

Explorando o Potencial Terapêutico do Canabidiol em Crianças com Paralisia Cerebral: Uma Revisão Integrativa

Exploring the Therapeutic Potential of Cannabidiol in Children with Cerebral Palsy: An Integrative Review

Camila Harmuch¹

 orcid.org/0000-0002-1609-1037

Anny Caroline Ribeiro Devecchi²

 orcid.org/0000-0001-8614-8708

Cecily Barbosa³

 orcid.org/0009-0005-1663-650X

Ana Luisa Serrano Lima⁴

 orcid.org/0009-0008-7396-9185

Jéssica dos Santos Pini⁵

 orcid.org/0000-0003-3077-4093

André Estevam Jaques⁶

 orcid.org/0000-0001-7874-9589

Marcelle Paiano⁷

 orcid.org/0000-0002-7597-784X

1Mestrado. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

2Mestrado. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

3Licenciatura. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

4Licenciatura. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

5Doutoramento. Universidade Estadual do Paraná, Paranavaí, Brasil.

6Doutoramento. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

7Doutoramento. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil.

Autor de correspondência

Camila Harmuch

E-mail: camila.harmuch@gmail.com

Recebido: 26 Jun 2024

Aceite: 20 Nov 2024

Resumo

Introdução

Os primeiros ensaios clínicos com canabidiol em humanos foram descritos nos anos setenta, mas foi na década de 1990 que a descoberta de um sistema endógeno de sinalização de canabinoides despertou o interesse no potencial terapêutico da cannabis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso, incluindo a epilepsia.

Objetivo

Identificar evidências científicas sobre uso do canabidiol em crianças com paralisia cerebral.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct e Embase, em abril de 2024. Foram utilizados os descritores “Cannabidiol”, “Cerebral Palsy” e “Child”. Foram incluídos um total de nove artigos que corresponderam aos critérios de inclusão e exclusão.

Resultados

Os resultados destacam o potencial terapêutico dos canabinoides na paralisia cerebral, incluindo aspectos como conhecimento, segurança e desafios na prescrição dessas substâncias. Além disso, a pesquisa, regulamentação e educação foram destacadas como primordiais para a compreensão e implementação adequada deste tratamento.

Conclusão

Os canabinoides medicinais mostram-se promissores no tratamento de crianças com paralisia cerebral, especialmente no controle da espasticidade, dor e convulsões. Mais pesquisas são necessárias para determinar seu papel exato, mas resultados iniciais sugerem que podem ser uma opção terapêutica eficaz e segura, especialmente para casos graves.

Palavras-chave

Canabidiol; Paralisia Cerebral; Criança.

Abstract

Introduction

The first clinical trials with cannabidiol in humans were described in the seventies, but it was in the 1990s that the discovery of an endogenous cannabinoid signaling system sparked interest in the therapeutic potential of cannabis in the treatment of nervous system disorders, including epilepsy.

Objective

To identify scientific evidence about the use of cannabidiol in children with cerebral palsy.

Como citar este artigo: Harmuch C, Devecchi ACR, Barbosa C, Lima ALS, Pini JS, Jaques AE, Paiano M. Explorando o Potencial Terapêutico do Canabidiol em Crianças com Paralisia Cerebral: Uma Revisão Integrativa. Pensar Enf [Internet]. 2024 Nov; 28(1): 114-123. Available from: <https://doi.org/10.71861/pensarenf.v28i1.333>



Methods

This is an integrative review carried out in the Pubmed, Scopus, Science Direct and Embase databases, in April 2024. The descriptors “Cannabidiol”, “Cerebral Palsy” and “Child”. were used. A total of nine articles that met the inclusion and exclusion criteria were included.

Results

The results highlight the therapeutic potential of cannabinoids in cerebral palsy, including aspects such as knowledge, safety and challenges in prescribing these substances. Furthermore, research, regulation and education were highlighted as paramount to understanding and properly implementing this treatment.

Conclusion

It was concluded that medicinal cannabinoids show promise in the treatment of children with cerebral palsy, especially in controlling spasticity, pain and seizures. More research is needed to determine their exact role, but early results suggest they may be an effective and safe therapeutic option, especially for severe cases.

Keywords

Cannabidiol; Cerebral Palsy; Child

Introdução

A eficácia da maconha no tratamento da epilepsia foi relatada pela primeira vez em 1800 a.C. Os primeiros ensaios clínicos com canabidiol (CBD) em humanos foram descritos nos anos setenta, mas foi na década de 1990 que a descoberta de um sistema endógeno de sinalização de canabinoides despertou o interesse no potencial terapêutico da cannabis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso, incluindo a epilepsia.¹

Dois compostos, o psicoativo delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e o não psicoativo CBD, foram primeiramente descritos por Mechoulam e Shvo (1963). Foi observado que tanto o THC quanto o CBD possuem propriedades anticonvulsivantes em modelos *in vitro* e animais, porém a maioria dos estudos indica que o CBD tem um papel mais eficaz na redução da atividade epiléptica em comparação ao THC, apresentando maior potencial para causar comprometimento cognitivo e distúrbios psiquiátricos crônicos. Outras propriedades do CBD incluem efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e antioxidantes.²

Embora o uso de cannabis seja ilegal na maioria dos países, evidências recentes sugerem sua eficácia potencial no tratamento da epilepsia, especialmente em pacientes refratários.^{1,2}

A Paralisia Cerebral (PC), que é um distúrbio não progressivo de postura e movimento devido a uma malformação ou lesão não progressiva no cérebro, que ocasiona uma variedade de comorbidades em crianças, incluindo epilepsia, deficiência intelectual, problemas comportamentais, musculoesqueléticos e nutricionais, problemas de sono e dor.³

A epilepsia é considerada uma das comorbidades mais comuns, com prevalência global de aproximadamente 50 milhões de pessoas.⁴ Apesar da aprovação de vários medicamentos antiepilépticos nas últimas duas décadas, ainda há necessidade de expandir o número de opções de medicamentos, uma vez que um terço dos pacientes epilépticos tem epilepsia resistente a medicamentos.⁵

