anticonvulsivo do CBD apresenta-se capaz de reduzir consideravelmente as crises convulsivas em

pacientes epilépticos farmacorresistentes, assim como evitar danos neurológicos irreversíveis no desenvolvimento da criança (GARCIA *et al.*, 2020).

5.5.1.1 Nas síndromes neurológicas

O termo epilepsia é usado para descrever uma disfunção cerebral que se caracteriza pelo surgimento periódico e sem previsão de crises convulsivas (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 (GASTON; SZAFLARSKI, 2018; MATOS *et al.*, 2017).

As crises epiléticas podem ser divididas em crises generalizadas ou parciais. Quando a crise epilética se espalha por todo o cérebro e acomete o sistema motor de maneira generalizada é denominada como convulsão. Ou crises parciais quando está restrita a uma parte específica do cérebro (PORTO; PORTO, 2014; SONG *et al.*, 2017).

Aproximadamente 70% dos pacientes com epilepsia controlam as crises usando os fármacos disponíveis. Mas, uma porcentagem significativa de indivíduos com lesões focais não consegue controlá-la com medicamentos (BASILIO; FERREIRA, 2019; 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 (SONG *et al.*, 2017).

Apesar de suas utilidades, ambos os fármacos apresentam muitos efeitos colaterais como: sonolência, fadiga, tremor, insuficiência hepática, pancreatite, hemorragia aguda, encefalopatia, trombocitopenia, ganho de peso, alopecia, sedação,

cefaleia, diplopia, visão turva, rash cutâneo, transtornos gastrointestinais, ataxia, tremor, impotência, hiponatremia e neutropenia (PORTO, 2014).

O CBD tem sido avaliado como potencial redutor da hiperatividade neuronal ao ser comparado aos tratamentos placebo. Muitos pacientes com epilepsia veem nessa substância uma chance de terapia eficaz e com alto potencial a ser utilizada (GASTON; SZAFLARSKI, 2018).

A utilização do CBD apresenta efeitos antiepilépticos devido a essa propriedade, em alguns casos, podendo ser usado como terapia coadjuvante (SULAK; SANETO; GOLDSTEIN, 2017).

O CBD pode reduzir a frequência de convulsões, melhorando a qualidade de vida de crianças afetadas por encefalopatias epiléticas (REITHMEIER *et al.*, 2018).

Foi demonstrado que crianças com encefalopatias epiléticas resistentes à terapia padrão, quando tratadas com CBD, apresentaram 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; SANETO; GOLDSTEIN, 2017).

Os efeitos adversos foram leves, embora 4% dos pacientes tenham experimentado uma exacerbação de convulsões. Todavia, também foram relatados efeitos colaterais benéficos, como a melhora da cognição (REITHMEIER *et al.*, 2018).

5.5.1.2 Sistema Endocanabinóide

O canabidiol (CBD), possui diversas propriedades medicinais, uma delas sendo usada no tratamento da epilepsia, um dos principais sintomas da Síndrome de West (GONTIJO *et al.*, 2016).

A ação dos canabinóides foi compreendida mediante a identificação de dois receptores endocanabinóides conhecidos como CB1 (receptor canabinóide tipo 1) e CB2 (receptor canabinóide tipo 2), descoberta essa que foi confirmada pelo isolamento dos dois ligantes endógenos, 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e N-araquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida) (FONSECA et al., 2013; MATOS et al., 2017).

Os efeitos farmacológicos dos canabinóides derivam da sua interação com esses receptores. Os receptores CB1 estão amplamente distribuídos pelo corpo, sendo encontrados principalmente na região pré-sináptica no sistema nervoso central em áreas relacionadas ao controle motor, aprendizado, memória, cognição e emoção, sendo também responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides (GONTIJO et al., 2016; MATOS et al., 2017).

