

Canabidiol: uma promissora abordagem no tratamento da epilepsia

Cannabidiol: a promising approach in the treatment of epilepsy

Canabidiol: un enfoque prometedor en el tratamiento de la epilepsia

Suélle da Silva Freitas¹, Vanessa de Oliveira Alves²,
Sandra Regina Mota Ortiz³

1.Graduanda em Medicina, Universidade Salvador. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-7177-4007>

2.Graduada em Psicologia, Mestranda do programa Ciências do Envelhecimento, Universidade São Judas. Guarulhos-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6943-0445>

3.Graduada em Ciências Biológicas, Pós Doutorado pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Ciências do Envelhecimento/Pós-Graduação Stricto Sensu, Universidade São Judas. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0956-2021>

Resumo

Introdução. A epilepsia é uma afecção neurológica e crônica, em que os neurônios se encontram em um estado de hiperexcitação e produzem excessivas descargas elétricas. Já o canabidiol é um fitocannabinóide extraído da planta Cannabis que age modulando o sistema endocannabinóide do ser humano. **Objetivo.** Investigar de maneira abrangente as evidências disponíveis sobre o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Método.** Trata-se de uma revisão da literatura. As fontes de informações utilizadas foram: Medline via Pubmed, Scielo e Lilacs. As buscas foram elaboradas por meio dos seguintes descritores: "Epilepsy", "Cannabidiol", "Treatment" e "Tetrahidrocannabinol". A seleção desses descritores foi embasada não apenas em critérios internos, mas também na busca realizada na plataforma Descritores em Ciências da Saúde. Após a introdução de critérios de inclusão e exclusão adotados para a presente pesquisa, 56 trabalhos foram selecionados. **Resultados.** Dos 56 artigos selecionados, 24 tiveram como resultado a redução significativa da frequência das crises convulsivas, oito não obtiveram resultados favoráveis do uso de canabidiol no tratamento da epilepsia, cinco apresentaram como resultado a eficácia do uso a longo prazo, 16 apresentaram como resultado o favorecimento do uso do canabidiol e três apresentaram uma melhora da qualidade de vida. **Conclusão.** É necessário que mais pesquisas sejam realizadas com o intuito de estabelecer as doses e as vias de administração mais seguras e eficazes e com isso conseguir transformar o canabidiol numa ferramenta de tratamento seguro.

Unitermos. Canabidiol; epilepsia; tratamento

Abstract

Introduction. Epilepsy is a chronic neurological condition in which neurons are in a state of hyperexcitation, producing excessive electrical discharges. Cannabidiol, on the other hand, is a phytocannabinoid extracted from the Cannabis plant that modulates the human endocannabinoid system. **Objective.** To comprehensively investigate the available evidence on the use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. **Method.** This is a literature review. The information sources used were Medline via Pubmed, Scielo, and Lilacs. Searches were conducted using the following descriptors: "Epilepsy," "Cannabidiol," "Treatment," and "Tetrahydrocannabinol." The selection of these descriptors was based not only on internal criteria but also on a search conducted on the Health Sciences Descriptors platform. After introducing the inclusion and exclusion criteria adopted for this research, 56 studies were selected. **Results.** Of the 56 selected articles, 24 reported significant reductions in seizure frequency, 8 did not show favorable results for the use of cannabidiol in epilepsy treatment, 5 reported long-term efficacy, 16 supported the use of cannabidiol, and 3 reported improved

quality of life. **Conclusions.** More research is needed to establish the safest and most effective dosages and administration routes, thereby making cannabidiol a safe treatment tool.

Keywords. Cannabidiol; epilepsy; treatment

Resumen

Introducción. La epilepsia es una afección neurológica crónica en la cual las neuronas se encuentran en un estado de hiperexcitación, produciendo descargas eléctricas excesivas. El cannabidiol, por otro lado, es un fitocanabinoide extraído de la planta Cannabis que modula el sistema endocannabinoide humano. **Objetivo.** Investigar de manera exhaustiva las evidencias disponibles sobre el uso del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia. **Método.** Este estudio es una revisión de la literatura. Las fuentes de información utilizadas fueron: Medline a través de Pubmed, Scielo y Lilacs. Las búsquedas se realizaron utilizando los siguientes descriptores: "Epilepsia," "Cannabidiol," "Tratamiento," y "Tetrahidrocannabinol." La selección de estos descriptores se basó no solo en criterios internos sino también en una búsqueda realizada en la plataforma Descriptores en Ciencias de la Salud. Después de introducir los criterios de inclusión y exclusión adoptados para esta investigación, se seleccionaron 56 estudios. **Resultados.** De los 56 artículos seleccionados, 24 informaron reducciones significativas en la frecuencia de las convulsiones, 8 no mostraron resultados favorables para el uso de cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia, 5 informaron eficacia a largo plazo, 16 respaldaron el uso de cannabidiol y 3 informaron una mejor calidad de vida. **Conclusión.** Se necesita más investigación para establecer las dosis y vías de administración más seguras y efectivas, convirtiendo así el cannabidiol en una herramienta de tratamiento segura.

Palabras clave. Cannabidiol; epilepsia; tratamiento

Trabalho realizado na Universidade São Judas. São Paulo-São Paulo, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 21/12/2023

Aceito em: 06/07/2024

Endereço de correspondência: Vanessa O Alves. R. Celso Rodrigues Salgueiro 30. Jardim Nova Portugal. Guarulhos-SP, Brasil. Email: vanessadeoliveira673@gmail.com

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização humana, a epilepsia é retratada. Na civilização grega, Hipócrates a descreveu como uma afecção de origem cerebral, derrubando a antiga crença de que ela era causada por possessões espirituais¹. Contudo, apesar do avanço no entendimento científico, persistem estigmas em torno dessa condição até os dias atuais. A epilepsia é uma das doenças mais estigmatizadas, o que impacta negativamente a qualidade de vida das pessoas afetadas, influenciando seu desenvolvimento pessoal, profissional, acadêmico e suas relações sociais².

A epilepsia é uma patologia neurológica crônica caracterizada por hiperatividade neuronal e descargas

elétricas excessivas e simultâneas. Uma crise epiléptica é desencadeada por uma série de fatores, incluindo elevadas descargas de potenciais de ação, descontrole do potencial de repouso da membrana do neurônio, desequilíbrio entre excitação e inibição do disparo neuronal e a sincronização entre os neurônios afetados³.

Aproximadamente 70 milhões de pessoas no mundo possuem epilepsia, sendo que a maior porcentagem se concentra em países subdesenvolvidos. Ademais, sua incidência é maior naqueles com idade inferior a 01 ano e superior a 60 anos⁴. No Brasil, existem 1,8 milhões de casos ativos de epilepsia e cerca de 340 mil novos casos são diagnosticados a cada ano, também se estima que 9 milhões de brasileiros já tiveram pelo menos uma crise epiléptica⁵.

As crises epilépticas ocorrem de maneira repetidas e espontâneas associadas a uma série de sintomas, como espasmos musculares, perda de consciência, tremores e confusão mental. Os fatores que impulsionam tais crises são variados, incluindo causas extrínsecas como álcool, parasitoses, meningites virais ou bacterianas, bem como causas intrínsecas, a exemplo de malformações cerebrais, tumores cerebrais, herança genética e hipoglicemias^{6,7}.

Posto isso, é importante salientar que quando uma crise é desencadeada por fatores agudos, como alterações hidroeletrolíticas, traumatismo crânioencefálico ou patologia concomitante, esta não será diagnosticada como a doença epilepsia, mas sim como uma crise convulsiva provocada. De

todo modo, a causa da epilepsia continua desconhecida para muitas pessoas acometidas por essa patologia⁵.

A partir da Classificação ILAE (Liga Internacional contra a Epilepsia) de 2017, epilepsia é classificada de diversas formas, a partir da sua etiologia, do tipo de crise epiléptica e também a partir do próprio tipo de epilepsia. De acordo com pesquisas⁸, cerca de 30% das pessoas diagnosticadas com epilepsia não conseguem ter suas crises epilépticas controladas pelas medicações convencionais, caracterizando a forma refratária da doença, que é considerada grave, pois aumentam o risco de morte e os prejuízos cognitivos são maiores, como ocorre na Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut.

É nesse cenário que a terapia alternativa com canabidiol, substância extraída da planta Cannabis, tem despertado o interesse médico. A Cannabis é uma espécie de planta com inúmeras propriedades e seu uso é retratado desde os primórdios da civilização. Ela possui diversas subespécies, entre elas a sativa, indica, ruderalis, cânhamo, entre outras. No Brasil, a Cannabis sativa, popularmente conhecida como maconha, é a subespécie mais predominante⁹.

Nas últimas décadas, o uso medicinal da Cannabis tem ganhado destaque na área médica e tem se mostrado alvo de estudos devido a suas propriedades anticonvulsivantes, analgésicas, anti-inflamatórias, antitumorais, ansiolíticas e antipsicóticas. Tais efeitos terapêuticos ocorrem porque essa planta possui em sua estrutura moléculas canabinoides, o

CBD (canabidiol) e o THC (tetrahidrocanabinol), os quais são capazes de agir no sistema endocanabinóide presente no organismo humano, através de receptores cannabinoides específicos chamados CB1 e CB2, estes estão amplamente distribuídos no corpo humano e interagem tanto com os endocanabinóides – produzidos pelo próprio homem –, quanto com os fitocannabinoides extraídos de plantas¹⁰.

O canabidiol é melhor empregado no tratamento da epilepsia, pois não tem apresentado efeitos psicogênicos indesejáveis, como ocorre com o THC. Além disso, o canabidiol apresenta maior ação antiepiléptica do que o tetrahidrocanabinol, modulando vários sistemas endógenos. Contudo, muitos pacientes ou familiares, em atitudes de desespero por controlar as crises convulsivas, têm recorrido a essa substância de forma não regulamentada e sem supervisão médica. Porém para garantir os efeitos benéficos do canabidiol, este deve ser utilizado somente sob a orientação de um profissional¹¹.

O tratamento à base de canabidiol para epilepsia esbarra no fato de ser um tratamento custoso e inacessível para a maioria dos doentes. No Brasil, esta terapia ainda não foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS). Outro fator limitante é que ainda não se conhecem os efeitos do seu uso a longo prazo, sobretudo em pacientes que ainda se encontram em fase de desenvolvimento do sistema nervoso¹².

A cannabis sativa é uma espécie de planta amplamente utilizada com fins terapêuticos desde os primórdios da

civilização. Atualmente, seu uso na terapia medicinal tem se mostrado eficaz e promissor em inúmeras enfermidades, sobretudo no tratamento de epilepsias refratárias. Tendo em vista a pouca eficácia dos fármacos convencionais sobre cerca de 30% dos casos de epilepsia, o uso do canabidiol desponta como um grande aliado no tratamento dessas doenças, contribuindo significativamente para a redução da frequência e da gravidade dos episódios convulsivos, para a melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas por este mal, bem como, dos seus familiares. Assim, esta pesquisa pretende contribuir positivamente para o bem-estar da comunidade.

A epilepsia acomete 65 milhões de pessoas em todo mundo, afetando indivíduos de todas as idades¹³. É um dos distúrbios neurológicos mais prevalentes, caracterizado por crises convulsivas frequentes que impactam diretamente no bem-estar físico, psicológico, profissional e social dos portadores. Na prática clínica para o tratamento da epilepsia, existem várias drogas antiepilépticas, porém, nenhuma delas consegue controlar as convulsões de uma parcela considerável dos pacientes. Essa ineficácia dos medicamentos anticonvulsivantes tem incentivado cada vez mais os pesquisadores a encontrarem uma solução para este importante problema de saúde em todo mundo. É nesse contexto que se torna extremamente relevante estudar os canabinoides e suas propriedades anticonvulsivantes.

Embora o uso do canabidiol tenha se mostrado eficaz no tratamento para a epilepsia em alguns trabalhos, seu uso

medicinal ainda encontra desafios especialmente nos aspectos legais do Brasil. Com isso, pesquisas com essa temática são importantes para a divulgação dos benefícios do uso curativo do canabidiol podendo fundamentar e justificar uma futura legislação mais embasada e específica sobre o tema, e dessa forma colaborar para tornar o canabidiol mais acessível à população brasileira.

Assim sendo, o presente artigo busca investigar de maneira abrangente as evidências disponíveis sobre o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.

MÉTODO

Tipo de estudo

Neste artigo, apresentamos uma revisão sistemática da literatura que tem como objetivo investigar de maneira abrangente e rigorosa as evidências disponíveis sobre o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Tal revisão é uma abordagem metodológica amplamente reconhecida que busca identificar, avaliar e sintetizar criticamente os estudos relevantes existentes na literatura científica. A condução dessa revisão segue um protocolo cuidadosamente elaborado, que define os critérios de inclusão e exclusão, os métodos de busca e seleção de estudos, bem como a estratégia de avaliação da qualidade dos artigos incluídos. Por meio desse processo, buscamos oferecer uma visão abrangente e atualizada do estado da pesquisa nesse campo. Para isto, foi definido a seguinte pergunta norteadora: Quais

são os principais efeitos do canabidiol no tratamento da epilepsia, com base na revisão bibliográfica realizada?"

