

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Bruno Adão Gonçalves Medeiros

Marco Túlio Loschi da Costa

**REVISÃO NARRATIVA: O USO DO CANABIDIOL COMO ANTICONVULSIVANTE
NO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT E
SEUS EFEITOS ADVERSOS**

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

Bruno Adão Gonçalves Medeiros

Marco Túlio Loschi da Costa

**REVISÃO NARRATIVA: O USO DO CANABIDIOL COMO ANTICONVULSIVANTE
NO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT E
SEUS EFEITOS ADVERSOS**

Projeto de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Colaboradora: Profa. Dra. Samyra Giarola Cecílio

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

**REVISÃO NARRATIVA: O USO DO CANABIDIOL COMO ANTICONVULSIVANTE
NO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT E
SEUS EFEITOS ADVERSOS**

Projeto de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Colaboradora: Profa. Dra. Samyra Giarola Cecílio

BANCA EXAMINADORA

Profa. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira – Doutora (UNIPTAN)

Samyra Giarola Cecílio – Doutora (UNIPTAN)

Douglas Roberto Guimarães Silva – Doutora (UNIPTAN)

RESUMO

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma forma de epilepsia infantil que aparece por volta dos sete anos, com maior incidência em meninos. Caracteriza-se por múltiplos tipos de crises convulsivas, EEG anormal e deficiência intelectual, sendo resistente à maioria das terapias anticonvulsivantes. Este estudo revisou a literatura para avaliar o uso do canabidiol no tratamento da SLG e seus efeitos adversos. A pesquisa foi conduzida nas bases SciELO, MEDLINE e LILACS, utilizando critérios específicos de inclusão e exclusão, resultando na análise de sete estudos. Os achados mostram que o canabidiol, nas doses de 10mg/kg/dia e 20mg/kg/dia, é eficaz na redução das crises convulsivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. No entanto, doses mais altas podem causar efeitos colaterais como diarreia, náusea, sonolência e aumento das enzimas hepáticas. Concluiu-se que são necessárias mais pesquisas para detalhar a fisiopatologia, dosagem e efeitos adversos do canabidiol na SLG, a fim de explorar novas opções terapêuticas no Brasil.

Palavras-chave: Lennox-Gastaut Síndrome. Cannabidiol

ABSTRACT

Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) is a form of childhood epilepsy that appears around the age of seven, with a higher incidence in boys. It is characterized by multiple types of seizures, abnormal EEG, and intellectual disability, and it is resistant to most anticonvulsant therapies. This study reviewed the literature to evaluate the use of cannabidiol in the treatment of LGS and its adverse effects. The research was conducted in the SciELO, MEDLINE, and LILACS databases, using specific inclusion and exclusion criteria, resulting in the analysis of seven studies. The findings show that cannabidiol, at doses of 10mg/kg/day and 20mg/kg/day, is effective in reducing seizures and improving the quality of life for patients and their families. However, higher doses can cause side effects such as diarrhea, nausea, drowsiness, and increased liver enzymes. It was concluded that further research is needed to detail the pathophysiology, dosage, and adverse effects of cannabidiol in LGS, in order to explore new therapeutic options in Brazil.

Keywords: Lennox-Gastaut Syndrome, Cannabidiol

ÍNDICE:

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 1 Introdução..... | 07 |
| 2 Metodologia..... | 09 |
| 3 Resultados e Discussões..... | 10 |
| 4 Considerações finais | 15 |
| Referências..... | 16 |

REVISÃO NARRATIVA: O USO DO CANABIDIOL COMO ANTICONVULSIVANTE NO TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT E SEUS EFEITOS ADVERSOS

Bruno Adão Gonçalves Medeiros*
 Marco Túlio Loschi da Costa*
 Samyra Giarola Cecílio†
 Larissa Mirelle de Oliveira Pereira‡

RESUMO

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma forma de epilepsia infantil que aparece por volta dos sete anos, com maior incidência em meninos. Caracteriza-se por múltiplos tipos de crises convulsivas, EEG anormal e deficiência intelectual, sendo resistente à maioria das terapias anticonvulsivantes. Este estudo revisou a literatura para avaliar o uso do canabidiol no tratamento da SLG e seus efeitos adversos. A pesquisa foi conduzida nas bases SciELO, MEDLINE e LILACS, utilizando critérios específicos de inclusão e exclusão, resultando na análise de sete estudos. Os achados mostram que o canabidiol, nas doses de 10mg/kg/dia e 20mg/kg/dia, é eficaz na redução das crises convulsivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. No entanto, doses mais altas podem causar efeitos colaterais como diarreia, náusea, sonolência e aumento das enzimas hepáticas. Concluiu-se que são necessárias mais pesquisas para detalhar a fisiopatologia, dosagem e efeitos adversos do canabidiol na SLG, a fim de explorar novas opções terapêuticas no Brasil.