Por isso, ao longo da última década, vários países e instituições demonstraram um enorme interesse em investigar o papel do CBD e a sua eficácia no tratamento da epilepsia pediátrica⁶, principalmente quando associada a PC. Assim, o seu uso foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2018, para

tratar convulsões em crianças que se enquadram nos critérios estabelecidos.⁷

O CBD foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA que contém uma substância purificada derivada da cannabis e o primeiro autorizado para tratar pacientes com síndrome de Dravet. Apesar disso, a prescrição médica do CBD é controversa. Enquanto alguns membros da comunidade médica apoiam seu uso e o apresentam como uma opção de tratamento para os pacientes, outros ainda hesitam em prescrever e recomendar este medicamento.⁶

Percebe-se que a história do uso terapêutico da cannabis, em particular do CBD, no tratamento da epilepsia revela uma trajetória de descobertas e avanços significativos ao longo dos séculos. No entanto, a controvérsia em torno do seu uso destaca a necessidade contínua de pesquisa, discussão e orientação para garantir a utilização segura desse medicamento. Dessa forma, e considerando a importância de discutir essa temática, este estudo tem como objetivo identificar evidências científicas sobre uso do canabidiol em crianças com paralisia cerebral.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa que tem como finalidade sintetizar o conhecimento, identificar lacunas de pesquisa e sugerir novos estudos, seguindo um processo sistemático e rigoroso, sem recorte temporal para buscar o máximo de artigos possíveis sobre o tema.

O estudo foi desenvolvido em seis etapas: 1. Identificação do tema e da questão norteadora; 2. Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 3. Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e caracterização; 4. Avaliação dos estudos incluídos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.⁸

Inicialmente, para a elaboração da questão norteadora, foi utilizada a estratégia PICO9: P (População): crianças; I (Interesse): Uso do CBD; Co (Contexto): paralisia cerebral. Dessa forma, a questão de pesquisa adotada foi: Quais as evidências científicas acerca do uso do CBD em crianças com paralisia cerebral?

Em seguida, os critérios de inclusão foram estabelecidos: Artigos originais, sem delimitação temporal para as buscas, publicados nos

idiomas português e inglês e relacionados à pergunta norteadora. Quanto aos critérios de exclusão, foram consideradas as publicações cinzentas (teses, dissertações, monografias, livros, capítulos de livros, resumos de congressos, anais, programas e relatórios governamentais), artigos como os de opinião, cartas ao editor, comunicações breves, editoriais e artigos de revisão integrativa.

O levantamento dos dados na literatura foi realizado no mês de abril de 2024, por meio de consultas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed Central (PMC), Scopus (Elsevier), Embase e Science Direct. Para a busca dos artigos, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (Mesh) nos idiomas português e seus equivalentes em inglês: “Canabidiol/Canabidiol”, “Paralisia Cerebral/Cerebral Palsy” e “Criança/Child”.

As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados de acordo com suas especificidades, a partir da estratégia PICO, suas palavras-chaves e seus entry terms, separados com operadores booleanos OR para distingui-los e AND para associá-los, de forma a integrar e direcionar o máximo de estudos sobre o tema, resultado na seguinte expressão de busca: (((“cannabidiol”[MeSH Terms] OR “cannabidiol”[All Fields]) AND (“child”[MeSH Terms] OR “child”[All Fields])) AND (“cerebral palsy”[MeSH Terms] OR (“cerebral”[All Fields] AND “palsy”[All Fields]) OR “cerebral palsy”[All Fields])) AND (“epilepsy”[MeSH Terms] OR “epilepsy”[All Fields])).

Após o levantamento das publicações científicas, os estudos foram organizados pelo pesquisador em um arquivo utilizando o Microsoft Excel®, com o objetivo de identificar e excluir as duplicatas. Estudos repetidos foram contabilizados uma única vez. Em seguida, foi realizada a leitura do título e resumo e incluídos na amostra aqueles que apresentaram proximidade com a temática do estudo. Prosseguiu-se com a leitura completa para confirmar a elegibilidade dos estudos selecionados, analisando aqueles que responderam integralmente à questão de pesquisa desta revisão, resultando em uma amostra final de nove artigos científicos.

As informações dos artigos foram organizadas em um quadro contendo dados sobre o título do artigo, ano de publicação e país, objetivos, desfechos e nível de evidência (quadro 1). O nível de evidência foi avaliado de acordo com a classificação hierárquica de Melnyk e Fineout-Overholt¹⁰, onde: I consistem nas evidências resultantes de revisão sistemática, metanálise ou de diretrizes clínicas provenientes de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e controlados; II consistem nas evidências de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado; III consistem nas evidências derivadas de ensaios clínicos bem delineados sem aleatorização; IV consistem nas evidências provenientes de estudo de coorte e de caso-controle bem delineados; V consistem nas evidências apresentadas de revisão sistemática, de estudos descritivos e qualitativos; VI consistem nas evidências provenientes de um único estudo descritivo ou qualitativo e VII consistem nas evidências derivadas da opinião de autoridades e/ou parecer de comissão de especialistas. Os estudos foram agrupados em três categorias, decorrentes de suas características. A apreciação da Comissão de Ética foi dispensada, uma vez que se trata de um estudo de revisão com dados de domínio público, sem envolvimento de seres humanos.

Resultados

Para a apresentação da etapa de buscas e de seleção dos artigos optou-se por utilizar o fluxograma de seleções de estudos adaptado do

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹¹.