Identificação dos estudos

As fontes de informação utilizadas foram a base de dados eletrônicos: Medline via Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), Scielo (<https://www.scielo.org/>) e Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/>). As buscas na base de dados eletrônicas foram elaboradas por meio dos seguintes descritores: "Epilepsy", "Cannabidiol" e "treatment" / "Epilepsy", "THC" (Tetrahidrocannabinol) e "treatment". É importante destacar que a seleção desses descritores foi embasada não apenas em critérios internos, mas também na busca realizada na plataforma DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde), visando assegurar uma base sólida para a definição dos termos utilizados. Foi realizada uma estratégia de busca matriz para as bases de dados. Outras fontes de informação foram utilizadas para localização de estudos não-indexados, a saber: Google Scholar (<http://scholar.google.com>) e Open Grey (<http://www.opengrey.eu>). As únicas limitações impostas nas buscas dizem respeito à inclusão de estudos realizados em seres humanos e à restrição temporal que abrange o período de 2018 a 2023. Além disso, foi realizada busca ativa nas referências dos artigos selecionados.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para a seleção de artigos nesta revisão foram definidos com o intuito de focar especificamente na investigação dos efeitos do canabidiol no tratamento da epilepsia. Para a inclusão, os estudos deveriam atender aos seguintes critérios:

- Pesquisas que examinaram o efeito do canabidiol em pacientes com diagnóstico de epilepsia confirmado clinicamente;
- Ensaios clínicos randomizados controlados que investigassem a eficácia e segurança do canabidiol como tratamento para diferentes tipos de epilepsia;
- Estudos que fornecessem dados sobre as dosagens e protocolos de administração de canabidiol;
- Estudos que abordassem os resultados referentes à frequência e gravidade das crises epilépticas, juntamente com possíveis impactos na qualidade de vida dos pacientes, independentemente de as conclusões serem positivas ou negativas em relação ao uso da cannabis;
- A data de publicação estava compreendida entre 2018 e 2023, a fim de garantir a relevância e atualidade dos achados.

Artigos que não atenderam a esses critérios foram excluídos do processo de seleção. Além disso, a busca ativa nas referências dos artigos selecionados foi realizada para garantir a inclusão abrangente de estudos relevantes.

Critérios de Exclusão

Para garantir a rigorosidade e a especificidade desta revisão, foram estabelecidos critérios de exclusão. Os estudos foram excluídos se não atendessem aos seguintes critérios:

- Publicações não disponíveis em formato completo, como resumos de conferências ou comunicações pessoais;
- Foram conduzidos em animais ou não envolveram seres humanos como participantes;
- Possuíam uma data de publicação anterior a 2018 ou posterior a 2023, a fim de manter o foco na relevância temporal da pesquisa;
- Artigos de revisão;
- Pesquisas que não apresentem dados ou resultados relacionados ao tratamento da epilepsia com canabidiol.

A aplicação rigorosa desses critérios de exclusão foi fundamental para assegurar que os estudos incluídos na revisão estivessem alinhados com o objetivo específico de investigar os principais efeitos do canabidiol no tratamento da epilepsia.

Avaliação da Qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos neste trabalho foi realizada de forma criteriosa para garantir a confiabilidade e a validade das evidências. Utilizamos instrumentos de avaliação da qualidade específicos para cada tipo de estudo, como escalas de qualidade

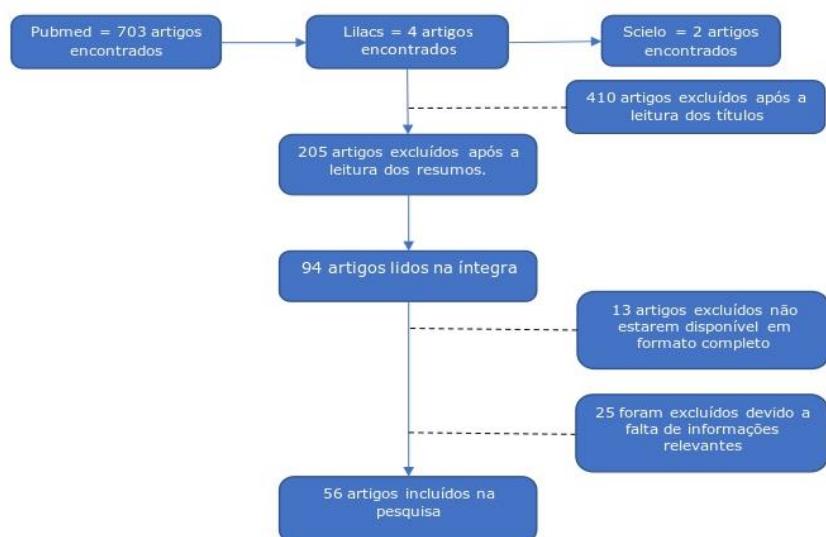
metodológica e critérios de avaliação de viés. A qualidade metodológica de cada estudo foi pontuada e avaliada independentemente por dois revisores, com eventuais divergências resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor quando necessário. Foram considerados critérios como a clareza dos objetivos, a adequação do desenho do estudo, a representatividade da amostra, o controle de viés e a robustez dos métodos estatísticos, entre outros. Essa abordagem rigorosa de avaliação da qualidade assegurou que apenas estudos de alta qualidade e relevância foram incluídos na análise final.

RESULTADOS

Após uma busca abrangente em três bases de dados relevantes, identificamos um total de 709 artigos relacionados ao nosso tópico de pesquisa. As estratégias de busca resultaram na identificação de 703 publicações na base PubMed, quatro na base Lilacs e dois na base SciELO. Estas publicações foram cuidadosamente revisadas, e por consenso entre os revisores, 56 registros foram selecionados para inclusão na nossa revisão. O principal motivo de exclusão durante a triagem inicial foi a não conformidade com os critérios de inclusão predefinidos. Após a análise dos títulos e resumos, 615 artigos foram excluídos por não abordarem o desfecho de interesse, resultando em 94 artigos para avaliação completa. Posteriormente, durante a leitura completa desses 94 artigos, 13 foram excluídos por não estarem disponíveis em formato completo e acessível

para revisão e outros 25 foram excluídos devido à falta de informações relevantes, como por exemplo a média de posologia utilizada no estudo. Nenhum estudo adicional foi incluído após a busca ativa nas referências dos artigos selecionados, resultando em um total de 56 artigos que foram finalmente incluídos nesta revisão. Os resultados obtidos através da pesquisa nas bases do Google Scholar e Open Grey revelaram uma ampla gama de trabalhos não indexados relacionados ao tema em questão. No entanto, é importante ressaltar que, de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos, nenhum estudo não indexado foi incorporado à análise final. Essa decisão foi tomada para garantir a consistência metodológica e a qualidade dos estudos selecionados, priorizando aqueles que atendiam aos critérios de busca específicos estabelecidos para a pesquisa. A Figura 1 apresenta o fluxograma das etapas de seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma dos resultados obtidos.



Redução da frequência das convulsões

Através das estratégias de buscas já mencionadas acima, dos 56 artigos selecionados, 24 artigos¹⁴⁻³⁷ tiveram como resultados a redução significativa da frequência das crises convulsivas (Tabela 1). A maioria dos estudos teve um tempo de tratamento de 12 semanas, com uso de placebo e tratou-se de ensaios clínicos randomizados

A exemplo disso, tem-se o relato de caso de Masataka 2020³³, o qual explicita o caso de uma criança japonesa de seis meses, portadora de encefalopatia epiléptica infantil (EIEE), ou Síndrome de Ohtahara, que ficou livre das convulsões. Esta síndrome é altamente refratária e tem uma expectativa de vida de três anos em média.

A princípio, a criança foi tratada com diversos esquemas terapêuticos utilizando combinações de várias drogas antiepilépticas (fenobarbital, midazolam, diazepam, vitamina B6, clobazam, zonisamida, levetiracetam, fenitoína, valproato de sódio, brometo de potássio e topiramato), porém sem um progresso substancial. Os espasmos apresentaram melhora após iniciar a terapia com hormônio ACTH, porém as convulsões tônicas continuaram. Posteriormente, no dia 207, um suplemento oral de CBD (HempMeds 380mg/1000mg) foi adicionado ao regime terapêutico, numa dose de 6mg/kg/dia dividida duas vezes ao dia. Depois disso, no dia 219 o tratamento com CBD foi modificado para uma dose oral aumentada de 18mg/kg/dia (Hemptouch 1500 mg/10mL).

Tabela 1. Lista de artigos que apontaram redução na frequência das convulsões.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Frequência das crises
Thiele et al. 2021 ¹⁴	25mg/kg/dia ou placebo	224 participantes com Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC) e epilepsia resistente ao tratamento. 93 do sexo feminino. Idade entre 1 a 65 anos (média 11,4 anos).	16 semanas de tratamento. O canabidiol reduziu significativamente as convulsões associadas ao TSC em comparação com o placebo. A dosagem de 25mg/kg/dia apresentou melhor perfil de segurança do que a dosagem de 50mg/kg/dia.
Devinsky et al. 2018 ¹⁵	20mg por quilograma de peso corporal (grupo de canabidiol de 20mg) ou 10mg por quilograma (grupo de canabidiol de 10mg) ou placebo	225 participantes com síndrome de Lennox-Gastaut (faixa etária de 2 a 55 anos).	14 semanas de tratamento. A redução percentual mediana em relação ao valor basal na frequência de crises convulsivas durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de canabidiol de 20 mg, 37,2% no grupo de canabidiol de 10 mg e 17,2% no grupo de placebo.
Uliel-Sibony et al. 2021 ¹⁶	11,3 (4-38)mg/kg/dia	92 participantes com epilepsia resistente ao tratamento. Com idade entre 1 e 37 anos (média- 11,8 anos).	48 semanas de tratamento. A redução mediana em relação ao valor basal na frequência mensal de crises avaliada em períodos de 12 semanas até a semana 48 variou de 38% a 44% para crises convulsivas e 39% a 51% para crises totais.
Devinsky et al. 2019 ¹⁷	2,5mg/kg/d a 20mg/kg/d e administrada em 2 doses divididas	278 participantes de 2 a 18 anos com a síndrome de Dravet	As reduções percentuais medianas em relação ao valor basal variaram de 48% a 71% para convulsões por queda e de 48% a 68% para convulsões totais ao longo de 156 semanas.
Gaston et al. 2021 ¹⁸	Dose inicial de 5mg/kg/dia dividida duas vezes por dia e titulado para uma dose máxima de 50mg/kg/dia	169 participantes (89 crianças e 80 adultos), com idade média de $20,8 \pm 15$ anos (10 ± 5 anos para crianças e 33 ± 14 anos para adultos, $p < 0,001$)	A porcentagem de crianças que alcançaram $\geq 50\%$ de redução na frequência de crises foi de 44% no mês 1 e 41% no ano 1, e redução de 61% no ano 2, enquanto as taxas de resposta de adultos foram de 34% no mês 1, 53% no ano 1 e 71% no ano 2.
Park et al. 2020 ¹⁹	25mg/kg/dia	45 participantes entre 1 e 18 anos com epilepsia resistente ao tratamento.	A alteração percentual mediana nas convulsões para 45 pacientes nos meses 3, 6, 12, 18, 24 e 36 mostrou uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) nas convulsões maiores (variando de 54 a 72% em vários momentos) e todas as convulsões (61-70%) em comparação com o valor basal.
Miller et al. 2020 ²⁰	Solução oral de canabidiol na dose de 10 ou 20mg/kg por dia ou placebo	198 participantes tinham entre 2 e 18 anos de idade com diagnóstico confirmado de síndrome de Dravet.	14 semanas de tratamento. A redução percentual em relação ao valor basal na frequência de crises convulsivas foi de 48,7% para o grupo CBD10 e 45,7% para o grupo CBD20 versus 26,9% para o grupo placebo; a redução percentual do placebo foi de 29,8% (IC 95%, 8,4%-46,2%; $P = 0,01$) para o grupo CBD10 e 25,7% (IC 95%, 2,9%-43,2%; $P = 0,03$) para o grupo CBD20.
Pietrafusa et al. 2019 ²¹	Extrato cristalino em pó de CBD (98-99% puro) em uma formulação artesanal de óleo foi adicionado ao regime de AED de linha de base em uma dosagem de 2-5mg/kg/dia dividida para administração duas vezes ao dia	29 participantes com idade entre 1 e 18 anos com epilepsias refratárias e encefalopatia epiléptica.	Seis meses de tratamento. Onze dos 29 pacientes (37,9%) tiveram uma melhora $\geq 50\%$ na frequência das crises; um paciente ficou livre de convulsões. Nenhum dos pacientes relatou piora na frequência das crises; no entanto, 18 pacientes (62,1%) não experimentaram nenhum efeito benéfico em relação à frequência das crises.
Thiele et al. 2019 ²²	Solução oral de CBD altamente purificada (Epidiolex; 100mg/mL), titulada de 2,5 a 20mg/kg/d	366 participantes portadores da síndrome de Lennox-Gastaut com idades entre 2 e 55 anos de idade.	48 semanas de tratamento. A redução mediana da frequência inicial de crises por queda (quantificada mensalmente durante períodos de 12 semanas) variou de 48% a 60% até a semana 48. A redução mediana na frequência total mensal de crises variou de 48% a 57% em todos os períodos de 12 semanas durante a semana 48.