Por outro lado, os receptores CB2 são predominantemente localizados no sistema imunológico e em regiões específicas do sistema nervoso central, como a microglia e na região pós-sináptica. Esses receptores podem estar envolvidos na regulação da liberação de citocinas pelas células do sistema imunológico e na migração dessas células, o que pode resultar na atenuação da inflamação e de certos tipos de dores. Pesquisas também sugerem que os receptores CB2 podem estar presentes em células nervosas envolvidas na percepção e modulação da dor e que a sua ativação seletiva desempenha um papel no alívio da dor (GONTIJO et al., 2016; MATOS et al., 2017).

Os ligantes endógenos que se ligam aos receptores CB1 e CB2 são conhecidos como endocanabinóides e desempenham um papel crucial na regulação da neurotransmissão. Eles agem especialmente como mensageiros retrógrados em muitos processos fisiológicos, tais como dor, cognição, regulação do sistema endócrino, função metabólica, resposta emocional e processos motivacionais (BATISTA; NUNES; MOREIRA, 2014; MATOS et al., 2017).

A produção de endocanabinóides ocorre no corpo e nos dendritos dos neurônios em resposta ao aumento de cálcio desencadeado por neurotransmissores como o glutamato ou o GABA. Esse aumento de cálcio ativa enzimas chamadas fosfolipases, que convertem fosfolipídios em endocanabinóides. Os endocanabinóides são liberados imediatamente após a atividade sináptica excitatória e, em sequência, ativam os receptores endocanabinóides pré-sinápticos. Como resultado, a adenilatociclase é inibida e os canais de potássio são abertos, resultando

na redução da transmissão dos sinais e no fechamento dos canais de cálcio, levando a uma diminuição na liberação de neurotransmissores (MATOS *et al.*, 2017).

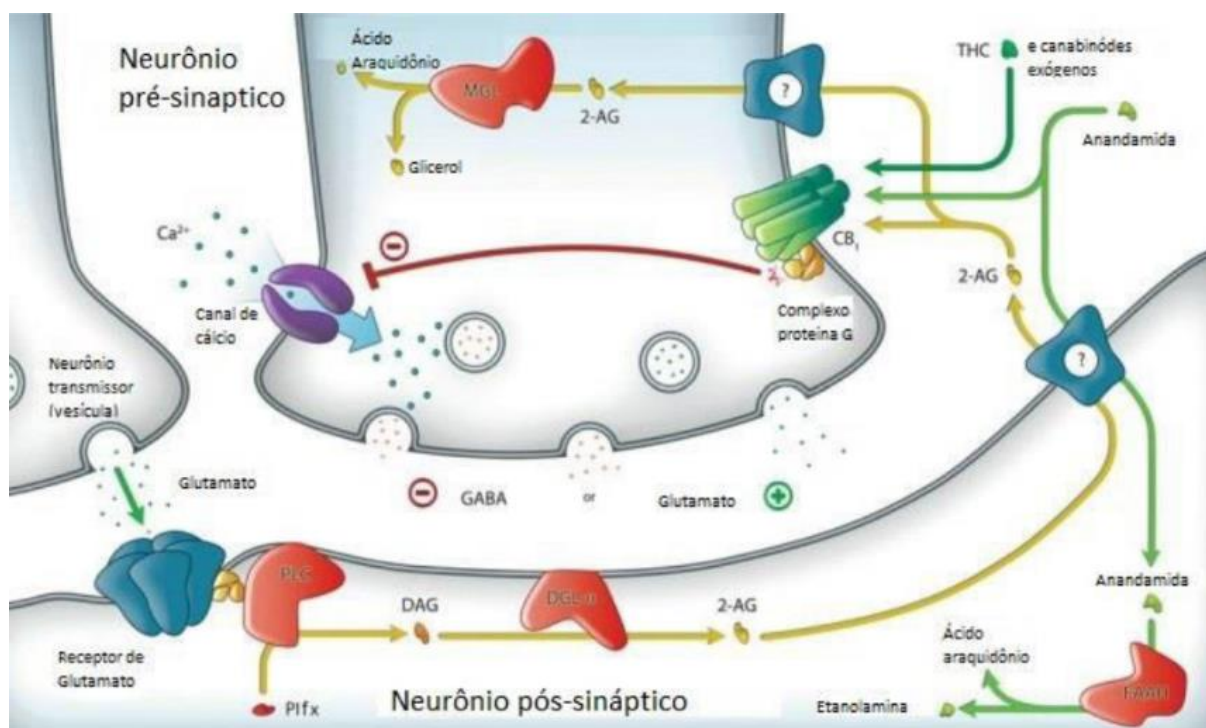
A ativação dos receptores endocanabinóides tem o potencial de alterar diversos neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, a dopamina, o GABA, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e os opioides endógenos em condições fisiológicas normais (MATOS *et al.*, 2017).