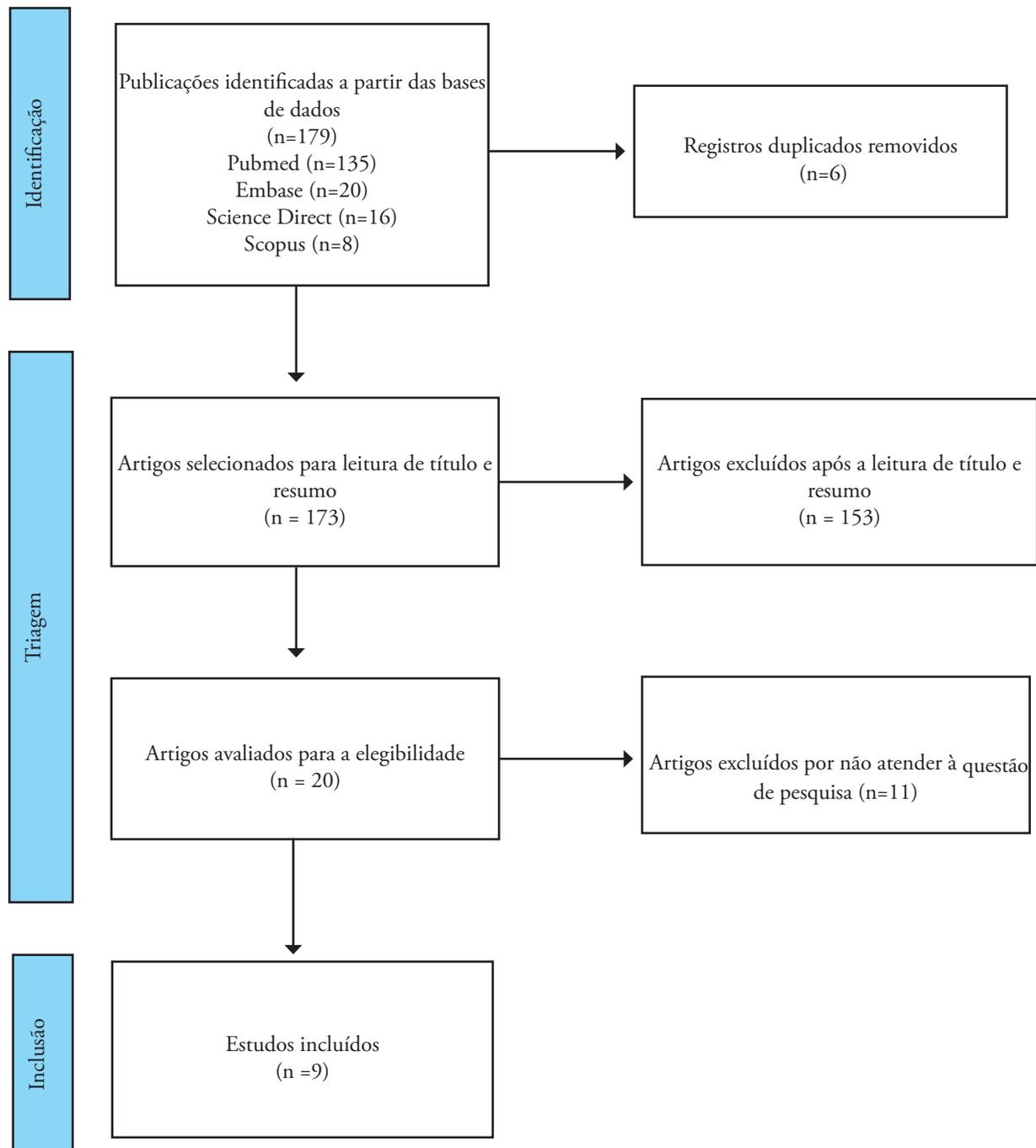
Dessa forma, a Figura 1 descreve o percurso realizado para identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, segundo as bases consultadas. Inicialmente, identificaram-se 35 publicações, das quais 20 atenderam aos critérios de elegibilidade, contudo, nove compuseram a amostra final.

No que tange ao recorte temporal, as publicações datavam do período de 2019 a 2024. Dentre os estudos selecionados, a maioria foi publicada no ano de 2023 com três estudos cada, 2022 com dois estudos, 2019, 2020, 2021 e 2024 com um estudo cada. Quanto à língua de publicação, todos foram escritos em inglês. Em relação à origem geográfica, os estudos foram conduzidos nos seguintes países: Canadá (n=3), Suíça (n=2), Alemanha (n=2), Coreia do Sul e Argentina com um artigo de cada.

Figura 1. Fluxograma de identificação do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa. Brasil, 2024.

No que diz respeito ao nível de evidência dos estudos, destacaram-se um artigo nível I, dois artigos nível II, um artigo nível IV e cinco artigos nível VI. A amostra do presente estudo, a partir dos artigos analisados, está apresentada de forma resumida no quadro sinótico (Quadro 1) de seres humanos.

Quadro 1. Caracterização dos artigos, segundo os autores, ano, país de publicação, objetivos, desfechos e Nível de evidência, Brasil, 2024.