Tabela 1 (cont.). Lista de artigos que apontaram redução na frequência das convulsões.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Frequência das crises
Perry 2019 ²³	Solução oral de canabidiol na dose de 20mg/kg de peso corporal (grupo de 20mg de canabidiol) ou 10mg/kg (grupo de 10mg de canabidiol) ou placebo correspondente	225 participantes com síndrome de Lennox-Gastaut (faixa etária de 2 a 55 anos) que tiveram duas ou mais crises convulsivas por semana durante um período de 28 anos.	48 semanas de tratamento. A redução percentual mediana da linha de base na frequência de crises durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de canabidiol de 20 mg, 37,2% no grupo de canabidiol de 10mg e 17,2% no grupo de placebo (P=0,005 para o grupo de 20mg de canabidiol). -mg canabidiol grupo vs grupo placebo, e P=0,002 para o grupo 10mg canabidiol vs grupo placebo).
Scheffer et al. 2021 ²⁴	Formulação farmacêutica de CBD altamente purificado em solução oral (100mg/ml), titulada de 2,5 a 20mg/kg/dia	315 participantes entre 2 e 18 anos de idade e portadores da síndrome de Dravet.	A duração média do tratamento foi de 444 dias. A redução mediana em relação ao valor basal na frequência mensal de crises avaliada em períodos de 12 semanas até a semana 156 foi de 45%-74% para crises convulsivas e 49%-84% para crises totais.
Huntsman et al. 2019 ²⁵	Extrato de ervas de cannabis (CHE) de 1:20 Δ 9 - tetrahidrocannabinol (THC): CBD até 10-12mg CBD/kg/dia	7 participantes pediátricos com idades entre 1 e 10 anos com encefalopatia epiléptica resistente ao tratamento médico padrão.	7 meses de tratamento. Todos os participantes tiveram uma redução na frequência média diária de convulsões com uma dose equivalente de CBD de 5-6mg/kg/dia, com seis participantes tendo uma diminuição >25% e quatro participantes tendo uma diminuição >50%. Depois de aumentar para 10-12mg/kg/dia, a redução média em todos os participantes foi de 74%.
Mitelpunkt et al. 2019 ²⁶	Até ≤25mg/kg ou 450mg	16 participantes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento.	12 semanas de tratamento. No final do período de tratamento, foram registradas reduções de 81,9% e 73,4±24,6% (p<0,05) na contagem mediana de crises no início do estudo e na frequência mensal de crises, respectivamente. A taxa de respondentes foi de 56%; dois pacientes ficaram totalmente livres de crises.
Szaflarski et al. 2018 ²⁷	5mg/kg/dia até uma dosagem máxima de 50mg/kg/dia	72 participantes crianças e 60 adultos com epilepsia resistente ao tratamento (TRE).	48 semanas de tratamento. A frequência das crises monitoradas de forma quinzenal diminuiu de uma média de 144,4 no início para 52,2 às 12 semanas (p=0,01) e permaneceu estável depois disso (todos p≥0,65).
Hausman-Kedem et al. 2018 ²⁸	A dose média de CBD foi de 11,4mg/kg/d	57 participantes (idade 1-20 anos) com epilepsia de diversas etiologias foram tratados com extrato de óleo de Cannabis.	18 meses de tratamento. 26 pacientes (56%) tiveram redução ≤50% na frequência média mensal de crises. Não houve diferença significante na taxa de resposta entre as várias etiologias de epilepsia e a cepa de cannabis utilizada.
Cohen et al. 2021 ²⁹	10mg/kg/dia, 20mg/kg/dia ou placebo	124 participantes receberam placebo e 194 receberam CBD. A média de idade foi de 9,5 anos. Os participantes haviam descontinuado uma mediana de quatro medicamentos antiepilepticos e estavam tomando uma mediana de três.	14 semanas de tratamento. Diferenças na redução de crises convulsivas entre placebo e CBD surgiram durante a titulação e tornaram-se nominalmente significativas no Dia 12 para CBD20 (p=0,02) e no Dia 13 para CBD10 (p=0,03). Além disso, as diferenças na taxa de resposta de 50% entre o placebo e o CBD tornaram-se aparentes durante a titulação.
Privitera et al. 2021 ³⁰	Os participantes foram randomizados para receber CBD na dose de 10 ou 20mg/kg/dia, ou placebo correspondente; todos os participantes atingiram a dose de 10mg/kg/dia no sétimo dia	396 participantes com Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) clinicamente confirmada. Idade entre 2 e 55 anos.	14 semanas de tratamento. As diferenças na redução das crises convulsivas entre o placebo e o CBD surgiram durante o período de titulação e tornaram-se nominalmente significantes no dia 6 (p=0,008) para os grupos de tratamento agrupados com CBD. A separação entre placebo e CBD na taxa de resposta ≥50% surgiu no dia 6.
McCoy et al. 2018 ³¹	A dose variou de 2 a 16mg/kg/dia de CBD e 0,04 a 0,32mg/kg/dia de THC	20 participantes crianças com síndrome de Dravet	20 semanas de tratamento. Houve uma melhora significante na qualidade de vida, redução na atividade dos picos de EEG e redução média de convulsões motoras de 70,6%, com taxa de resposta de 50% de 63%.

Tabela 1 (cont.). Lista de artigos que apontaram redução na frequência das convulsões.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Frequência das crises
Silvennoinen <i>et al.</i> 2021 ³²	20mg/kg	18 participantes adultos (7 mulheres; idade mediana 27,5 anos; variação 20-51) com Síndrome de Dravet.	176 dias de tratamento. O desfecho primário foi a redução percentual nas crises convulsivas. Os desfechos secundários incluíram alterações nas crises mioclonicas e na cognição e qualidade de vida avaliadas pela Impressão Global de Mudança do Cuidador (CGIC) e incidência de eventos adversos (EAs).
Masataka <i>et al.</i> 2020 ³³	18mg/kg/d	Uma criança de seis meses com encefalopatia epiléptica infantil precoce resistente a medicamentos.	234 dias de tratamento. O participante recebeu alta hospitalar aos 130 dias de idade, ainda com crises tônicas médias de 20 a 30 vezes por dia. Começou-se, então, uma suplementação de canabidiol no dia 207, aumentando a dosagem para 18mg/kg/d no dia 219. Suas convulsões reduziram em frequência e desapareceram completamente no dia 234.
Iannone <i>et al.</i> 2021 ³⁴	Solução oral de CBD purificado. Dosagem inicial entre 2 e 5mg/kg por dia até 18-25mg/kg por dia	93 participantes altamente refratários com síndromes de Dravet ou Lennox-Gastaut foram incluídos no estudo. A idade média foi de 21 anos.	12 meses de tratamento. No acompanhamento dos primeiros 3 meses, em comparação com o período inicial de 28 dias, a percentagem de pacientes com pelo menos uma redução de 50% na frequência de crises foi de 40,2% (mais 1,2% sem crises).
Nicotera <i>et al.</i> 2021 ³⁵	Participante iniciou tratamento com Epidiolex 50mg duas vezes ao dia, depois titulado até 200mg duas vezes ao dia (20mg/kg).	Participante mulher de 13 anos afetada pela síndrome de Williams-Beuren e epilepsia farmacorresistente.	3 meses de tratamento. Após 3 meses de tratamento com CBD, a frequência das crises foi reduzida para um a três ataques/semana e caracterizada por grupos esporádicos e breves de espasmos flexores-extensores.
Caraballo <i>et al.</i> 2021 ³⁶	Dose inicial de CBD foi de 2mg/kg/dia, que foi aumentada para uma dose média de 12mg/kg/dia.	8 participantes (seis do sexo feminino e dois do sexo masculino) que receberam CBD para síndrome de West resistente ao tratamento. A idade variou de 16 a 22 meses.	13 meses de tratamento. Antes do início do CBD, os participantes apresentavam uma média de 63 convulsões por dia (variação de 31 a 79). Após um acompanhamento de 6 a 13 meses, foi observada uma diminuição de 75-99% na frequência das crises em dois participantes, uma diminuição de 50-74% em dois, uma diminuição de menos de 50% em três e nenhuma alteração nas crises.
Navarro 2023 ³⁷	Formulação magistral à base de cannabis (CBMF) (100mg/ml de CBD e THC <1,9mg/ml) foi administrada 0,1ml por via sublingual a cada 12 horas	44 participantes adultos com epilepsia focal resistente a medicamentos	12 semanas de tratamento. Uma redução nas convulsões >50% na 12 ^a semana foi alcançada em 79,5% dos pacientes. A alteração percentual mediana na frequência das crises por mês foi de 84,1% em 12 semanas. Cinco pacientes relataram quaisquer reações adversas a medicamentos.

O intuito era de simular a dose recomendada por Epidiolex (entre 10 e 20mg/kg/dia), porém tal marca não é permitida no Japão por conter vestígios de THC. Subsequentemente, as convulsões tônicas foram reduzidas até cessarem completamente no dia 234, ou seja, após 25 dias do início da terapia com altas doses de CBD derivado do talo do cânhamo, o qual não possui vestígios de THC. Tais efeitos foram confirmados por melhores resultados do

eletroencefalograma realizado no dia 326, bem como, mantidos após a descontinuação dos outros medicamentos antiepilepticos, quando se deu início a monoterapia com CBD no dia 493. No último exame, a criança apresentava déficits no desenvolvimento e má sustentação da cabeça, sinais que são típicos nos sobreviventes da EIEE.

Foi possível observar uma certa variação entre as doses de CBD purificado utilizadas nos estudos. O artigo de Thiele 2021¹⁴, utilizou a dosagem de canabidiol de 25mg/kg/dia, 50mg/kg/dia e placebo, concluindo que o CBD diminui consideravelmente a frequência das convulsões em relação ao placebo e que a dosagem de 25mg/kg/dia teve um maior nível de segurança. O ensaio clínico de Thiele 2019²² utilizou uma dose modal média de 23mg/kg/dia de uma solução oral de CBD altamente purificado, e a partir disso afirmou que o tratamento com o canabidiol obteve uma redução sustentada das crises convulsivas.

Não obstante, alguns estudos obtiverem redução na frequência das convulsões apesar de utilizarem uma dose menor, como o artigo de Caraballo 2021³⁶ que utilizou uma dose inicial de CBD de 2mg/kg/dia, que foi aumentada para uma dose média de 12mg/kg/dia. Tendo incluso no estudo 8 participantes que apresentavam uma média de 63 convulsões por dia (variação de 31 a 79) para um período de 13 meses de tratamento, os resultados apresentaram uma diminuição de 75-99% na frequência das crises em dois participantes, uma diminuição de 50-74% em outros dois

participantes, uma diminuição de menos de 50% em três e nenhuma alteração nas crises em um único participante.

Dos 24 artigos selecionados para a categoria *Redução da frequência das convulsões*, 18 apresentaram Eventos Adversos (EAs). As EAs mais comuns foram a sonolência apresentada em 16 artigos^{15-17,20-26,28,29,31,34,38} e a diarreia com menção em 13 trabalhos^{15,17,18,20-25,29,31,34,38}. Cinco trabalhos tiveram mais de 10 participantes descontinuando o tratamento devido aos eventos adversos^{16,17,22,24,38}. A Tabela 2 apresenta o resumo dos artigos que manifestaram presença de EAs como resultados.

Não obtiveram resultados favoráveis

Dos 56 artigos selecionados, oito artigos³⁹⁻⁴⁶ não obtiveram como resultados o favorecimento do uso de canabidiol no tratamento da epilepsia (Tabela 3). Os artigos eram ensaios clínicos em que foram utilizados a dosagem de CBD que variaram de 0,9mg a 390mg, sendo que a média que mais se repetiu foi de 5mg/kg/dia.

Em relação à população de estudo, dois artigos que não apresentaram resultados favoráveis analisaram menos de 15 pessoas^{39,42}. Quanto à idade dos indivíduos que compunham as pesquisas, apenas um artigo abordou o caso de crianças menores de um ano de idade³⁹; dois abordaram apenas a faixa etária pediátrica de um a 13 anos^{41,42}. Os demais abordaram tanto crianças como adultos, com a idade variando de um a 45 anos^{40,43-46}.