A descoberta do sistema endocanabinóide abriu novas perspectivas no entendimento de um sistema neuromodulador que pode oferecer opções de tratamento mais eficazes para uma ampla gama de distúrbios neurológicos. Isso se deve ao seu envolvimento em vários processos fisiológicos e possivelmente em processos patofisiológicos associados a distúrbios psiquiátricos (MATOS *et al.*, 2017).

Os principais agonistas endógenos que se ligam aos receptores endocanabinóides são derivados do ácido araquidônico, possuindo uma natureza lipídica semelhante aos canabinóides encontrados na planta *Cannabis sativa* (MATOS *et al.*, 2017).

A neuromodulação é apenas um dos elementos que influenciam as propriedades terapêuticas dos canabinóides. No entanto, devido ao fato de que ainda não é o principal foco de muitos estudos clínicos, há uma carência de informações confiáveis disponíveis sobre o mecanismo de ação (MATOS *et al.*, 2017).

Figura 3 – Esquema representativo do sistema endocanabinóide



Fonte: MATOS *et al.* (2017)

5.5.1.3 Mecanismo de ação do canabidiol

Conforme Pagotto (2006), fisiologicamente, o papel do sistema endocanabinóide é regular a homeostase energética e o metabolismo de lipídios e hidratos de carbono (FRANCISCETTE; ABREU, 2006).

Segundo Howlett (2005), é um sistema de sinalização complexo presente no nosso corpo que inclui receptores CB1 e CB2, agonistas endógenos (anandamida e 2-AG) e o aparelho bioquímico (enzimas) responsável pela síntese e degradação destas substâncias e, em última análise, pela determinação dos seus efeitos.

Tanto a anandamida quanto o Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) são classificados como agonistas parciais do receptor CB1, o que significa que eles induzem uma resposta menos intensa em comparação com um agonista total. Essa distinção é importante para compreender seus efeitos no sistema endocanabinóide. Por outro lado, o CBD apresenta afinidade relativamente baixa pelos receptores CB1 e CB2, mas é capaz de facilitar a sinalização dos endocanabinóides, como a anandamida, através da inibição da recaptção ou hidrólise enzimática da anandamida. Essa capacidade de aumentar a biodisponibilidade da anandamida está relacionada com

seus efeitos antipsicóticos, sugerindo seu potencial terapêutico nesse contexto (MATOS *et al.*, 2017).

Além disso, o CBD demonstra ação agonista nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, que desempenham um papel importante na modulação da ansiedade e da depressão, que pode explicar suas propriedades ansiolíticas. O CBD também exibe efeitos antieméticos, possivelmente relacionados à sua capacidade de modular a transmissão serotoninérgica (BATISTA; NUNES; MOREIRA, 2014; MATOS *et al.*, 2017).

No que diz respeito à dor, o CBD ativa os Receptores Vanilóides do Tipo 1 (TRPV1), que são canais iônicos envolvidos na percepção da dor. Isso tem implicações importantes no alívio da dor e na função anti-inflamatória do CBD. No sistema nervoso central, o TRPV1 está localizado nos terminais pós-sinápticos e é ativado pela anandamida, destacando a interação do CBD com esse sistema (MATOS *et al.*, 2017).

As propriedades anti-inflamatórias do CBD também podem ser atribuídas à sua capacidade de inibir a isoforma induzível do óxido nítrico-sintase (iNOS) e a interleucina-1 β (IL-1 β). No entanto, o local exato em que o CBD exerce seus efeitos neuroinflamatórios ainda não foi completamente esclarecido (MATOS *et al.*, 2017).