Fonte: Page et al.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Estudo	Ano e país	Objetivo/Tipo de estudo	Desfecho	Nível de evidência
A1) Purified cannabidiol as add-on therapy in children with treatment-resistant infantile epileptic spasms syndrome ¹²	2024 Argentina	Avaliar o óleo de CBD altamente purificado como terapia adicional para pacientes com síndrome de espasmos epiléticos. Estudo caso-controle	Além das melhorias nos espasmos, foram observados benefícios na comunicação, comportamento e sono. O estudo sugere que o CBD pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura, especialmente em pacientes com síndrome de Down e paralisia cerebral.	IV
A2) Prescription Practices of Medical Cannabinoids in Children with Cerebral Palsy - A Survey of the Swiss Cerebral Palsy Registry ¹³	2023 Suíça	Avaliar as práticas de prescrição de canabinoides em crianças com paralisia cerebral. Estudo transversal	Médicos prescrevem CBD principalmente para epilepsia, espasticidade e dor, com eficácia moderada e efeitos colaterais como sonolência e fadiga. Mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos randomizados, são necessárias para explorar outras possíveis indicações.	VI
A3) Characteristics of Epilepsy in Children with Cerebral Palsy: A Single Tertiary Center Study ¹⁴	2023 Coreia do Sul	Descrever as características da epilepsia em pacientes com paralisia cerebral (CP). Estudo descritivo retrospectivo	As principais indicações para tratamento incluíram epilepsia, espasticidade, dor, problemas comportamentais, distúrbios do sono e distonia. O estudo destaca a necessidade de mais ensaios clínicos para determinar as indicações apropriadas	VI
A4) Use and caregiver reported efficacy of medical cannabis in children and adolescents in Switzerland ¹⁵	2021 Suíça	Examinar as características clínicas e epidemiológicas do tratamento com cannabis medicinal. Estudo descritivo retrospectivo	Produtos com THC reduziram dor e convulsões, enquanto produtos com CBD diminuíram a frequência de convulsões. São necessárias mais diretrizes de tratamento e ensaios clínicos para avaliar a eficácia a longo prazo da cannabis medicinal em jovens.	VI
A5) Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications ¹⁶	2022 Alemanha	Avaliar a eficácia, retenção e eventos adversos em diversas condições médicas. revisão sistemática e meta-análise.	Os canabinoides demonstram benefícios positivos para várias condições médicas, como epilepsia, dor crônica e doença de Parkinson. Evidências de alta qualidade apoiam seu uso no tratamento da dor crônica e espasticidade em pacientes com esclerose múltipla.	I
A6) Characterizing the Use of Nabiximols (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Cannabidiol) Buccal Spray in Pediatric Patients ¹⁷	2023 Canadá	Descrever o uso de nabiximols em crianças hospitalizadas. Ensaio clínico	O estudo conclui que o Nabiximols foi prescrito para crianças de todas as faixas etárias, principalmente para dor e náuseas/vômitos, destacando a necessidade de mais pesquisas, especialmente ensaios clínicos randomizados prospectivos	II
A7) Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children With Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study ¹⁸	2019 Canadá	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da dosagem de Canabidiol (CBD) em crianças com encefalopatia epilética resistente ao tratamento. Ensaio clínico	Quanto à efetividade, todos os sete participantes apresentaram melhorias na frequência de convulsões, nos escores de Qualidade de Vida na Epilepsia Infantil Modificada (QOLCE) e nos escores de eletroencefalograma (EEG), sendo que três participantes se tornaram livres de convulsões	II
A8) Clinician views on and ethics priorities for authorizing medical cannabis in the care of children and youth in Canada: a qualitative study ¹⁹	2022 Canadá	Delinear as perspectivas dos clínicos, prioridades éticas e valores para a autorização de cannabis medicinal. Estudo qualitativo	Os participantes, representando diversas especialidades clínicas e experiências, ressaltaram a importância de reformas regulatórias e pesquisas adicionais para aprimorar o cuidado de pacientes pediátricos que possam se beneficiar do uso de produtos à base de cannabis.	VI
A9) A Survey on Cannabinoid Treatment of Pediatric Epilepsy Among Neuropediatricians in Scandinavia and Germany ²⁰	2020 Alemanha/Escandinávia	Conhecer as atitudes em relação ao uso de canabinoides no tratamento da epilepsia pediátrica entre neuropediatras na Escandinávia e na Alemanha. Estudo qualitativo	Destaca-se a necessidade de um monitoramento cuidadoso das interações com outros medicamentos antiepiléticos ao se prescrever a terapia com CBD. Com a provável disponibilidade de um produto de CBD aprovado e os resultados de ensaios clínicos recentes, é esperado que a situação em relação à terapia com base em CBD para epilepsia refratária pediátrica evolua no futuro.	VI

Com base nos estudos analisados, foi elaborado um quadro que agrupa os artigos conforme a similaridade de conteúdo em cada sessão (Quadro 2).

Quadro 2 - Categorização dos artigos selecionados de acordo com a similaridade de conteúdo

Categorias	Artigos
O Potencial Terapêutico dos Canabinoides na Paralisia Cerebral	A2, A4, A5
Conhecimento sobre o uso e a prescrição de canabinoides medicinais	A6, A8, A9
Investigação e regulamentação no uso terapêutico de canabinoides no tratamento da epilepsia	A1, A3, A7

Diante do exposto, os estudos foram organizados em três categorias, com base em suas características: Potencial terapêutico do CBD, conhecimento sobre o uso e prescrição do CBD e pesquisa e regulamentação no uso terapêutico do CBD. Os achados foram discutidos com embasamento na literatura científica, que será abordada a seguir.

Discussão

Neste tópico, abordaremos temas relacionados ao potencial terapêutico dos canabinoides na paralisia cerebral, epilepsia e uso medicinal. Serão discutidos aspectos como conhecimento, segurança e desafios na prescrição de canabinoides, e por fim, a pesquisa, regulamentação e educação como pontos-chave para a compreensão e a implementação adequada desse tratamento.

O Potencial Terapêutico dos Canabinoides na Paralisia Cerebral

Uma ampla variedade de abordagens terapêuticas e tratamentos medicamentosos foram descritos para os sintomas apresentados por pacientes com PC. Os medicamentos são frequentemente prescritos no manejo da epilepsia e dos distúrbios do movimento associados a essa condição.²¹ Além dos medicamentos convencionais, os canabinóides tem sido cada vez mais utilizados para diversas situações clínicas, especialmente na pediatria.¹³

A epilepsia está entre as três principais indicações para o uso de canabinóides em crianças com PC, devido aos resultados promissores observados no tratamento de formas específicas de epilepsia infantil.²² A segunda condição mais comum para o uso de canabinoides é a espasticidade, seguida pela dor, que também é frequentemente relatada entre os sintomas.¹³

Além do controlo das crises como principal critério para uso do CBD, evidências provenientes de relatos de pais destacam a melhoria do sono e do comportamento, que também são significativos²³⁻²⁴ na valorização da qualidade de vida dessas crianças.²²