Tabela 2. Lista de artigos da categoria *Redução da frequência das convulsões que apresentaram eventos adversos (EAs)*.

Artigo	Evento Adverso
Thiele et al. 2021 ¹⁴	Os EAs mais comuns foram diarreia (grupo placebo, 19 [25%]; grupo CBD25, 23 [31%]; grupo CBD50, 41 [56%]) e sonolência (grupo placebo, 7 [9%]; grupo CBD25, 10 [13%]; grupo CBD50, 19 [26%]), que ocorreu mais frequentemente com canabidiol do que com placebo. 12 participantes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos
Devinsky et al. 2018 ¹⁵	Os EAs mais comuns entre os pacientes dos grupos do canabidiol foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia ; esses eventos ocorreram com mais frequência no grupo de dose mais alta. Seis participantes no grupo de canabidiol de 20mg e um paciente no grupo de canabidiol de 10mg descontinuaram a medicação experimental devido a eventos adversos e foram retirados do estudo.
Uliel-Sibony et al. 2021 ¹⁶	51% (47/87) dos participantes apresentaram reações adversas, sendo a sonolência mais relatada (17,8% dos pacientes), seguida de alterações comportamentais (comportamento agressivo e irritabilidade) em 17% dos pacientes. 14 participantes (16%) descontinuaram o tratamento devido a EAs. Todas as RA foram reversíveis e resolvidas dentro de 24 horas após a suspensão do tratamento.
Devinsky et al. 2018 ¹⁷	Os EAs ocorreram em 93,2% dos participantes e foram em sua maioria leves (36,7%) ou moderados (39,0%). Os EAs comumente relatados foram diarreia (34,5%), pirexia (27,3%), diminuição do apetite (25,4%) e sonolência (24,6%). 17 participantes (6,4%) descontinuaram devido a EAs.
Gaston et al. 2021 ¹⁸	Os EAs mais comumente relatados no período do estudo foram diarreia, sedação e diminuição do apetite .
Miller et al. 2020 ²⁰	Os EAs mais comuns foram diminuição do apetite, diarreia, sonolência, pirexia e fadiga . Cinco participantes do grupo CBD20 descontinuaram devido a EAs. Níveis elevados de transaminases hepáticas ocorreram com mais frequência no grupo CBD20 (n=13) do que no grupo CBD10 (n=3), com todos os participantes afetados recebendo valproato de sódio concomitante.
Pietrafusa et al. 2019 ²¹	Os EAs foram relatados em 7 participantes (24,14%), mais comumente sonolência, diminuição do apetite e diarreia . Os EAs foram leves e transitórios, e nenhuma modificação da dose de CBD ou de outros EAs foi necessária.
Thiele et al. 2019 ²²	A maioria dos participantes (92,1%) apresentou EAs, principalmente de gravidade leve (32,5%) ou moderada (43,4%). Os EAs mais comuns foram diarreia (26,8%), sonolência (23,5%) e convulsão (21,3%). 35 participantes (9,6%) descontinuaram o tratamento devido a EAs. Foram notificadas elevações das transaminases hepáticas em 37 doentes (10,1%), dos quais 29 estavam a receber ácido valproico concomitante; 34 casos foram resolvidos espontaneamente ou com modificação da dose de CBD ou medicação concomitante .
Perry 2019 ²³	Os EAs mais comuns entre os participantes dos grupos do canabidiol foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia ; esses eventos ocorreram com mais frequência no grupo de dose mais alta. Seis participantes no grupo de canabidiol de 20mg e um participante no grupo de canabidiol de 10mg descontinuaram a medicação experimental devido a EAs e foram retirados do estudo. 14 participantes que receberam canabidiol (9%) apresentaram concentrações elevadas de aminotransferase hepática.
Scheffer et al. 2021 ²⁴	EAs ocorreram em 97% dos participantes (leve, 23%; moderado, 50%; grave, 25%). Os EAs comumente relatados foram diarreia (43%), pirexia (39%), diminuição do apetite (31%) e sonolência (28%). 28 (9%) participantes descontinuaram devido a EAs. 69 (22%) participantes apresentaram elevações das transaminases hepáticas >3×limite superior do normal; 84% estavam em uso concomitante de ácido valproico.
Huntsman et al. 2019 ²⁵	Embora todos os participantes tenham relatado Sonolência/Letargia e Irritabilidade durante o estudo, a irritabilidade melhorou em dois participantes após uma diminuição na dosagem. Foram relatadas incidências ocasionais de náuseas e vômitos, diarreia, aumento do apetite, dificuldade para dormir e espasticidade . Nenhuma das EAs foi grave o suficiente para provocar a retirada do estudo.
Mitelpunkt et al. 2019 ²⁶	Os EAs relacionados ao tratamento mais comumente relatados foram distúrbios do sono/insônia (4 (25,0%)) participantes), seguidos de sonolência, aumento da frequência de convulsões e inquietação (3 participantes cada (18,8%)). Nenhum foi sério ou grave e todos foram resolvidos com ajuste de dosagem.
Hausman-Kedem et al. 2018 ²⁸	26 (46%) participantes apresentaram EAs. 9 participantes apresentaram mais de um EA. EAs comuns a maioria dos participantes forma a sonolência que foi o principal motivo de interrupção do tratamento relatada em 58% (10/17) dos participantes. Melhoria nos EAs com ajuste de dosagem permitiu a continuação do tratamento em 16 participantes.
Madan et al. 2021 ²⁹	O início do primeiro EA relatado ocorreu durante o período de titulação em 48,4% dos participantes que receberam placebo e 54,1% dos participantes com CBD. Os três EAs mais comuns de sonolência, diminuição do apetite e diarreia foram resolvidos dentro de quatro semanas após o início na maioria dos pacientes tratados com CBD (56,3%-72,9%).
McCoy et al. 2018 ³¹	Os EAs comuns durante a titulação incluíram sonolência, anorexia e diarreia . Foram observadas anormalidades nas transaminases hepáticas e nas plaquetas com terapia concomitante com ácido valproico.
Silvennoinen et al. 2021 ³²	EAs ocorreram em todos, sendo o mais comum a transaminitite (52,9%). EAs comportamentais levaram à descontinuação em 3/18 (16,7%), incluindo uma resposta livre de convulsões. Em 18/07, o CBD foi paralisado por falta de efeito. 18/08 continua em tratamento.
Iannone et al. 2021 ³⁴	O CBD foi coadministrado principalmente com ácido valproico (62,2%) e clobazam (41,5%). No conjunto de dados de segurança, 29 (31,2%) desistiram: os motivos foram falta de eficácia [16 (17,2%)] e EAs [12 (12,9%)], e um atendeu aos critérios de retirada (1,1%). Os EAs mais relatados foram sonolência (22,6%) e diarreia (11,9%), seguidos de elevação das transaminases e perda de apetite .
Caraballo et al. 2021 ³⁶	Os EAs foram leves e transitórios. Observou-se sonolência em um paciente, náuseas e vômitos em um e distúrbios de comportamento e irritabilidade em outro paciente.

Todos os artigos abordaram a epilepsia refratária no tratamento, contudo alguns trouxeram também outras especificidades, como a Síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Dravet⁴⁴ e um artigo que falou sobre espasmos infantis³⁹.

Apesar dos inúmeros artigos afirmarem que o tratamento adjuvante com o canabidiol reduziu显著mente a frequência das crises convulsivas, alguns estudos não encontraram diferença significante entre o CBD e o placebo.

A exemplo disso, tem-se o artigo de Knupp 2019⁴¹, o qual constatou que as taxas de respostas ao uso de extratos orais de canabidiol observadas em crianças com epilepsia refratária eram semelhantes às taxas de placebos.

O artigo de Hussain 2020³⁹ investigou a eficácia do CBD sintético em casos de espasmos infantis e chegou à conclusão de que este método de tratamento não seria eficaz particularmente em casos altamente refratários, porém pode ser eficaz em pacientes com diagnóstico mais recente da doença. Para tanto, os pesquisadores realizaram um caso clínico envolvendo nove crianças de seis a 36 meses de idade que eram tratados com uma solução oral de CBD sintético de 20mg/kg/dia durante 14 dias. Um vídeo-encefalograma foi realizado no dia 0 e depois repetido no dia 14. A partir de então, dois eletroencefalografiadores pediátricos cegados analisavam os resultados. Ao final das análises, apenas uma criança respondeu positivamente à terapia.

Tabela 3. Lista de artigos que não obtiveram resultados favoráveis do canabidiol no tratamento da epilepsia.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Resultados
Hussain <i>et al.</i> 2020 ³⁹	solução oral sintética de CBD (20mg/kg/dia)	Crianças de seis a 36 meses de idade com espasmos infantis (EI) refratários. Foram incluídos nove participantes, compreendendo uma coorte mais velha (idade mediana =23 meses) com espasmos infantis (EI) refratários de longa duração (duração mediana =13 meses) e numerosas falhas de tratamento anteriores (mediana =6).	Um participante respondeu à terapia e oito participantes não apresentaram resposta clínica nem eletrográfica após 14 dias de tratamento.
Sands <i>et al.</i> 2019 ⁴⁰	Dose de 5mg/kg/dia	26 participantes de 1 a 17 anos com epilepsia refratária foram incluídos no estudo prospectivo aberto.	A duração da terapia variou de 4 a 53 meses. Durante um período de 4 anos, o canabidiol foi eficaz em 26,9% das crianças participantes com epilepsia refratária. Foi bem tolerado em cerca de 20% dos pacientes, mas 80,8% tiveram eventos adversos, incluindo 23,1% com eventos adversos graves.
Knupp <i>et al.</i> 2019 ⁴¹	A mediana da dose elevada de CBD administrada durante o período de observação foi de 0,9 (0,6-2,2)mg/kg/dia	Participantes crianças com epilepsia. A idade média foi de 10,3 anos, 13 (62%) eram do sexo masculino e a frequência média de crises foi de 2,7 crises/dia durante o período inicial.	Dos 21 indivíduos incluídos na análise, 5 (24%) responderam. O uso de extratos orais de cannabis foi interrompido precocemente em 3 indivíduos (14%) devido a um aumento percebido nas convulsões. Período de tratamento de 12 semanas
Nowicki <i>et al.</i> 2022 ⁴²	Média de 5,3mg/kg/dia de CBD	Cinco casos de epilepsia pediátrica resistente a medicamentos (ERD). Idade de 4 a 13 anos	Houve falha no tratamento com altas doses de canabidiol (CBD), mas ocorreu redução significante na frequência de crises com a reintrodução ou aumento de doses de tetrahidrocanabinol (THC).
Elliot <i>et al.</i> 2023 ⁴³	Não foram apresentadas média de posologias utilizadas	Coletou-se retrospectivamente informações sobre dosagem, níveis séricos de CBD, eficácia e efeitos adversos de prontuários de participantes (crianças, adolescentes, adultos). N=18.	Todos os 18 participantes não demonstraram nenhum benefício clínico com o CBD do dispensário, uma vez que os níveis séricos detectáveis nunca atingiram uma faixa terapêutica de 150ng/mL.
Devinsky <i>et al.</i> 2022 ⁴⁴	Todos os participantes começaram com 2 mg/dia de THC em uma preparação de baixo THC/alto CBD com proporção de MC de 1 T:20C. Em todos os casos, os pacientes incluídos receberam aumento de 2mg/dia de THC a cada 7 dias até uma dose máxima de 6mg/dia de THC. Os pacientes estavam tomando 3mg de THC e 60mg de CBD duas vezes ao dia no dia 15 do estudo.	29 participantes (12 a 46 anos) com epilepsias resistentes ao tratamento (11 síndrome de Lennox-Gastaut; 15 com epilepsia focal ou multifocal; três epilepsia generalizada)	24 semanas de tratamento. Não houve diferenças significantes durante o tratamento com doses máximas estáveis para frequência de crises convulsivas, duração das crises, duração pós-ictal ou uso de medicamentos de resgate em comparação com o valor basal.
O'Brien <i>et al.</i> 2022 ⁴⁵	Os participantes foram randomizados para receber 195mg, 390mg de canabidiol transdérmico ou placebo duas vezes ao dia durante 12 semanas	Os 188 participantes eram adultos com epilepsia focal resistente a medicamentos que receberam um regime estável de até 3 medicamentos anticonvulsivantes.	O desfecho primário de eficácia foi a diferença média dos mínimos quadrados na frequência total de convulsões durante o período de tratamento de 12 semanas. No entanto, na semana 12 do período duplo-cego, não houve diferença significante na frequência de convulsões entre o grupo placebo e os grupos que receberam 195 mg ou 390 mg de canabidiol transdérmico.
Martin <i>et al.</i> 2019 ⁴⁶	Os participantes estavam recebendo uma dose estável de CBD no momento do teste de um ano (média = 36,5mg/kg/dia)	27 participantes adultos com epilepsia resistente ao tratamento (idade média: 34±14, mulheres 52%) matriculados no programa UAB CBD completaram testes cognitivos padronizados (NIH Toolbox Cognition Battery (NIHTB-CB)) na linha de base da administração pré-CBD e em um ano de acompanhamento.	Todos os participantes registraram pontuações na Escala de Gravidade de Convulsões de Chalfont (CSSS) em cada visita. No início do estudo, o desempenho do teste cognitivo estava abaixo da média para ambas as escalas compostas globais (Fluido: 71±18; intervalo: 46-117) e Cristalizado (76±15; intervalo: 59-112). A análise longitudinal não revelou nenhuma mudança significativa de grupo nas duas escalas compostas globais.