Estudos recentes têm destacado as propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas do CBD, bem como seu potencial no tratamento de diversos tipos de câncer. Pesquisadores demonstraram a capacidade do CBD de inibir a metástase e o crescimento de células tumorais, enquanto tem um impacto menor nas células normais. Isso é atribuído a várias vias, incluindo a ativação de receptores CB₂ e TRPV1, que promovem a apoptose nas células cancerosas (MATOS *et al.*, 2017).

É importante observar que tanto o CBD quanto o Δ 9-THC exibem propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, além de atuarem na inibição da excitotoxicidade mediada pelo receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) em condições de trauma, como lesão na cabeça, acidente vascular cerebral (AVC) e doenças neurodegenerativas (MATOS *et al.*, 2017).

Uma vantagem significativa da aplicação terapêutica do CBD é a ausência de efeitos adversos e tóxicos observados em diversos estudos em animais e em seres humanos. Mesmo em doses variando amplamente, o CBD não demonstrou efeitos tóxicos significativos em experimentos agudos ou crônicos, reforçando sua segurança na administração (MATOS *et al.*, 2017).

5.5.1.4 O Canabidiol no Brasil

Autorizar usos medicinais de derivados de *Cannabis* tornou-se um desafio, embora seus efeitos terapêuticos tenham sido comprovados, especialmente com o CBD. As autoridades estão extremamente preocupadas com a liberalização do uso medicinal de canabinóides, o que criaria oportunidades favoráveis para os consumidores recreativos de *Cannabis*. Por exemplo, no Brasil, a legislação brasileira regulamenta o controle de plantas e substâncias de *Cannabis* por meio do Decreto 344/98, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Segundo esta decisão, o CBD é de uso controlado, já o Δ^9 -THC é de uso proibido, tal como a própria planta. Atualmente, o acesso aos medicamentos pode ser realizado através de produtos importados, adquiridos em farmácias, através de associações de *Cannabis*, e através do autocultivo, garantido através de *habeas corpus* (FARIAS, 2023).

Emílio Figueiredo, advogado especializado em regulação da *Cannabis* e investigador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia e do Instituto de Gestão Comparada de Conflitos (INCT/InEAC), disse que o acesso ao produto nacional através de dispensários é difícil. De acordo com a Resolução 327/2019 da ANVISA, dispõe sobre a autorização sanitária de produtos à base de *Cannabis*. A resolução estipula o procedimento de autorização para os próprios pacientes importarem produtos (FARIAS, 2023).

“Atualmente, existem quase 30 produtos de *Cannabis* aprovados pela ANVISA. Esses produtos são vendidos em farmácias com base em receitas médicas, e estão disponíveis em diferentes tipos de receita dependendo da concentração de THC no produto”, explicou a ANVISA (ANVISA, 2019).

Sobre a liberação do canabidiol, Sidarta Ribeiro neurocientista, professor da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e pesquisador do Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz (CEE/Fiocruz), entende que há um atraso. “O CBD não produz efeitos psicoativos, mas sim uma substância muito sedativa, ansiolítica que, em doses adequadas, pode focar a mente e promover o sono sem causar torpor [sonolência ou colapso], ou seja, uma substância muito benigna. A utilidade do CBD no tratamento da epilepsia causou uma grande mudança na opinião pública, primeiro nos Estados Unidos e depois também no Brasil. Foi esse movimento que levou às mudanças na visão da ANVISA”, disse o médico (FARIAS, 2023).