Essa perspectiva é respaldada por um estudo realizado com cuidadores na Califórnia (EUA), que concluiu que o CBD pode ser um adjuvante benéfico para crianças com PC, especialmente aquelas cujos sintomas são mais severos. Os cuidadores relataram melhorias significativas nas áreas de saúde emocional, espasticidade e dor, reforçando a percepção de eficácia do CBD.^{15-16,25}

Além disso, crianças que têm distúrbios de movimentos complexos,

que englobam uma variedade de condições neurológicas, também têm potencial para se beneficiarem do tratamento com canabinoides. Esses distúrbios frequentemente estão associados a complicações ortopédicas graves, dor crônica, dificuldades alimentares, obstipação e distúrbios do sono, o que justifica investigações adicionais sobre a eficácia dos canabinoides medicinais.²⁶

O CBD parece atuar sinergicamente, potencializando os efeitos benéficos do THC, ao reduzir sua psicoatividade, permitindo que os pacientes tolerem doses mais elevadas e complementem os efeitos anti-espasmódicos do THC.²⁷

Os mecanismos de ação dos canabinoides na PC incluem propriedades anti-espasmódicas, anti-inflamatórias e anticonvulsivantes. Apesar da ocorrência de efeitos adversos leves a moderados, não foram identificados relatos de efeitos colaterais duradouros, o que sugere um perfil de segurança favorável.²⁸

No entanto, é imprescindível que mais pesquisas sejam realizadas, abrangendo amostras maiores e diversificadas, além de períodos de acompanhamento mais longos, para elucidar com precisão o papel dos canabinoides na PC.^{28,29}

Ainda assim, os dados disponíveis até o momento indicam que os canabinoides podem representar uma alternativa terapêutica eficaz e segura para crianças com PC, especialmente aquelas que enfrentam formas mais graves da doença. A continuidade dos estudos é fundamental para consolidar essas evidências e ampliar as opções de manejo para essa população.

Conhecimento sobre o uso e a prescrição de canabinoides medicinais

O aumento da aceitação e do uso de canabinoides medicinais como alternativas terapêuticas para diversas condições médicas têm gerado um intenso debate sobre questões de segurança, eficácia e regulamentação dessas substâncias.¹⁹⁻²⁰

A FDA dos EUA aprovou uma solução oral de CBD altamente purificada especificamente para o tratamento de convulsões associadas a determinadas síndromes epiléticas em pacientes com 2 anos de idade.³⁰

Um estudo de longo prazo, com 607 pacientes com epilepsias refratárias, administrou doses que variaram de 2 a 10 mg/kg/dia, escalonadas até um limite de 25 a 50 mg/kg/dia.³¹ Os resultados mostraram que 52% dos pacientes experimentaram uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises após 12 semanas, e essa taxa se manteve estável ao longo de 96 semanas. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram diarreia e sonolência, mas a maioria dos pacientes (76%) indicou uma melhora em sua qualidade de vida, o que sugere que os benefícios do tratamento podem superar seus inconvenientes.³²⁻³³

No entanto, um estudo realizado na Austrália com psiquiatras e residentes de psiquiatria revelou que mais da metade dos participantes ainda têm dificuldade em distinguir as indicações terapêuticas do CBD em comparação ao THC, o que evidencia lacunas no conhecimento que podem afetar a prática clínica.³⁴

O CBD é especialmente recomendado para síndromes epiléticas na infância, como Dravet e Lennox-Gastaut, assim como em condições psiquiátricas em adultos, com doses que variam de 200 a 800 mg/dia, divididas em duas ou três administrações. Entre os efeitos colaterais, destacam-se hipersensibilidade, aumento das transaminases hepáticas, sonolência e, em casos raros, pensamentos suicidas e risco de convulsões em situações de interrupção abrupta do uso.³³

Por outro lado, o THC tem indicações que incluem o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, dor crônica, anorexia e perda de peso associadas ao vírus da imunodeficiência humana, dor neuropática e espasticidade muscular em esclerose múltipla, com dosagens que geralmente variam entre 10 e 30mg/dia, também divididas em duas ou três doses. Os efeitos colaterais do THC são mais variados e podem incluir desde sonolência e boa seca até os raros, como alucinações e dependência.³³ Essa variabilidade nos perfis de efeitos colaterais destaca a importância da escolha da substância e da dosagem adequada para cada paciente.

Uma pesquisa europeia identificou que, entre médicos que tratam epilepsia em crianças e adolescentes, apenas 48% prescrevem CBD puro, indicando que muitos profissionais ainda recorrem a preparações que incluem THC. As dosagens de CBD, quando prescritas, podem variar de menos de 10 a até 50 mg/kg por dia, onde 20 mg/kg demonstraram eficácia em estudos clínicos, embora alguns pacientes possam necessitar de doses superiores. A segurança de doses mais altas é evidenciada pela ausência de dados conclusivos que estabeleçam um limite máximo seguro.³³

Outro estudo que analisou o uso de óleo de cannabis enriquecido com CBD em pacientes com Síndrome de West obteve resultados promissores, com uma redução significativa na frequência de convulsões em diversos pacientes com idades entre 16 e 22 meses. A dose inicial foi de 2 mg/kg/dia, aumentada para uma média de 12 mg/kg/dia. Alguns pacientes também apresentaram melhorias no eletroencefalograma (EEG). Os efeitos colaterais observados foram leves e temporários, sem aumento nas enzimas hepáticas indicando um perfil de segurança favorável.³⁴

Adicionalmente, em Israel, pesquisadores investigaram o uso de extrato de óleo de cannabis com CBD em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, onde mais da metade dos participantes apresentou uma redução superior a 50% nas crises, corroborando a eficácia do tratamento.