No estudo de Sands 2019⁴⁰ apesar de o canabidiol ter sido eficaz em 26% das crianças com epilepsia refratária, a grande maioria - cerca de 80% - apresentou eventos adversos, incluindo reações graves em 23% dos pacientes. Os EAs mais comumente apresentados foram redução do apetite, diarreia frequente e perda de peso.

Nesta categoria, apenas três artigos relataram eventos adversos (EAs)^{40,44,45} conforme apresenta a Tabela 4. Apenas o artigo de Sands 2019⁴⁰ mencionou quais foram esses eventos. 21 participantes (80,8%) apresentaram EAs, incluindo redução do apetite em 10 (38,4%), diarreia em 9 (34,6%) e perda de peso em oito (30,7%) para um total de 26 participantes incluídos na pesquisa.

Eficaz no tratamento a longo prazo

Dos 56 artigos selecionados, cinco artigos^{7,27,47,52,53} apresentaram como resultado a eficácia do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia a longo prazo (Tabela 5).

O artigo de Laux 2019⁵² conduziu um ensaio clínico de 2014 a 2016 em pacientes com Síndrome de Lannox-Gastaut ou Síndrome de Dravet que receberam tratamento com canabidiol. Assim, essa análise concluiu que o suporte adicional com CBD é uma alternativa eficaz no tratamento a longo prazo da Síndrome de Lannox-Gastaut ou Síndrome de Dravet.

Segundo o artigo de Patel 2021⁷ relatou que foram observadas redução na frequência total das convulsões por um período de 156 semanas, o que segundo os autores

demonstram benefícios a longo prazo no tratamento com CBD em pacientes com Síndrome de Lannox-Gastaut.

Tabela 4. Lista de artigos da categoria: *Não obtiveram resultados favoráveis, Eficaz no tratamento a longo prazo, Obtiveram resultados favoráveis do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia e Melhora da qualidade de vida* que apresentaram eventos adversos (EAs).

Não obtiveram resultados favoráveis	
Sands <i>et al.</i> 2019 ⁴⁰	EAs foram relatados em 21 participantes (80,8%), incluindo redução do apetite em 10 (38,4%), diarreia em 9 (34,6%) e perda de peso em 8 (30,7%). 4 (15,4%) apresentaram alterações nas concentrações de medicamentos antiepilepticos e 3 apresentaram níveis elevados de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase quando o canabidiol foi administrado juntamente com o valproato. EAs graves, relatados por seis participantes (23,1%), incluíram estado de mal epiléptico em três, catatonia em dois e hipoalbuminemia em um. 15 participantes (57,7%) descontinuaram o canabidiol por falta de eficácia, um por estado de mal epiléptico e um por perda grave de peso.
Devinsky <i>et al.</i> 2022 ⁴⁴	10 EAs ocorreram em 6/29 participantes, todos foram transitórios e a maioria não relacionados à medicação do estudo. Nenhum ES grave foi relacionado à medicação do estudo.
O'Brien <i>et al.</i> 2022 ⁴⁵	EAs emergentes do tratamento ocorreram em 50,4% (63 de 125 participantes) do grupo canabidiol versus 41,3% (26 de 63 participantes) no grupo placebo, com uma diferença de tratamento de 9,1% (IC 95%, -6,0% a 23,6). Poucos participantes descontinuaram (7% [14 de 188 participantes]) e a maioria (98% [171 de 174 participantes]) continuou na extensão aberta.
Eficaz no tratamento a longo prazo	
Patel <i>et al.</i> 2021 ⁷	EAs ocorreram em 96% dos participantes, EAs graves em 42% e interrupções relacionadas a EAs em 12%. Os EAs comuns foram convulsões (39%), diarreia (38%), pirexia (34%) e sonolência (29%). 55 (15%) participantes apresentaram elevações das transaminases hepáticas mais de três vezes o limite superior do normal; 40 (73%) estavam tomando ácido valproico concomitantemente.
Szaflarski <i>et al.</i> 2023 ⁴⁷	EAs foram relatados em 88% dos participantes e EAs graves em 41%; 8% desistiram por causa de um EA. Houve 20 mortes durante o estudo consideradas não relacionadas ao tratamento pelo investigador. Os EAs mais comuns ($\geq 20\%$ dos pacientes) foram diarreia (33%), convulsão (24%) e sonolência (23%).
Obtiveram resultados favoráveis do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia	
Wheless <i>et al.</i> 2019 ⁴⁸	Todas as doses foram geralmente bem toleradas e os EAs comuns que ocorreram em $>10\%$ foram sonolência (21,3%), anemia (18,0%) e diarreia (16,4%).
Ben-Menachem <i>et al.</i> 2020 ⁴⁹	O EA mais comum foi diarreia; a maioria dos EAs foram leves. Dois participantes descontinuaram o canabidiol devido a EAs graves (erupção cutânea [n=1] no braço do estiripentol; hipertransaminasemia [n=1] no braço do valproato).
Gherzi <i>et al.</i> 2020 ⁵⁰	Dois em cada dez participantes interromperam o tratamento por EAs (detectou-se em 6/10: distúrbios gastrointestinais, sono ou comportamentais) e dificuldades no fornecimento de medicamentos.
Melhora da qualidade de vida	
Scheffer <i>et al.</i> 2021 ⁵¹	Dos 48 pacientes, 29 (60%) tiveram pelo menos um EA relacionado ao tratamento durante 6,5 meses; 44 dos 46 EAs relacionados ao tratamento (96%) foram leves ou moderados. Os EAs relacionados ao tratamento que ocorreram em pelo menos 5% dos participantes foram segura no local da aplicação, dor no local da aplicação e sonolência (cada um relatado por quatro pacientes [8%]). O único EA gastrointestinal relacionado ao tratamento foi diarreia, relatado em um único participante.

Tabela 5. Lista de artigos que apontaram o canabidiol como eficaz no tratamento a longo prazo para epilepsia.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Resultados
Laux <i>et al.</i> 2019 ⁵²	Os participantes receberam uma formulação farmacêutica de CBD altamente purificado (Epidiolex®; 100mg/mL) em solução oral de 2-10 mg/kg/dia, titulada até o limite de tolerabilidade ou dose máxima de 25-50mg/kg/dia	607 participantes crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut resistente ao tratamento ou síndrome de Dravet.	As taxas de resposta para ambos os tipos de crises foram consistentes durante 96 semanas. O CBD tinha um perfil de segurança aceitável; os Eventos Adversos mais comuns foram sonolência (30%) e diarreia (24%).
Patel <i>et al.</i> 2021 ⁷	Os participantes receberam CBD altamente purificado de origem vegetal (solução oral de 100mg/ml), titulado para uma dose de manutenção alvo de 20mg/kg/dia durante duas semanas. Com base na resposta e tolerabilidade, o CBD poderia então ser reduzido ou aumentado até 30mg/kg/dia.	Todos os 368 participantes tinham entre 2 e 55 anos de idade e tinham um diagnóstico clínico de síndrome de Lennox-Gastaut.	Foram observadas reduções sustentadas na queda e na frequência total de crises por até 156 semanas, demonstrando benefícios a longo prazo do tratamento com CBD para participantes com síndrome de Lennox-Gastaut
Szaflarski <i>et al.</i> 2018 ²⁷	Os participantes receberam uma formulação farmacêutica de CBD altamente purificado (Epidiolex®; 100mg/mL) em solução oral de 2-10mg/kg/dia, titulada até o limite de tolerabilidade ou dose máxima de 25-50mg/kg/dia.	607 participantes crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut resistente ao tratamento ou síndrome de Dravet.	Às 12 semanas, as proporções de pacientes com reduções $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% nas crises motoras maiores foram de 53%, 23% e 6%; as proporções com reduções correspondentes no total de convulsões foram de 46%, 26% e 5%. O CBD tinha um perfil de segurança aceitável; os EAs mais comuns foram sonolência (30%) e diarreia (24%).
Szaflarski <i>et al.</i> 2023 ⁴⁷	Os participantes receberam CBD altamente purificado de origem vegetal (Epidiolex®; solução oral de 100mg/ml), aumentando de 2 a 10mg/kg/dia até a tolerância ou dose máxima de 25 a 50mg/kg/dia, dependendo do local do estudo.	892 participantes com epilepsias resistentes ao tratamento. A idade mediana (intervalo) foi de 11,8 anos (intervalo = 0-74,5) e os pacientes estavam tomando uma mediana de três (intervalo =0-10) medicamentos anticonvulsivantes (ASMs) no início do estudo; os ASM mais comuns foram clobazam (47%), levetiracetam (34%) e valproato (28%).	A dose máxima mediana de CBD foi de 25mg/kg/dia; a duração média da exposição foi de 694 dias. A redução percentual mediana em relação ao valor basal variou de 50% a 67% para crises convulsivas e de 46% a 66% para crises totais. As taxas de resposta a crises convulsivas ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% de redução) variaram de 51% a 59%, 33% a 42% e 11% a 17% dos pacientes nas janelas de visita, respectivamente.
Kim <i>et al.</i> 2022 ⁵³	O CBD oral foi administrado na dose de 10mg/kg/dia.	O estudo incluiu 41 participantes (11 com síndrome de Dravet e 30 com síndrome de Lennox-Gastaut), dos quais 25 eram do sexo masculino. A idade média foi de 4,1 anos.	Após seis meses, 26,8% (11/41) dos participantes apresentaram uma redução $\geq 50\%$ no número de convulsões.

Ademais, o artigo de Martin 2019⁵⁴ buscou examinar quais seriam os efeitos cognitivos em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento que usaram o CBD por um tempo prolongado. Após esse estudo de segurança os autores afirmaram que o tratamento a longo prazo com o canabidiol é bem tolerado cognitivamente em adultos com epilepsia refratária.

Nesta categoria, apenas dois artigos relataram EAs^{7,47} (Tabela 4). O artigo de Patel 2021⁷, apresentou em seus resultados que EAs ocorreram em 96% dos participantes, EAs graves em 42% e interrupções relacionadas a EAs em 12%. Os EAs comuns foram convulsões (39%), diarreia (38%), pirexia (34%) e sonolência (29%). O número de participantes presentes na pesquisa foi de 368.

Já o artigo de Szaflarski 2023⁴⁷ relatou a presença de EAs em 88% dos participantes e EAs graves em 41%; 8% desistiram por causa de um EA. Houve 20 mortes durante o estudo consideradas não relacionadas ao tratamento pelo investigador. Os EAs mais comuns ($\geq 20\%$ dos pacientes) foram diarreia (33%), convulsão (24%) e sonolência (23%). O número de participantes presentes foi de 607.

Obtiveram resultados favoráveis do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia

Dos 56 artigos selecionados, 16 artigos^{33,48-50,55-66} apresentaram como resultado o favorecimento do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia (Tabela 6).

Além da redução na frequência das crises convulsivas, da melhora cognitiva e da melhoria na qualidade de vida, inúmeros resultados positivos foram documentados em relação ao tratamento com o canabidiol na epilepsia. Dentre os quais, pode-se destacar o artigo de Gherzi 2020⁵⁰, que afirma que o tratamento com cannabis medicinal mostra um bom perfil de segurança em crianças e jovens. Ademais, o artigo de Wheless 2019⁴⁸ também constatou que a

administração a curto prazo foi segura e bem tolerada em crianças - com idade entre um e 17 anos - com epilepsia resistente ao tratamento.