Desde 2013, Margarete Brito, fundadora e diretora da APEPI (Apoio à Pesquisa e Pacientes de *Cannabis* medicinal), promove o acesso a tratamentos com *Cannabis* medicinal para diversas famílias. Margarete foi a primeira mãe a trazer remédio de *Cannabis* para o país sem autorização judicial quando sua filha Sofia começou a sofrer convulsões com apenas 45 dias de vida. “Eu já fazia parte de um grupo de mães de crianças com epilepsia, então disse a essas mães que existiam alternativas em outros países”, disse ela. Segundo ela, o processo foi mais complicado quando começou, por volta de 2013. Essa narrativa e esse preconceito que o Conselho Federal de Medicina (CFM) tem, tendem a diminuir o número de pacientes que poderiam ser beneficiados. Porque o paciente, muitas vezes, quando chega no médico e fala sobre isso, o médico tem algum preconceito e já diz: “Não, para você não serve” (FARIAS, 2023).

Em 2022, a Resolução CFM 2.324 do Conselho Federal de Medicina foi publicada, oito anos após a regulamentação anterior, autorizando a prescrição do canabidiol para a terapia médica no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias. O uso terapêutico está legalizado no Brasil há pelo menos seis anos, porém a um custo alto de R\$2.400,00 por um frasco de 30 mL. Sendo assim, a questão do autocultivo é muito relevante no cenário atual (FARIAS, 2023).

5.5.1.5 Cultivo

Além de comprar nas farmácias, os pacientes também podem ter acesso a cultivos domiciliares, mas isso exige o apoio de comportamentos seguros, medidas judiciais por meio de *habeas corpus* para excluir qualquer explicação sobre o “segredo” dos implantes para fins terapêuticos e, além disso, refere-se a insumos provenientes de associações de pacientes autorizadas judicialmente a cultivar e preparar medicamentos. O advogado Emílio Figueiredo explica que, no Brasil, existem pelo menos dois grandes cultivos de *Cannabis* que funcionam com autorização judicial, ambos realizados por associações de pacientes que demandaram o direito de

cultivar, preparar o remédio e distribuir entre seus associados. A fiscalização por lei ficaria a cargo da Polícia Federal, mas acaba acontecendo mais pela Polícia Civil e Militar (ANVISA, 2019; FARIAS, 2023).

5.5.1.6 Resultados obtidos no tratamento associado com *Cannabis sativa*

De acordo com o CFBM (Conselho Federal de Biomedicina), Bárbara Arranz foi a primeira médica biomédica a especializar-se na terapêutica com canabinóides; com sólida formação acadêmica e apaixonada pelo potencial terapêutico da *Cannabis*. Utilizando evidências científicas, Bárbara esclarece equívocos sobre os usos terapêuticos da *Cannabis*, explorando áreas como a química farmacológica da *Cannabis sativa*, os vários compostos existentes na planta da *Cannabis*, métodos de extração, análise e formulações de produtos, bem como estudos de caso relacionados com os benefícios terapêuticos da *Cannabis* e pesquisa clínica. Por meio desses profissionais, grandes resultados podem ser produzidos, contribuindo para a pesquisa e o avanço regulatório do fármaco por meio da especialização (CFBM, 2023).

Um dos primeiros e mais importantes estudos clínicos sobre os efeitos do CBD nas crises epiléticas em humanos foi realizado em 1980 e 1981 por dois pesquisadores brasileiros, Dr. Elisaldo Carlini e Dr. Jomar Cunha, em um estudo com 15 pacientes com crises epiléticas recorrentes, com idades entre 14 e 49 anos, que receberam CBD ou um placebo em um estudo duplo-cego. Três dos oito pacientes tratados com 200 mg de CBD por dia tiveram controle completo das crises, enquanto quatro dos pacientes tratados com 300 mg de CBD por dia tiveram controle completo das crises. A maioria das pessoas apresentou melhora no estado de mal epilético, exceto uma pessoa que não obteve resultados. (YOCHIMURA, 2019).

Outro estudo amplamente reconhecido é o de GASTON *et al.* (2017), que avaliou a qualidade de vida de pacientes com epilepsia tratados com CBD. O estudo foi realizado em humanos com solução oral de CBD na dose terapêutica de 5

mg/kg/dia, aumentando 5 mg/kg a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia. Um ano após o tratamento, os sintomas mais comumente relatados pelos pacientes foram melhora do humor e redução da frequência de ataques semanais, indicando melhora na qualidade de vida.