Contudo, 46% dos pacientes relataram reações adversas, sendo essa uma das principais razões para a interrupção.¹

Além disso, um spray bucal canabinoide contendo THC e CBD foi utilizado em adultos para condições relacionadas à dor oncológica e espasticidade. No entanto, o uso desse spray em crianças enfrenta desafios, especialmente em termos de documentação e mensuração da eficácia, ressaltando a necessidade de protocolos mais claros e de investigações mais robustas.¹⁷

Em suma, à medida que as opções de tratamento com canabinoides medicinais se expandem, os estudos revisados oferecem contribuições relevantes sobre suas indicações e eficácia. A diferenciação entre CBD e THC, juntamente com a compreensão dos efeitos colaterais associados e a necessidade de formação adequada dos profissionais de saúde, são aspectos essenciais a serem considerados no contexto da terapia com canabinóides.

Pesquisa e regulamentação no uso terapêutico de canabinoides no tratamento da epilepsia

A crescente popularidade do CBD como alternativa terapêutica torna imprescindível que seu uso seja respaldado por evidências científicas sólidas. A realização de pesquisas aprimoradas pode expandir o entendimento sobre os efeitos, benefícios e potenciais riscos associados ao cannabidiol, promovendo sua aceitação e uso seguro na prática clínica.

No que diz respeito à sua ação, os canabinoides presentes nas plantas de cannabis, como o THC e o CBD, exercem seus efeitos interagindo com os receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide. Enquanto o THC atua como um agonista parcial desses receptores e produz efeitos psicotrópicos, o CBD demonstra uma baixa afinidade, o que sugere que sua atividade antiepiléptica não está diretamente relacionada ao sistema endocanabinoide. Esse contexto reforça a importância de continuar a investigar as propriedades terapêuticas do CBD.³⁵

Pesquisas indicam que o efeito entourage, que se refere à ação sinérgica de vários componentes da planta, pode resultar em uma eficácia maior do que o uso isolado do CBD ou do THC, melhorando a tolerância e potencializando as propriedades terapêuticas dos canabinoides.³⁵

Além disso, investigações revelaram que o THC apresenta efeitos anticonvulsivantes em 61% dos casos examinados, mas também tem potenciais efeitos pró-convulsivantes em uma pequena porcentagem dos estudos realizados em seis espécies de animais.³⁵ Em contraste, tanto o CBD quanto a canabidivarina mostraram-se anticonvulsivantes em 80,5% das avaliações, sem apresentar efeitos pró-convulsivantes.³⁶

Tais descobertas fomentaram o uso do CBD puro e extratos de cannabis enriquecidos em tratamentos direcionados à epilepsia em humanos, ainda que relatos sobre a eficácia e os efeitos colaterais variem entre os casos, sendo necessária uma análise minuciosa para compreendê-los.³⁶

Relatos de estudos³⁶⁻³⁷ demonstram benefícios significativos no controle das crises epiléticas, evidenciando reduções na frequência das convulsões, assim como melhorias em questões como sono, alerta e humor quando tratados com extratos de cannabis ricos em CBD. Contudo, a principal limitação que permeia esses estudos reside na diversidade dos tipos da doença analisados, além das variações nas composições químicas, dosagens, métodos de administração e processos de fabricação.^{12,14,18,24} Isso gera uma heterogeneidade na qualidade e consistência dos produtos disponíveis, especialmente os caseiros, que muitas vezes não passam por rigorosos controles de qualidade. Existem relatos de produtos que não continham CBD ou apresentavam quantidades muito aquém do que era alegado, ressaltando a necessidade de aderir às normas regulatórias.³⁷

Exemplos de produtos que cumpriram padrões rigorosos existem, como o extrato de cannabis comercializado em Israel, que apresenta uma proporção de CBD para THC de 2:1, 5:1 e 20:1, sendo este último o mais comum, e demonstrou eficácia no controle das crises epiléticas em pacientes refratários.² A maioria dos pacientes tratados com esse extrato registrou uma redução significativa na frequência de episódios convulsivos, assim como melhorias em comportamento, estado de alerta, habilidades motoras e sono.

Embora as evidências disponíveis sejam promissoras, a eficácia e segurança de extratos de cannabis com CBD necessitam ser confirmadas por meio de ensaio clínicos controlados. Não obstante, há dados substanciais que apoiam o uso do CBD puro no manejo da epilepsia refratária, especialmente em condições como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut.³⁸ Apesar das lacunas existentes, os canabinóides emergem como uma alternativa viável e promissora para o tratamento das epilepsias refratárias.

Portanto, os canabinoides revelam-se terapêuticamente eficazes

para diversas condições médicas, desde que se considerem suas particularidades farmacológicas. A realização de pesquisas e a implementação de regulamentações são essenciais para garantir a qualidade e segurança dos produtos à base de cannabis no tratamento da epilepsia refratária. A utilização de produtos padronizados e a realização de ensaios clínicos controlados são fundamentais para validar a eficácia dos extratos de cannabis que contêm CBD.

Conclusão

Percebe-se que a utilização de canabinoides medicinais para o tratamento de crianças com PC tem se mostrado promissora, especialmente no controlo da espasticidade, dor e convulsões. Apesar dos benefícios significativos na qualidade de vida dos pacientes, com poucos eventos adversos relatados, mais pesquisas são necessárias para determinar o papel exato dos canabinoides na PC.

Ainda assim, os resultados até o momento sugerem que os canabinoides podem ser uma opção terapêutica eficaz e segura para crianças com PC, especialmente aquelas com formas mais graves da doença.

Dessa forma, em um cenário onde a prescrição de canabinoides medicinais desperta interesse e incertezas, os estudos analisados fornecem informações importantes sobre seu uso e eficácia. A diferenciação entre CBD e THC, suas indicações e efeitos colaterais são aspectos fundamentais a serem considerados ao optar por essa forma de tratamento.