Tabela 6. Lista de artigos que demonstraram resultados favoráveis do canabidiol no tratamento da epilepsia.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Resultados
Wheless et al. 2019 ⁴⁸	Os participantes receberam uma dose única (5, 10 ou 20mg/kg) no dia 1 e uma dose duas vezes ao dia nos dias 4 a 10 (10mg/kg [coorte 1], 20mg/kg [coorte 2], ou 40mg/kg [coorte 3] dose diária total).	Participantes pediátricos (de um a ≤17 anos) com epilepsia resistente ao tratamento receberam solução oral de canabidiol administrada como complemento ao seu regime atual de medicamentos antiepilépticos	Este estudo aberto, de múltiplas doses ascendentes, de fase I/II consistiu em uma fase de triagem de até 28 dias, uma fase de tratamento de 10 dias e um período de acompanhamento de 7 dias. Foi observada variabilidade interindividual na exposição sistêmica ao canabidiol após tratamento de pacientes pediátricos com solução oral de canabidiol, mas diminuiu com doses múltiplas. A administração de curto prazo foi geralmente segura e bem tolerada.
Houston et al. 2021 ⁵⁵	Solução oral de canabidiol de qualidade farmacêutica (CBD; Epidiolex® nos EUA; Epidyolex® na UE; solução oral de 100mg/mL)	Participantes com epilepsia resistente ao tratamento.	15 pacientes com epilepsia resistente ao tratamento foram submetidos a ressonância magnética de difusão de 3 T antes de receber CBD e novamente aproximadamente 12 semanas depois, enquanto recebiam uma dose estável de CBD por pelo menos duas semanas. Os resultados indicaram efeitos relativamente pequenos a curto prazo do CBD derivado de plantas altamente purificado na integridade estrutural da substância branca. Os 15 participantes apresentaram uma redução média nas crises mensais de 27,9 para 9,4 (60,4%), com 5 pacientes alcançando a liberdade das crises. Tempo de tratamento: 12 semanas.
Anderson et al. 2020 ⁵⁶	Os participantes iniciaram o tratamento com uma dose de 5mg/kg/dia em doses divididas duas vezes ao dia. O aumento da dose foi definido para 5mg/kg a cada 1-2 semanas, conforme tolerado.	Participantes com epilepsia refratária com síndrome de Lennox Gastaut ou síndrome de Dravet. As idades variaram entre 7 e 36 anos.	10 dos 15 pacientes inscritos (67%) responderam positivamente ao tratamento com CBD e mostraram uma redução significante na frequência das crises (>70% de redução das crises). Tempo de tratamento de 13 meses de estudo.
Sharma et al. 2019 ⁵⁷	Estudo preliminar examina se a dose diária de CBD de 15-25mg/kg produz alterações na macroestrutura cerebral	27 pacientes com epilepsia resistente ao tratamento foram recrutados no Programa CBD da Universidade do Alabama em Birmingham. Os participantes incluídos (N=18; 12 mulheres) tinham entre 16 e 73 anos de idade.	Foram analisadas imagens estruturais ponderadas em T1 para volume de substância cinzenta (GMV) e alterações na espessura cortical desde o início até o CBD em 18 participantes. Testes t de medidas repetidas confirmaram reduções em SF [$t(17)=3,08, p=0,0069$], CSSS [$t(17)=5,77, p<0,001$] e AEP [$t(17)=3,04, p=0,0074$] entre os dois momentos. Os testes t de amostras pareadas em nível de voxel não identificaram alterações significantes no GMV ou na espessura cortical entre esses dois momentos. O tempo de tratamento foi de 12 semanas.
Szaflarski et al. 2019 ⁵⁸	A dosagem de CBD de grau altamente purificado (Epidiolex®) baseava-se no peso e podia ser aumentada a cada 2 semanas em 5mg/kg/dia até uma dosagem máxima de 50 mg/kg/dia, dependendo da tolerância e do controle das convulsões.	56 adultos e 44 crianças (100 no total; 54 mulheres) com epilepsia refratária ao tratamento.	Encontrou-se evidências de uma correlação linear entre a dosagem de CBD e os níveis plasmáticos, e que doses/níveis mais elevados estão associados a uma maior taxa de resposta para melhora das convulsões. Crianças e adultos responderam ao CBD de forma semelhante. No entanto, as taxas de resposta de controle de convulsões sugerem que as crianças podem responder a dosagens/níveis plasmáticos mais baixos do que os adultos. O tempo de tratamento foi de 12 semanas.

Tabela 6 (cont.). Lista de artigos que demonstraram resultados favoráveis do canabidiol no tratamento da epilepsia.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Resultados
Ben-Menachem et al. 2020 ⁴⁹	Os pacientes receberam medicamento de canabidiol altamente purificado, derivado de plantas (Epidiolex ® nos EUA; Epidyolex ® na UE; solução oral de 100mg/mL) na dose de 20mg/kg/dia do dia 12 ao 26, após 10- período de escalonamento de dose diária.	Este estudo de fase II, de dois braços, grupos paralelos, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, recrutou pacientes do sexo masculino e feminino com epilepsia com idades entre 16 e 55 anos.	Os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do canabidiol na dose de 20mg/kg/dia. O tempo de tratamento foi de 28 dias.
Gherzi et al. 2020 ⁵⁰	Os participantes receberam a primeira dose no Hospital, aumentada progressivamente pela titulação da dose de CBD (de 1 a 4mg/kg/dia).	Estudo com 10 pacientes (4 mulheres, 6 homens, idades entre 2,5 e 23,2 anos) com epilepsia resistente a medicamentos.	O presente estudo, embora com algumas limitações, mostra um bom perfil de segurança da cannabis medicinal em crianças e pacientes jovens com epilepsia resistente a medicamentos e incentiva a possibilidade de mais estudos com medicamentos orais à base de cannabis. As correlações entre as concentrações plasmáticas de THC-CBD e as dosagens administradas sublinham a necessidade de uma monitorização terapêutica de medicamentos para a terapia com canabinoides. O tempo de tratamento foi de 6 meses.
Guido et al. 2021 ⁵⁹	12 participantes receberam uma dose mediana (intervalo) de 12,2 (5,3-19,4)mg/kg/d (duas vezes ao dia).	Participantes pediátricos com encefalopatia epiléptica refratária.	A administração de CDB foi geralmente segura e bem tolerada, e foi registrada uma nova interação levotiroxina-CBD. À semelhança de outros estudos, foi observada uma grande variabilidade interindividual na exposição ao CBD, encorajando a utilização da monitorização de medicamentos terapêuticos ao CBD. O tempo de tratamento foi de 21 dias.
Hsu et al. 2020 ⁶⁰	A participante tolerou 750 mg (12mg/kg) duas vezes ao dia de CBD, com fadiga leve como a única toxicidade	Participante mulher de 32 anos que foi diagnosticada com oligodendrogioma frontal direito grau 2 (perda de heterozigosidade 1p19q, mutação isocitrato-desidrogenase (IDH1) mutada) em 2010.	O CBD foi adicionado ao regime antiepileptico da participante em novembro de 2017. Duas semanas após o início, a frequência das convulsões foi drasticamente reduzida para um ou menos episódios por dia, com melhora subjetiva em sua qualidade de vida geral e funcionamento diário. As convulsões foram controladas até a progressão do tumor em maio de 2018. Posteriormente, a mesma foi submetida a radioterapia paliativa e eventualmente desenvolveu complicações respiratórias fatais em setembro de 2018.
Aydemir et al. 2022 ⁶¹	O canabidiol (CBD) foi iniciado na forma líquida na concentração de 100 mg/ml administrado através de PEG na dose de 15mg/kg/dia.	Participante homem de 27 anos com estado epiléptico focal não convulsivo com inícios temporais independentes esquerdo>direito.	Após o tratamento com CBD, o estado de mal epiléptico foi abortado. Uma semana após o início do CBD, o paciente começou a seguir comandos verbais simples de uma etapa. O estado neurológico continuou a melhorar e, duas semanas depois, o paciente estava totalmente familiarizado com um retorno gradual das funções motoras. O regime anticonvulsivante foi gradualmente consolidado e o perampanel e o clobazam foram descontinuados; canabidiol aumentou para 20mg/kg/dia duas semanas após o início. O paciente recebeu alta com fenitoína, zonisamida, fenobarbital, levetiracetam, lacosamida e canabidiol 100mg/ml líquido oral na dose de 7,5ml/12qH.
Prager et al. 2022 ⁶²	Participante 1: CBD máx. 16mg/kg/d; Participante 2: O CBD foi introduzido em adição à lamotrigina e ao clobazam na dose de 5mg/kg; Participante 3: CBD (5mg/kg/d, aumentado para 20mg/kg/d por 1 ano, 5 meses).	3 participantes (8, 13 e 14 anos) com epilepsia resistente a medicamentos devido à encefalite de Rasmussen tratados com canabidiol, além da medicação anticonvulsivante (ASM) atual.	A duração média do tratamento com CBD foi de 1 ano e 8 meses para os 3 participantes (variação de 17 a 20 meses). 2/3 pacientes apresentaram efeitos adversos leves, como distímia, cansaço e diarreia. Não houve elevação das enzimas hepáticas sob terapia com CBD. Um paciente sofreu um agravamento das convulsões coincidindo com a descontinuação do óleo CBD, quando o CBD foi reintroduzido, a frequência das crises melhorou e permaneceu estável. Apesar de um em cada três pacientes sofrer um agravamento das convulsões enquanto tomava uma dose estável de CBD.

Tabela 6 (cont.). Lista de artigos que demonstraram resultados favoráveis do canabidiol no tratamento da epilepsia.

Autores/Ano	Posologia Utilizada	População Alvo	Tempo de Tratamento / Resultados
Paprocka et al. 2021 ⁶³	Canabidiol (30mg/kg/dia)	Participante homem de 11 anos com síndrome de Lennox-Gastaut, atraso global no desenvolvimento e características autistas sem defeitos congênitos ou características dismórficas faciais e história familiar negativa para transtornos do neurodesenvolvimento.	A frequência das convulsões antes da terapia com canabidiol era de até vinte por dia. O estado de mal epiléptico ocorreu duas vezes com boa resposta ao Relanium e ao clonazepam por via intravenosa. Após a administração de canabidiol, as crises epilépticas cessaram e o paciente está livre de crises há mais de 4 anos.
Masataka et al. 2020 ³³	Suplemento oral de pasta de CBD (HempMeds® 380mg/1000mg), na dosagem de 6mg/kg/d dividido duas vezes ao dia. Este medicamento foi trocado para uma dose oral aumentada de 18mg/kg/d dividida duas vezes ao dia, com base na dosagem alvo recomendada de Epidolex entre 10 e 20mg/kg/d.	Participante homem de seis meses de idade com encefalopatia epiléptica infantil precoce.	Nos 12 dias anteriores à adição da pasta de CBD, o participante teve em média 32 convulsões tônicas por dia. Nos 11 dias anteriores à transição para a tintura de CBD em altas doses, sua contagem de convulsões tônicas já havia melhorado para 12 por dia. E nos 7 dias após o início das altas doses de CBD, o participante registrou apenas 2 convulsões tônicas.
Zöllner et al. 2019 ⁶⁴	Canabidiol (CBD) 12,5mg/kg de peso corporal por dia	Participante do sexo masculino, 60 anos com convulsões mioclônicas bilaterais e convulsões tônico-clônicas generalizadas, apoiando o diagnóstico de síndrome de Lance-Adams (LAS)	Após a titulação do CBD, os espasmos mioclônicos melhoraram substancialmente. O participante não apresentou efeitos adversos durante o aumento da dose ou manutenção do CBD. Um acompanhamento com o cuidador principal do participante três semanas depois revelou melhora sustentada da mioclonia, e o mesmo pôde retomar a fisioterapia regular.
Allendorfer et al. 2019 ⁶⁵	Dose média de CBD foi de 25mg/kg/d	O estudo envolveu participantes com epilepsia resistente ao tratamento (TRE) que frequentemente apresentavam déficits de memória e atenção.	O tempo médio entre as consultas de ressonância magnética funcional (fMRI) foi de 10 semanas. Os resultados do estudo indicaram: melhorias na frequência de crises (SF), gravidade das crises (CSSS) e humor (TMD); melhorias não significativas na função executiva; a precisão da tarefa de flanqueamento (FT) aumentou de 34,6% para 41,9% para a condição congruente (CON) e de 34,2% para 37,6% para a condição incongruente (INC), embora não tenha alcançado significância estatística; os participantes que melhoraram a precisão da TF com CBD mostraram uma associação negativa entre a alteração na ativação da ínsula direita/MFG e a alteração na precisão para a condição INC; o CBD induziu aumentos na ativação de fMRI no giro frontal superior direito (SFG) e na ínsula direita/giro frontal médio (MFG) e diminuição na ativação para ambas as regiões em ON em relação ao PRE; a análise de conectividade funcional revelou uma diminuição induzida pelo CBD nas diferenças de conectividade funcional baseadas em condições para a região direita da semiente SFG.
Ríos et al. 2022 ⁶⁶	Óleo PhytoCBD sublingual em duas doses diferentes: (i) óleo CBD 3% com 0,02% de THC e (ii) óleo CBD 15% com 0,02% de THC, administrado duas vezes ao dia com dose média de 1mg/kg/dia, variando de 0,32 a 2,4mg/kg/dia.	Participantes com epilepsia resistente a medicamentos. A mediana de idade foi de 5,3 anos, sendo 15 mulheres e 19 homens.	A análise de regressão de todo o cérebro documentou uma associação negativa entre a mudança na conectividade baseada na condição da ínsula direita/MFG e a mudança na precisão do INC.
			O tempo de tratamento foi de 12 meses. Durante o acompanhamento, houve diminuição significante na frequência das crises ($p<0,001$). Uma grande proporção de participantes, 16, concluiu o estudo com controle total das crises atingindo melhora de 100%, 12 relataram melhora $\geq 75\%$, 3 $\geq 50\%$ e 2 $\geq 25\%$; apenas 1 participante teve melhora inferior a 25%.