Além disso, foi demonstrado que crianças com encefalopatias epiléticas resistentes à terapia padrão, quando tratadas com CBD apresentaram 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).

A Universidade Federal de Minas Gerais conduziu experimentos *in vivo* e em ambiente controlado (*in vitro*). Uma das conclusões do estudo é que a *Cannabis sativa* reduz a ativação de 20 tipos de células gliais no cérebro, que ajudam o funcionamento dos neurônios (LIMA *et al.*, 2020).

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho de conclusão de curso ficou demonstrado que a utilização do óleo de canabidiol para tratar a epilepsia não está apenas a progredir na investigação, mas também na vida real. Mais estudos, especialmente ensaios clínicos bem controlados, com segmentação de longo prazo e tamanhos amostrais mais satisfatórios, devem ser realizados para demonstrar a eficácia deste composto no tratamento da epilepsia, além dos efeitos no sistema nervoso. Apesar de permanecer sofrendo preconceito, está ganhando o devido espaço e relevância em estudos, trabalhos e pesquisas graças as suas propriedades terapêuticas.

Em razão disso, doenças como a síndrome de *West*, entre outras, ganharam uma alternativa a mais de tratamento.

Esta pesquisa procurou esclarecer e elucidar o uso terapêutico do CBD, que tem se tornado relevante, eficaz e com grandes potenciais de sucesso, trazendo expectativas benéficas aos pacientes e suas famílias que hoje ainda sofrem com doenças de difícil farmacoterapia.

Em contrapartida, algo que afeta sua credibilidade seria a segurança e estabilidade que ainda necessitam de maiores pesquisas e estudos.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A.H.S.L. *et al.* Síndrome de West em Neonatos: Avaliação Neurológica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 9, n. 9, set. 2023. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i9.11230>. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/11230/4919/19154>. Acesso em: 16 set. 2023.

BASILIO, P.V.; FERREIRA, R.C.V. A Importância do Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**. Araçatuba - SP, v. 3, n. 2, p. 86-96, dez 2019. Disponível em: <http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/3435/566>. Acesso em: 07 nov. 2023.

BATISTA, L.A.C.S.B.; NUNES, P.H.G; MOREIRA, F.A. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. **Revista da Biologia**, Minas Gerais, v. 13, n. 1, p. 36-42, 13 nov. 2014. DOI: <https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.06>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/109132>. Acesso em: 26 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327**, de 9 de dezembro de 2019. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf. Acesso em: 28 out 2023.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA. **Conheça Bárbara Arranz**: a primeira Biomédica especializada em terapia canabinóide. 07 jul. 2023. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/conheca-barbara-arranz-a-primeira-biomedica-especializada-em-terapia-canabinoide/>. Acesso em: 11 nov. 2023.

ÇETIN, E.O. *et al.* Chromosome 14q11.2-q21.1 duplication: a rare cause of West syndrome. **Epileptic Disorders**. [s.l.], v. 20, n. 3, p. 219-224, 18 jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0972>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1684/epd.2018.0972>. Acesso em: 10 nov. 2023.

DEVINSKY, O. *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**. [s.l.], v. 15, n. 3, p. 270-278, mar. 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(15\)00379-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(15)00379-8/fulltext). Acesso em: 11 nov. 2023.

DIAMENT, A.; CYPEL, S.; **Neurologia Infantil**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.1813

FALCÃO, N.M.F. Síndrome de West: Evolução clínica e eletroencefalográfica. **Saúde da Criança e do Adolescente**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/52208>. Acesso em: 26 out. 2023.

FARIAS, E. **Novos tempos: Cannabis Medicinal** ganha espaço no SUS. 7 jul. 2023. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/novos-tempos-Cannabis-medicinal-ganha-espaco-no-sus>. Acesso em: 27 out. 2023.

FONSECA, B.M. *et al.* O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Portugal, v. 2, n. 2, p. 97-104, 11 nov. 2013. Disponível em: <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>. Acesso em: 26 out. 2023.