Portanto, os canabinoides são eficazes terapêuticamente para várias condições médicas, desde que sejam consideradas suas propriedades farmacológicas específicas. Pesquisas e regulamentações são fundamentais para assegurar a qualidade e segurança dos produtos à base de cannabis no tratamento da epilepsia refratária.

Produtos padronizados e ensaios clínicos controlados são essenciais para validar a eficácia dos extratos de cannabis com CBD. Além disso, a educação sobre cannabis é fundamental para diminuir o estigma e promover uma abordagem informada.

Como limitação do estudo, destaca-se a seleção de idiomas, que se concentra apenas em inglês e português, o que pode ter excluído pesquisas relevantes em outras línguas e subrepresentado contextos latino-americanos. A ausência de bases como LILACS e SciELO restringe a generalização dos resultados. Apesar dessas limitações, o estudo se sobressai ao oferecer insights valiosos sobre a produção acadêmica nos idiomas escolhidos, contribuindo assim para o avanço do conhecimento na área.

As implicações práticas do estudo sobre o uso de canabinoides, especialmente o CBD, no manejo de sintomas em pacientes com PC e outras condições médicas são significativas. A pesquisa evidência uma ampliação das opções terapêuticas, apresentando o CBD como uma alternativa eficaz e segura no tratamento de sintomas como epilepsia, espasticidade e dor, o que enriquece as estratégias disponíveis para profissionais de saúde.

Além disso, a possibilidade de personalização do tratamento é reforçada, uma vez que a melhora não apenas no controlo das crises, mas também na qualidade de vida geral dos pacientes. A educação e capacitação dos profissionais de saúde também se mostram essenciais, dada a necessidade de preencher lacunas de conhecimento acerca das indicações terapêuticas do CBD. Ademais, a realização de estudos abrangentes é essencial para gerar evidências robustas que justifiquem a incorporação do uso de canabinoides na práti-

ca clínica, considerando os potenciais efeitos colaterais que exigem um monitoramento rigoroso.

Por fim, a implementação de uma abordagem interdisciplinar no tratamento e a regulamentação adequada dos produtos disponíveis são de suma importância para garantir a segurança dos canabinoides em ambientes clínicos, assim como a promoção de um diálogo aberto entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores para decisões informadas e fundamentadas.

Autoria e Contribuições

Harmuch, Camila: Conceção e desenho do estudo; Recolha de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Devechi, Anny CR: Conceção e desenho do estudo; Recolha de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Barbosa, Cecily: Conceção e desenho do estudo; Recolha de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Lima, Ana LS: Conceção e desenho do estudo; Recolha de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Pini, Jéssica S: Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito e assunção de responsabilidade pelo mesmo. Jaques, André E: Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito e assunção de responsabilidade pelo mesmo; Paiano, Marcelle: Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito e assunção de responsabilidade pelo mesmo.

Conflitos de interesse e Financiamento

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos autores.

Fontes de apoio / Financiamento

O estudo não foi objeto de financiamento.

Referências

1. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U, et al. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents—An observational, longitudinal study. *Brain Dev.* 2018 Aug [cited 2024 mar 04];40(7):544–51. doi: [10.1016/j.braindev.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013)
2. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* 2016 Feb [cited 2024 jun 04];35:41–4. doi: [10.1016/j.seizure.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004).
3. Horwood L, Li P, Mok E, Oskoui M, Shevell M, Constantini E. Behavioral difficulties, sleep problems, and nighttime pain in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2019 [cited 2024 fev 07];95:103500. doi: [10.1016/j.ridd.2019.103500](https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103500).
4. Sanmartin PE, Detyniecki K. Cannabidiol for epilepsy: new hope on the horizon? *Clin Ther.* 2018 [cited 2024 jun 04];40:1438–1441.
5. Samanta D. Cannabidiol: a review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2019 [cited 2024 jul 11];96:24–29.
6. Alsolamy RM, Almaddah T, Aljabri A, Maaddawi HA, Alzaharani F, Gashlan M. Knowledge and Attitude of Saudi Physicians Toward Cannabidiol for Pediatric Epilepsy: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023 Mar [cited 2023 jun 04]; 24;15(3):e36622. doi: [10.7759/cureus.36622](https://doi.org/10.7759/cureus.36622).
7. Perry MS. New and emerging medications for treatment of pe-