Nesta categoria, apenas três artigos relataram EAs⁴⁸⁻⁵⁰ (Tabela 4). O artigo de Gherzi 2020⁵⁰ afirmou que as doses foram geralmente bem toleradas e os EAs comuns que

ocorreram em menos de 10% foram sonolência (21,3%), anemia (18,0%) e diarreia (16,4%).

Já o artigo de Wheless 2019⁴⁸ mostrou em seus resultados que o evento adverso mais comum foi a diarreia; a maioria dos EAs foram leves. Dois participantes descontinuaram o canabidiol devido a EAs graves (erupção cutânea [n=1] no braço do estiripentol; hipertransaminasemia [n=1] no braço do valproato).

Por fim, o artigo de Bem-Menachem 2020⁴⁹ afirmou que dois em cada 10 participantes interromperam o tratamento por EAs (detectou-se em 6/10: distúrbios gastrointestinais, do sono ou comportamentais) e dificuldades no fornecimento de medicamentos.

Melhora da qualidade de vida

Dos 56 artigos selecionados, três artigos^{51,67,68} apresentaram como resultado uma melhora da qualidade de vida devido ao uso do canabidiol no tratamento da epilepsia (Tabela 7).

O estudo de Gaston 2019⁶⁷ buscou comparar a qualidade de vida dos participantes após um ano de tratamento com canabidiol e concluiu que, independentemente da resposta ao tratamento, há uma melhoria no humor dos pacientes, impactando numa melhor qualidade de vida.

Incidentalmente, o artigo de Ponton 2020⁶⁸ descobriu que o uso de um extrato à base de canabidiol melhorou os déficits sociais, o comportamento, a comunicação social, a

ansiedade, o sono e o controle do peso de um paciente com TEA (Transtorno do Espectro Autista).

Tabela 7. Lista de artigos que apontaram melhora na qualidade de vida a partir do tratamento com canabidiol para epilepsia.

Autores/Ano	Objetivo	População	Posologia / Resultados
Scheffer et al. 2021 ⁵¹	Avaliar a segurança e tolerabilidade do gel transdérmico de canabidiol (CBD) em crianças com DEEs e avaliar a frequência das crises, o sono e a qualidade de vida.	Crianças adolescentes de 3 a 18 anos com encefalopatias epilépticas e de desenvolvimento.	Aplicações duas vezes ao dia de gel transdérmico de CBD em doses de 125 a 500 mg durante 6,5 meses. A análise dos 33 participantes mostrou uma redução mensal mediana (intervalo interquartil) nas convulsões de 58% (-5,3% a 81,8%) em 5 meses e 43,5% (-23,8% a 57,5%) durante todo o período de 6,5- período de estudo do mês. Os pais e cuidadores notaram melhorias no envolvimento social ou interpessoal e na irritabilidade (33 de 43 [77%] participantes); estado de alerta, energia e sono (23 de 43 [53%]); e cognição ou concentração (20 de 43 [47%]).
Gaston et al. 2019 ⁶⁷	O objetivo foi comparar a qualidade de vida no início do estudo e após 1 ano de tratamento com CBD.	Participantes com epilepsia resistente ao tratamento. Idades de 25 a 45 anos.	Todos os participantes receberam CBD, começando com 5mg/kg/dia e foi feita a titulação até 50mg/kg/dia em incrementos de 5mg/kg/dia. Avaliou-se a Qualidade de Vida usando <i>Quality of Life in Epilepsy-89</i> (QOLIE-89). A pontuação total média do QOLIE-89 melhorou desde a inscrição (49,4±19) até o acompanhamento (57±21,3; p=0,004). Também vimos melhorias em SF, POMS, AEP e CSSS (todos p≤0,01).
Ponton et al. 2020 ⁶⁸	Relato de caso que visa descrever a apresentação clínica de um participante pediátrico com sobrepeso, TEA, epilepsia, ansiedade, insônia e déficits sociais que se beneficiou clinicamente com doses ainda mais baixas de CBE (4mg de CBD e 0,2 mg de THC duas vezes ao dia) em comparação com os já estudados	Participante pediátrico (15 anos) com sobre peso, TEA, epilepsia, ansiedade, insônia e déficits sociais	Posologia de 4mg de CBD e 0,2mg de THC duas vezes ao dia. O participante permaneceu com a mesma medicação citada acima, além de baixa dose de CBE. Ele manteve o efeito positivo sobre seus sintomas comportamentais, ansiedade, sono e déficits sociais na proporção CBE 1:20, 0,2mL duas vezes ao dia (4mg de CBD e 0,2mg de THC) e nenhum EA foi relatado.

Apenas o artigo de Scheffer 2021⁵¹ apresentou o tema de EAs (Tabela 7). Dos 48 participantes presentes na pesquisa, 29 (60%) tiveram pelo menos um EA relacionado ao tratamento durante 6,5 meses; 44 dos 46 EAs relacionados ao tratamento (96%) foram leves ou moderados. Os EAs relacionados ao tratamento que ocorreram em pelo menos 5% dos participantes foram secura no local da aplicação, dor no local da aplicação e sonolência (cada um relatado por quatro pacientes [8%]). O

único EA gastrointestinal relacionado ao tratamento foi diarreia, relatado em um único participante. O objetivo do artigo foi avaliar a segurança e tolerabilidade do gel transdérmico de canabidiol (CBD) em crianças com encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento (DEEs) e avaliar a frequência das crises, o sono e a qualidade de vida.

DISCUSSÃO

Na atualidade, os médicos estão prescrevendo cada vez mais o canabidiol para síndromes epilépticas infantis refratárias. A partir disso, surgem novos questionamentos referentes à segurança a longo prazo, alterações cognitivas e comportamentais em crianças que ainda não completaram seu desenvolvimento neuropsíquico. Este é um imbróglio ainda não resolvido, pois os estudos realizados até então não permitem conclusões definitivas, afinal ainda existem incongruências quanto ao teor de THC presente - substância psicoativa indesejada no tratamento da epilepsia -, duração da exposição, interação com outras drogas e questões genéticas do próprio indivíduo. Porém, já se sabe que a diminuição do QI e problemas comportais foram relatados e associados ao uso crônico da planta cannabis⁶⁹.

O interesse pelo uso medicinal da cannabis ressurgiu nos últimos 15 ou 20 anos, após seu uso ser criminalizado na década de 1970 em países da América do Norte. Esse fato foi com certeza um impedimento para que houvesse mais pesquisas sobre o potencial terapêutico desta planta em inúmeras condições patológicas. Dessa forma os dados de

ensaios clínicos que estudam os efeitos do CBD ainda são considerados incipientes pelos pesquisadores, além disso, surgem muitos relatos anedóticos sobre as propriedades medicinais da maconha, os quais contribuem para confundir o domínio público. Apesar disso, há evidências contundentes que o CBD reduz a frequência das crises convulsivas, pois sabe-se que ele modula os receptores CB1, que por sua vez, regulam a excitabilidade neuronal ao reduzir a liberação pré-sináptica de neurotransmissores⁶⁹.

A via de administração da cannabis influencia diretamente na força, na velocidade e nos tipos de efeitos. Sendo que tais vias podem ser oral ou inalatória. Quanto à idade, há diferentes opiniões se tal fator pode ou não influenciar nas reações adversas a nas concentrações plasmáticas. Contudo é inegável que o CBD reduz a frequência das convulsões tanto em crianças, quanto em jovens e adultos. A exemplo disso, têm-se pesquisas que afirmam que a frequência das convulsões foi reduzida em cerca de 50% na faixa etária de 2,3 a 18,4 anos de idade em pacientes com síndrome de Dravet. Contudo, ainda não é conhecido as vias de administração e as doses mais seguras na gravidez e lactação⁷⁰.

Existem inúmeras publicações científicas que afirmam o potencial terapêutico do canabidiol, porém as maiores evidências de eficácia são para casos de epilepsias resistentes a fármacos e em síndromes específicas, Dravet e Lennox-Gastaut. Entretanto, este é um tratamento muito custoso e não é coberto pela saúde pública da maioria dos

países latino-americanos, como Brasil, Uruguai e Chile. Como prova disso, um tratamento pediátrico com o CBD seria 7.000% mais caro que o tratamento com o felbamato - fármaco usado em casos de epilepsia grave que não responde a outros medicamentos -, 4.000% comparado ao ácido valproico e 2,688% com o clobazam - drogas de primeira linha no tratamento de epilepsias⁷¹.

Em 2018, a *Food and Drug Administration* (FDA) - uma agência federal americana responsável pela promoção e proteção da saúde pública, a qual realiza o controle de produtos farmacêuticos e medicamentos, além de outros tipos de supervisões - aprovou o Epidiolex, um extrato líquido de canabidiol de nível farmacêutico (altamente purificado) para o tratamento de convulsões de duas síndromes epilépticas refratárias, síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Já em 2020, o mesmo produto também foi autorizado pela FDA para tratar uma outra síndrome rara e grave que provoca epilepsia, a síndrome do Complexo de Esclerose Tuberosa⁷².

A síndrome de Dravet, classificada como epilepsia mioclônica grave da infância, esta patologia é uma encefalopatia rara em que ocorrem convulsões prolongadas, geralmente desencadeadas por febres. Outra é a síndrome de Lennox-Gastaut, caracterizada por insuficiência cognitiva grave e por diversos tipos de convulsões. Por último, a síndrome do Complexo de Esclerose Tuberosa, é uma doença genética rara, que causa tumores benignos em diversos órgãos, além de epilepsia com tipos de convulsões variadas.

Dados prospectivos de ensaios intervencionais, randomizados e controlados por placebo - GWPCARE2, GWPCARE3 e GWPCARE6 - têm apontado o papel do canabidiol na redução significativa das crises convulsivas nessas três afecções respectivamente⁷³.

O canabidiol tem sido amplamente investigado no tratamento adjunto de epilepsias refratárias, todavia, no presente não há provas de que seu uso em monoterapia seria eficaz e seguro, por isso ele tem sido usado juntamente com outras medicações anticonvulsivantes. Atualmente, os medicamentos de primeira linha no tratamento das síndromes convulsivas refratárias, como DS e LGS, são o ácido valpróico e o clobazam, já os de segunda linha incluem o estiripentol e o topiramato⁷⁴.

No entanto, tais drogas anticonvulsivantes podem provocar efeitos colaterais extremamente danosos. A exemplo disso, o Valproato pode levar a quadros de insuficiência hepática e pancreatite aguda, distúrbios sanguíneos e tremores, além disso, seus riscos teratogênicos, como o defeito no tubo neural, desaconselham seu uso para pessoas em idade reprodutiva. Também, o clobazam pode provocar letargia, sonolência ou comportamentos agressivos, ademais, pode gerar risco de vida, depressão respiratória e coma quando utilizado simultaneamente com opióides, antidepressivos ou álcool⁷⁵.

Recentemente, nos Estados Unidos, foram publicadas opções médicas com protocolos de dosagem recomendada e os possíveis efeitos adversos da terapêutica com canabidiol

na SD e LGS. Recomendou-se a dose diária de 5mg/kg/dia em duas doses divididas, e a dose máxima de 20mg/kg/dia. As reações adversas discriminadas foram diarreia, irritação cutânea, insônia, irritabilidade, redução do apetite e perda de peso. Quando associado ao clobazam observou-se sedação. E, quando combinado ao ácido valproico foi possível perceber elevação das transaminases hepáticas⁷⁶.

Sendo assim, levando em consideração que as terapias anticonvulsivantes convencionais não ocorrem sem consequências nocivas, é importante que as entidades reguladoras apoiem e incentivem mais estudos intervencionistas de terapias não convencionais, como o uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.

CONCLUSÕES

É notório que as propriedades medicinais da Cannabis possuem a capacidade de contribuir com a melhoria de inúmeras patologias, como dor neuropática, câncer, doenças neurodegenerativas e distúrbios psiquiátricos através de seus fitocanabinoides. Dentre eles, tem se destacado o canabidiol e seu potencial anticonvulsivante na epilepsia refratária, reduzindo significativamente a frequência das convulsões quando usado como terapia adjuvante, tanto em crianças, como em adultos.