FONSECA, L.F.; LOUTFI, K.S.; MARTINS, J.C. Síndrome de West - Espasmos Infantís. *In*: XAVIER, C.C.; LOUTFI, K.S.; FONSECA, L.F. (org.). **Epilepsia na infância**. Belo Horizonte: Editora Ampla, p. 114-120, 2020. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br/Leitor/Publicacao/212196/pdf/0?code=7LGNdefuAuLqYKw1SjE/EMJPLFctfgE7P6H4+jAyfogoWSGk+V7BtyK1KYdGEKpfKxFV4+7qmUkDfBRYsdlLhg==>. Acesso em: 27 out. 2023.

FRANCISCHETTI, E.A.; ABREU, V.G. O Sistema Endocanabinóide: Nova Perspectiva no Controle de Fatores de Risco Cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [s.l.], v. 87, p. 548-558, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/kqZfp3s75d4YwsxfPXWbv7m/?format=pdf>. Acesso em: 11 nov. 2023.

GARCIA, T.R. *et al.* Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 9, n. 9, p. 20-23, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7267>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/343870462_Canabidiol_para_o_tratamento_de_pacientes_com_Sindrome_de_West_e_epilepsia. Acesso em: 26. out. 2023.

GASTON, T.E., SZAFLARSKI, J.P. *Cannabis* for the Treatment of Epilepsy: an Update. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. [s.l.], v. 18, n. 11, p. 73, 08 set. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194563>. Acesso em: 07 nov. 2023.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GOMES, M.D.C.; GARZON, E.; SAKAMOTO, A.C. Os 50 Anos de Uso do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) no Tratamento da Síndrome de West: Revisão de

Literatura e Protocolo da UNIFESP. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 27-32, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000100007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/R6XQgbqLVCS7sFfRPFbSnyt/>. Acesso em: 27 out. 2023.

GONTIJO, E.C. *et al.* Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres**, Ceres - GO, v. 5, n. 1, p. 33-60, 2016. DOI: <https://doi.org/10.36607/refacer.v5i1.3360>. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3360>. Acesso em: 27 out. 2023.

HENRIQUES-SOUZA, A.M.M.; ATAIDE JUNIOR, L.; LAURENTINO, S.G. Vigabatrina no tratamento da síndrome de West: avaliação clínica e eletrencefalográfica em 13 pacientes. **Arquivos de neuro-psiquiatria**. [s.l.], v. 65, n. 1, p. 114-149, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000100029>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/G8pPkSpWBrKwyXVVGmnKv5s/?lang=pt>. Acesso em: 10 nov. 2023.

HOWLETT, A.C. Cannabinoid Receptor Signaling. *In*: PERTWEE, R.G. (org.). **Cannabinoids**. Berlin - Alemanha, v. 168, p. 540- 542, 2005. https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_2. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26573-2_2. Acesso em: 11 nov. 2023.

KAMIYAMA, M.A.; YOSHINAGA, L.; TONHOLO-SILVA, E.R. Síndrome de West: A propósito de nove casos. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 352-357, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1993000300011>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/nyjQJ9mTdbZyYzGvFTxr5cm/abstract/?lang=pt#:~:text=A%20síndrome%20de%20West%20é,e%20alteração%20eletrencefalográfica%20de,nominada%20hipsarritmia>. Acesso em: 27 out. 2023.

LATA, H. *et al.* Micropropagation of *Cannabis sativa* L.— An Update. *In*: CHANDRA, S.; LATA, H.; ELSOHLY, M. (org.). **Cannabis sativa L.** - Botany and Biotechnology. [s.l.]: Editora Springer, 2017. DOI https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_13. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-54564-6_13. Acesso em: 10 nov. 2023.

LIMA, I.V.A *et al.* Pesquisa da UFMG identifica como o canabidiol pode atuar para reduzir convulsões. 30 jul. 2020. Disponível em: <https://ufmg.br/comunicacao/assessoria-de-imprensa/release/pesquisa-da-ufmg-identifica-como-o-canabidiol-pode-atuar-para-reduzir-convulsoes>. Acesso em: 11 nov. 2023.