- diatric epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2020 [cited 2024 abr 14];107:24–27.
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008 [cited 2024 jun 04];17(4):758-64. doi: [10.1590/S0104-07072008000400018](https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018)
9. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for there search question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2007[cited 2024 fev 17];15(3):508-11. doi: [10.1590/s0104-11692007000300023](https://doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023)
10. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. 2nd ed. Philadelphia (US): Wolters Kluwer Health. 2011.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021[cited 2024 abr 16];372(71). doi:[10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71)
12. Reyes Valenzuela G, Gallo A, Calvo A, Chacón S, Fasulo L, Galicchio S, Adi J, Fortini PS, Caraballo R. Purified cannabidiol as add-on therapy in children with treatment-resistant infantile epileptic spasms syndrome. *Seizure.* 2024 Feb [cited 2024 fev 15];115:94-99. doi: 10.1016/j.seizure.2024.01.010.
13. Hunziker S, Morosoli F, Zuercher K, Tschertter A, Grunt S. Prescription Practices of Cannabinoids in Children with Cerebral Palsy Worldwide-A Survey of the Swiss Cerebral Palsy Registry. *Children (Basel).* 2023 Nov 23[cited 2024 jan 02];10(12):1838. doi: [10.3390/children10121838](https://doi.org/10.3390/children10121838).
14. Yeo H, Han JY, Kim JM. Characteristics of Epilepsy in Children with Cerebral Palsy: A Single Tertiary Center Study. *Ann Child Neurol.* 2023 [cited 2024 mar 24];31(4):257-270.
15. Zürcher K, Dupont C, Weber P, Grunt S, Wilhelm I, Eigenmann DE, et al. Use and caregiver-reported efficacy of medical cannabis in children and adolescents in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2022 Jan [cited 2024 abr 11];181(1):335-347. doi: [10.1007/s00431-021-04202-z](https://doi.org/10.1007/s00431-021-04202-z).
16. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine.* 2022 [cited 2024 jan 13];20(259). doi: [10.1186/s12916-022-02459-1](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1).
17. Hagg L, Leung S, Carr R. Characterizing the Use of Nabiximols (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Cannabidiol) Buccal Spray in Pediatric Patients. *Can J Hosp Pharm.* 2023 Jul [cited 2024 jul 12];76(3):216-220. doi: [10.4212/cjhp.3349](https://doi.org/10.4212/cjhp.3349).
18. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Vuong S, Acton B, Corley S, et al. Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children With Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study. *Front Neurol.* 2019 Jul [cited 2024 abr 22];10:716.
19. Gunning M, Rotenberg AD, Kelly LE, Crooks B, Oberoi S, Rapoport AL, et al. Clinician views on and ethics priorities for authorizing medical cannabis in the care of children and youth in Canada: a qualitative study. *CMAJ Open.* 2022 Mar [cited 2024 jun 04];10(1):196-202. doi: [10.9778/cmajo.20210239](https://doi.org/10.9778/cmajo.20210239).
20. Klingenberg C, Mouslet G, Hjalgrim H, Gerstner T. A Survey on Cannabinoid Treatment of Pediatric Epilepsy Among Neuropediatricians in Scandinavia and Germany. *Front Pediatr.* 2020 [cited 2024 mar 04];8:416. doi: [10.3389/fped.2020.00416](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00416)
21. Harvey AR, Baker LB, Reddihough DS, Scheinberg A, Williams K. Trihexyphenidyl for dystonia in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 [cited 2024 jul 04];5:CD012430. doi: 10.1002/14651858.CD012430.pub2.
22. Aran A, Cayam-Rand D. Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Med J.* 2020 [cited 2024 mar 28];11:e0003. doi: [10.5041/RMMJ.10386](https://doi.org/10.5041/RMMJ.10386).
23. Samota P, Singh A, Aggarwal A, Malhotra R. Sleep Disorders and Quality of Life in Children with Cerebral Palsy. *Indian J Pediatr.* 2023 Jun[cited 2024 jun 14];90(6):560-565. doi: [10.1007/s12098-022-04151-x](https://doi.org/10.1007/s12098-022-04151-x).
24. Chayasisobhon S. The Role of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Perm J.* 2021[cited 2024 jul 24];25:20.156. doi: [10.7812/TPP/20.156](https://doi.org/10.7812/TPP/20.156)
25. Seltzer RA, Langner JL, Javier NM, Kaur J, Shafau AL, Ezeonu T, et al. Cannabidiol Use Patterns and Efficacy for Children Who Have Cerebral Palsy. *Orthopedics.* 2024 Jan-Feb [cited 2024 mar 11];47(1):52-56. doi: [10.3928/01477447-20230517-06](https://doi.org/10.3928/01477447-20230517-06).
26. Nielsen S, Hall W. Efficacy of cannabinoids for treating paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: What is the evidence? *Dev Med Child Neurol.* 2020 [cited 2024 jun 22];62:1007. doi: [10.1111/dmcn.14606](https://doi.org/10.1111/dmcn.14606).
27. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Canabidiol: farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. *Epilepsia.* 2014 [cited 2024 jan 04];55(6):791–802.
28. Murni W, Umar TP, Tandarto K, Simatupang A, Hasugian AR, Purwoko RY, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children with cerebral palsy: a systematic review. *Einstein (São Paulo).* 2023 Nov [cited 2024 jun 14];21:eRW0387. doi: [10.31744/einstein_journal/2023RW0387](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2023RW0387).
29. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016 [cited 2024 fev 03];15:270–78. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8).
30. Devinsky O, Nabbut R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term treatment with cannabidiol in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2019 [cited 2024 ago 11]; 60(2):294–302.
31. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol treatment in children and adults with treatment-resistant epilepsies: results of the expanded access program. *Epilepsia* 2018[cited 2024 fev 04]; 59(8):1540–8.
32. Szaflarski M, McGoldrick P, Currens L, Blodgett D, Land H, Szaflarski JP, et al. Attitudes and knowledge about cannabis and cannabis-based therapies among US neurologists, nurses, and pharmacists. *Epilepsy Behav.* 2020 [cited 2024 fev 04];109:107102.
33. Jacobs NI, Montebello M, Monds LA, Lintzeris N. Survey of Australian psychiatrists' and psychiatry trainees' knowledge about and attitudes towards medicinal cannabinoids. *Australasian Psychiatry.* 2019[cited 2024 jun 04];27(1):80-85. doi:[10.1177/1039856218803675](https://doi.org/10.1177/1039856218803675)
34. Caraballo R, Valenzuela GR. Cannabidiol-enriched medical cannabis as add-on therapy in children with treatment-resistant West syndrome: A study of eight patients. *Seizure.* 2021 Nov [cited 2024 jan 14];92:238-243. doi: [10.1016/j.seizure.2021.10.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.10.002).
35. Brodie MJ, Ben-Menachem E. Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia.* 2018 Feb[cited

2024 abr 12];59(2):291-296. doi: [10.1111/epi.13973](https://doi.org/10.1111/epi.13973).

36. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res.* 2017[cited 2024 fev 11];7(2):62-75.

37. Suraev A, Lintzeris N, Stuart J, Kevin RC, Blackburn R, Richards E, et al. Composition and Use of Cannabis Extracts for Childhood Epilepsy in the Australian Community. *Sci Rep.* 2018 Jul [cited 2024 jun 04];8(1):10154. doi: [10.1038/s41598-018-28127-0](https://doi.org/10.1038/s41598-018-28127-0).

38. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015[cited 2024 fev 11];47:138-41. doi: [10.1016/j.yebeh.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009).