Além disso, outro fator evidente foi a melhoria na qualidade de vida, relatada pelos pacientes e pelos familiares. E, apesar de haver efeitos colaterais, este não foi

um impeditivo para a continuidade do tratamento na maioria dos pacientes.

No momento, percebe-se o início de uma flexibilização das restrições legais quanto ao uso medicinal dos produtos derivados da Cannabis no Brasil e no mundo. Tal processo contribui para que haja avanços nas investigações acerca do tratamento com canabidiol.

Não obstante, ainda existem desafios a serem superados. A exemplo disso, os mecanismos fisiológicos da ação do canabidiol no sistema endocanabinóide e nos seus respectivos receptores ainda não foram completamente elucidados. Ademais, o efeito psicotrópico do THC tem limitado o uso terapêutico dos produtos de Cannabis. Também, a segurança a longo prazo do uso do canabidiol ainda é questionada por muitos autores, sobretudo em pacientes na fase de desenvolvimento neuropsicomotor. Além disso, o alto custo dos extratos altamente purificados de canabidiol representam um impeditivo para o acesso da maior parte da população.

Sendo assim, é necessário que mais pesquisas sejam realizadas com o intuito de se estabelecer as doses e as vias de administração mais seguras e eficazes e com isso conseguir transformar o canabidiol numa ferramenta de tratamento seguro e aprovado pelas autoridades.

REFERÊNCIAS

1. Coutinho L, Caeira MW, Paola L, Walusinski O, Cardoso FEC, Lima PMG, et al. Les démoniaques dans l'art: Charcot and the "hysterical saints". Arq Neuropsiquiatr 2022;80:1178-81.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1759709>

2. Martínez SG, Hernández-Martínez HE, Jiménez JG, Guerrero-García JC, Saucedo-Alvarado PE, Velasco AL. Importancia del estigma en epilepsia a una enfermedad mortal. *Rev Facul Med* 2022;65:8-14. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2022.65.6.02>
3. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* 2021;35:265-81. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>
4. Boleti APA, Frihling BEF, Silva PS, Cardoso PHO, Moraes LFRN, Rodrigues TAA, et al. Biochemical aspects and therapeutic mechanisms of cannabidiol in epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:1214-28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.027>
5. Costa LLO, Brandão EC, Marinho Segundo LMDB. Atualização em epilepsia. *Rev Med (Rio J)* 2020;99:170-81. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181>
6. 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;8:10154. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28127-0>
7. Patel AD, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021;62:2228-39. <https://doi.org/10.1111/epi.17000>
8. Zaheer S, Kumar D, Khan MT, Giyanwani PR, Kiran F. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus* 2018;10:e3278. <https://doi.org/10.7759/cureus.3278>
9. Spezzia S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. *Rev Cienc Med* 2022;31:e225398. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v31e2022a5398>
10. Reddy DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Exp Neurol* 2023;359:114237. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114237>
11. Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Ped Neurol* 2019;96:24-9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014>
12. Moreira GA, Neto RM, Ribeiro RG, De Souza Crippa AC. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Rev Paul Ped* 2023;41:e2021197. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021197>
13. Farrelly AM, Vlachou S, Grintzalis K. Efficacy of phytocannabinoids in epilepsy treatment: Novel approaches and recent advances. *Inter J Environ Res Public Health* 2021;18:3993. <https://doi.org/10.3390/ijerph18083993>
14. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical

- Trial. JAMA Neurol 2021;78:285-92.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>
- 15.Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med 2018;378:1888-97.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1714631>
- 16.Uliel-Sibony S, Hausman-Kedem M, Fattal-Valevski A, Kramer U. Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy-does tolerance exist? Brain Dev 2021;43:89-96.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.06.018>
- 17.Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia 2019;60:294-302.
<https://doi.org/10.1111/epi.14628>
- 18.Gaston TE, Ampah SB, Martina Bebin E, Grayson LP, Cutter GR, Hernando K, et al. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. Epilep Behav 2021;117:107862. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107862>
- 19.Park YD, Linder DF, Pope J, Flamini JR, Moretz K, Diamond MP, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. Epilep Behav 2020;112:107474.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107474>
- 20.Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2020;77:613-21.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>
- 21.Pietrafusa N, Ferretti A, Trivisano M, Palma L, Calabrese C, Carfi Pavia G, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. Pediatric Drugs 2019;21:283-90.
<https://doi.org/10.1007/s40272-019-00341-x>
- 22.Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia 2019;60:419-28. <https://doi.org/10.1111/epi.14670>
- 23.Perry MS. Don't Fear the Reefer-Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. Epilepsy Curr 2019;19:93-5.
<https://doi.org/10.1177/1535759719835671>
- 24.Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. Epilepsia 2021;62:2505-17. <https://doi.org/10.1111/epi.17036>
- 25.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;10:716.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00716>

26. Mitelpunkt A, Kramer U, Kedem MH, Fink EZ, Orbach R, Chernuha V, *et al.* The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilep Behav* 2019;98:233-7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.007>
27. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, *et al.* Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilep Behav* 2018;87:131-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.020>
28. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. *Brain Dev* 2018;40:544-51. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013>
29. Cohen JM, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, *et al.* Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia* 2021;62:2218-27. <https://doi.org/10.1111/epi.16974>
30. Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, *et al.* Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia* 2021;62:1130-40. <https://doi.org/10.1111/epi.16878>
31. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, *et al.* A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1077-88. <https://doi.org/10.1002/acn3.621>
32. Silvennoinen K, Ritter LM, Nashef L, Hudgell K, Balestrini S, Sisodiya SM, *et al.* Two-center experience of cannabidiol use in adults with Dravet syndrome. *Seizure* 2021;91:5-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.014>
33. Masataka Y, Takumi I, Maa E, Yamamoto H. Report of a 6-month-old Asian infant with early infantile epileptic encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. *Epilep Behav Rep* 2020;14:100373. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2020.100373>
34. Iannone LF, Arena G, Battaglia D, Bisulli F, Bonanni P, Boni A, *et al.* Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *Front Neurol* 2021;12:673135. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.673135>
35. Nicotera AG, Spanò M, Decio A, Valentini G, Saia M, Di Rosa G. Epileptic Phenotype and Cannabidiol Efficacy in a Williams-Beuren Syndrome Patient With Atypical Deletion: A Case Report. *Front Neurol* 2021;12:659543. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.659543>
36. 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;92:238-43. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.10.002>

37. Navarro CE. Cannabis-based magistral formulation is highly effective as an adjuvant treatment in drug-resistant focal epilepsy in adult patients: an open-label prospective cohort study. *Neurol Sci* 2023;44:297-304. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06393-1>
38. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:285-92. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>
39. Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, Parikh N, Oh A, Sankar R. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. *Epilep Behav* 2020;102:106826. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106826>
40. Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Nunes EC, Tilton N, Cilio MR. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs* 2019;33:47-60. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0589-2>
41. Knupp KG, Rice JD, Helmkamp LJ, Galinkin J, Sempio C, Jost K, et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure* 2019;72:23-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.09.007>
42. Nowicki M, Bourgeois-Tardif S, Diaz PL, Hebert FO, Sanon NT, Champagne PO, et al. Potential Benefit of Add-on $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol in Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Case Series. *Can J Neurol Sci* 2022;49:595-7. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.151>
43. Elliott T, Gienapp AJ, Wheless JW. Dispensary Cannabidiol (CBD): Nothing to Worry About! *Child Neurol Open* 2023;10:2329048X231169395. <https://doi.org/10.1177/2329048x231169395>
44. Devinsky O, Marmanillo A, Hamlin T, Wilken P, Ryan D, Anderson C, et al. Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:497-505. <https://doi.org/10.1002/acn3.51537>
45. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, Messenheimer JA, Sebree TB, Bonn-Miller MO, et al. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;5:e2220189. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.20189>
46. Martin RC, Gaston TE, Thompson M, Ampah SB, Cutter G, Bebin EM, et al. Cognitive functioning following long-term cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy. *Epilep Behav* 2019;97:105-10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.044>
47. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, Patel AD, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia* 2023;64:619-29. <https://doi.org/10.1111/epi.17496>

- 48.Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, *et al.* Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs* 2019;33:593-604. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00624-4>
- 49.Ben-Menachem E, Gunning B, Cabrera CMA, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, *et al.* A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs* 2020;34:661-72. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00726-4>
- 50.Gherzi M, Milano G, Fucile C, Calevo MG, Mancardi MM, Nobili L, *et al.* Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy. *Complement Ther Med* 2020;51:102402. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102402>
- 51.Scheffer IE, Hulihan J, Messenheimer J, Ali S, Keenan N, Griesser J, *et al.* Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA* 2021;4:e2123930. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23930>
- 52.Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, *et al.* Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res* 2019;154:13-20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>
- 53.Kim SH, Choi HS, Koo CM, Joo BR, Park BJ, Lee HK, *et al.* Effects of Cannabidiol on Adaptive Behavior and Quality of Life in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Epilepsy. *J Clin Neurol* 2022;18:547-52. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.5.547>
- 54.Martin RC, Gaston TE, Thompson M, Ampah SB, Cutter G, Bebin EM, *et al.* Cognitive functioning following long-term cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy. *Epilep Behav* 2019;97:105-10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.044>
- 55.Houston JT, Nenert R, Allendorfer JB, Bebin EM, Gaston TE, Goodman AM, *et al.* White matter integrity after cannabidiol administration for treatment resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2021;172:106603. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106603>
- 56.Anderson DE, Madhavan D, Swaminathan A. Global brain network dynamics predict therapeutic responsiveness to cannabidiol treatment for refractory epilepsy. *Brain Commun* 2020;2:fcaa140. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa140>
- 57.Sharma AA, Nenert R, Allendorfer JB, Gaston TE, Grayson LP, Hernando K, *et al.* A preliminary study of the effects of cannabidiol (CBD) on brain structure in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav Rep* 2019;12:100341. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2019.100341>
- 58.Szaflarski JP, Hernando K, Bebin EM, Gaston TE, Grayson LE, Ampah SB, *et al.* Higher cannabidiol plasma levels are associated with

- better seizure response following treatment with a pharmaceutical grade cannabidiol. *Epilep Behav* 2019;95:131-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.042>
59. Guido PC, Riva N, Caraballo R, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R, et al. Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2021;62:e7-12. <https://doi.org/10.1111/epi.16781>
60. Hsu K, Whitham E, Kichenadasse G. Potential role of cannabidiol for seizure control in a patient with recurrent glioma. *J Clin Neurosci* 2020;71:275-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.11.024>
61. Aydemir S, Kandula P. High dose cannabidiol (CBD) in the treatment of new-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure* 2022;94:126-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.11.020>
62. Prager C, Kühne F, Tietze A, Kaindl AM. Is cannabidiol worth a trial in Rasmussen encephalitis? *Eur J Paediatric Neurol* 2022;37:53-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.01.008>
63. Paprocka J, Ziętkiewicz S, Kosińska J, Kaczorowska E, Płoski R. Case Report: Lennox-Gastaut Epileptic Encephalopathy Responsive to Cannabidiol Treatment Associated With a Novel de novo Mosaic SHANK1 Variant. *Front Genet* 2021;12:1-7. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.735292>
64. Zöllner JP, Noda AH, Rosenow F, Strzelczyk A. Improving post-hypoxic myoclonus using cannabidiol. *Seizure* 2019;67:38-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.03.003>
65. Allendorfer JB, Nenert R, Bebin EM, Gaston TE, Grayson LE, Herna KA, et al. fMRI study of cannabidiol-induced changes in attention control in treatment-resistant epilepsy. *Epilep Behav* 2019;96:114-21. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.008>
66. Ríos GP, Acurio LA, Sotomayor RJ, Cueva V, Ríos XP, Zambrano HN, et al. A Pilot Study on the Use of Low Doses of CBD to Control Seizures in Rare and Severe Forms of Drug-Resistant Epilepsy. *Life* 2022;12:2065. <https://doi.org/10.3390/life12122065>
67. Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. *Epilep Behav* 2019;95:10-7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.035>
68. Ponton JA, Smyth K, Soumbasis E, Llanos SA, Lewis M, Meerholz WA, et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: A case report. *J Med Case Rep* 2020;14:1-7. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02478-7>
69. Lagae L. Long-term effects of cannabinoids on development/behaviour. *Epileptic Disord* 2020;22:33-7. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1126>
70. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol* 2019;1162:151-65. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8

- 71.Klumpers LE, Thacker DL. A brief background on cannabis: From plant to medical indications. *J AOAC Int* 2019;102:412-20. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0208>
- 72.Franco V, Bialer M, Perucca E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacol* 2021;185:108442. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108442>
- 73.Von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig* 2021;41:211-20. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01003-y>
- 74.Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:2-8. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000641>
- 75.Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging use of epidiolex (Cannabidiol) in epilepsy. *J Pediatric Pharmacol Therap* 2020;25:485-99. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.6.485>
- 76.Gonzalez-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Semin Neurol* 2020;40:257-62. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702941>