MATOS, R.L.A. *et al.* O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 786-814, 6 mar. 2017. Disponível em: <https://s3.sa-east->

1.amazonaws.com/static/sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf. Acesso em: 27 out. 2023.

MATTA, A.P.C.; CHIACCHIO, S.V.B.; LEYSER, M. Possíveis etiologias da Síndrome de West - Avaliação de 95 pacientes. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**. [s.l.], v. 65, n. 3A, p. 659-662, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000400022>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/gRLKzT8MwGJBTVxNGgvMhDG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MEDICINE POUR TOUS. **Les convulsions chez l'enfant (Conduite a tenir)**. 28 fev. 2018. Disponível em: <https://www.medecinepourtous.com/2018/02/les-convulsions-chez-lenfant-conduite.html>. Acesso em: 06 dez. 2023.

OSBORNE, J.P. *et al.* The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). **Epilepsia**. [s.l.], v. 60, n. 9, p. 1861–1869, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16305>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.16305>. Acesso em: 07 nov. 2023.

PAGOTTO, U. *et al.* The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. **Endocrine Reviews**. [s.l.], v. 27, n. 1, p. 73-100, 01 fev. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2005-0009>. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/27/1/73/2355171?login=false>. Acesso em: 11 nov. 2023.

PORTO, C.C., PORTO, A.L. **Semiologia Médica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014. Disponível em: <https://archive.org/details/SemiologiaMedicaPorto7Ed.2014Pt/page/n3/mode/2up>. Acesso em: 07 nov. 2023.

REITHMEIER, D. *at al.* The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. **BMC Pediatrics**. [s.l.], v. 18, p. 1991-1992, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1191-y>. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1191-y>. Acesso em: 07 nov. 2023.

SANDER, J.W.A.S. Some Aspects of Prognosis in the Epilepsies: A Review. **Epilepsia**. [s.l.], v. 34, n. 6, p. 1007-1016, nov. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x>. Acesso em: 10 nov. 2023.

SONG *et al.* Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. **Clinical Neuropharmacology**. [s.l.], v. 20, n. 2, p. 63-84, 2017. DOI:

<https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000200>. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/abstract/2017/03000/efficacy_of_treatments_for_infantile_spasms_a.3.aspx. Acesso em: 07 nov. 2023.

SULAK, D.; SANETO, R.; GOLDSTEIN, B. The current status of artisanal *Cannabis* for the treatment of epilepsy in the United States. **Epilepsy & Behavior**. [s.l.], v. 70, p. 238-333, maio 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.032>. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30477-2/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30477-2/fulltext). Acesso em: 07 nov. 2023.

WILMSHURST, J.M.; IBEKWE, R.C.; O'CALLAGHAN, F.J.K. Epileptic spasms - 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. **Seizure**, Europa, v. 44, p. 81-86, jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.021>. Disponível em: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(16\)30289-8/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(16)30289-8/fulltext). Acesso em: 10 nov. 2023.

WILKUS, R.J.; DODRILL, C.B.; THOMPSON, P.M. Intensive EEG Monitoring and Psychological Studies of Patients with Pseudoepileptic Seizures. **Epilepsia**. [s.l.], v. 25, n. 1, fev. 1984. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb04162.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1984.tb04162.x>. Acesso em: 10 nov. 2023.

YOSHIMURA, D. **Perfil Terapêutico do Canabidiol em Epilepsias**. 2019. TCC (Graduação) – Curso de Biomedicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/26485/3/PerfilTerapêuticoCanabidiol.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2023.

ZANNI, K.P.; MAIA FILHO, H.S.; MATSUKURA, T.S. Impacto da Epilepsia no Processo de Escolarização de Crianças e Adolescentes. **Revista Brasileira de Educação Especial**. Marília, v. 16, n. 2, p. 215-230, mai.-ago. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-65382010000200005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbee/a/ZXy5MPkSSCjbH4PnkpSpjQQ/#:~:text=Conclui-se%20que%20variáveis%20orgânicas,aprendizado%20de%20crianças%20com%20epilepsia>. Acesso em: 10 nov. 2023.