Palavras-chave: Lennox-Gastaut Síndrome. Cannabidiol

ABSTRACT

Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) is a form of childhood epilepsy that appears around the age of seven, with a higher incidence in boys. It is characterized by multiple types of seizures, abnormal EEG, and intellectual disability, and it is resistant to most anticonvulsant therapies. This study reviewed the literature to evaluate the use of cannabidiol in the treatment of LGS and its adverse effects. The research was conducted in the SciELO, MEDLINE, and LILACS databases, using specific inclusion and exclusion criteria, resulting in the analysis of seven studies. The findings show that cannabidiol, at doses of 10mg/kg/day and 20mg/kg/day, is effective in reducing seizures and improving the quality of life for patients and their families. However, higher doses can cause side effects such as diarrhea, nausea, drowsiness, and increased liver enzymes. It was concluded that further research is needed to detail the pathophysiology, dosage, and adverse effects of cannabidiol in LGS, in order to explore new therapeutic options in Brazil.

Keywords: Lennox-Gastaut Syndrome, Cannabidiol

* Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

† Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

‡ Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é a doença neurológica grave mais comum, afetando mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo [1-2-26-33], com uma incidência anual de 80 casos por 100.000 pessoas e uma prevalência de 10 casos a cada 1000 indivíduos [3-33-30], sendo que até $\frac{1}{3}$ destes apresentam refratariedade ao tratamento anticonvulsivante padrão [4-34].

A prevalência desta patologia é elevada na comunidade pediátrica [1-26-34], sendo que o grupo mais grave de epilepsias infantis é o de encefalopatias do desenvolvimento e epiléticas (DEEs). Estima-se que 1 a cada 150 crianças terão o diagnóstico de epilepsia nos primeiros 10 anos de vida [1-15-26]. Tais distúrbios devastadores são exemplificados por crises convulsivas frequentes e anormalidades epileptiformes que resultam em comprometimento cognitivo e comportamental grave [5-26], além da piora da morbimortalidade destes pacientes [6-26].

Sob essa ótica, a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) foi descrita pela primeira vez por Lennox, e, em 1966, esta síndrome foi descrita pela Escola de Marselha na França, onde Gastaut *et al.* propôs o termo Síndrome de Lennox para descrever uma síndrome epilética específica de início na infância caracterizada por frequentes crises tônicas e de ausência [7-14-32].

Nesse quadro, a SLG é uma síndrome epilética [24-14-32] com repercussões graves no desenvolvimento humano, que habitualmente surge por volta dos sete anos de idade, mantendo um pico de início entre 3 e 5 anos [8-32], com incidência estimada de 0,2 a 2,8/10.000 nascimentos [1], sendo responsável por até 2% a 5% das epilepsias infantis, havendo uma leve predominância no sexo masculino [9].

O diagnóstico é baseado em uma tríade: múltiplos tipos de crises convulsivas, sobretudo generalizadas, incluindo também crises tônicas, atônicas e atípicas [21-23-14-34], evoluindo ao longo do tempo; estudos anormais de eletroencefalografia (EEG), consistindo principalmente de ondas e picos lentos difusos interictais, complexos <3 Hz [25-34] ocorrendo durante a vigília, normalmente em série e muitas vezes evoluindo para padrões convulsivos subclínicos e ritmos rápidos paroxísticos (10–20 Hz) durante o sono [9], e deficiência intelectual [8], que está presente em cerca de 20% a 60% dos pacientes no momento do diagnóstico e torna-se mais aparente ao longo do tempo, com mais de 90% dos pacientes apresentando sintomas moderados a graves de comprometimento cognitivo e deficiência intelectual na idade adulta [10].

As convulsões começam a surgir, na maioria dos casos, antes dos oito anos e persistem na idade adulta em mais de 90% dos pacientes [5]. Infelizmente, a epilepsia afeta muitos aspectos da vida dos pacientes além dos múltiplos episódios de convulsões, sendo associada à baixa qualidade de vida, ampliação de problemas comportamentais, maior necessidade de apoio à saúde mental, taxas mais elevadas de desemprego e maior risco de morte súbita e inesperada na epilepsia [1-32]. Os pacientes com SLG têm um alto potencial de lesões causadas por quedas, reflexos de ataques de convulsões tônicas e atônicas, além de crises generalizadas, aumentando o risco de morte súbita [10-32].

O tratamento padrão baseado em anticonvulsivantes convencionais se mostra ineficaz diante da alta resistência da síndrome à terapêutica: valproato em combinação com lamotrigina ou clobazam são um pilar do tratamento, além de outras terapias adjuvantes licenciadas, como topiramato, rufinamida e felbamato [9-32], com refratariedade em 90% dos casos [10-32], o que representa um grande desafio ao desenvolvimento cerebral [12], uma vez que a patologia apresenta resistência robusta à politerapia farmacológica [8], conceito este definido como a persistência de convulsões após uso de duas ou mais medicações anticonvulsivantes adequadamente escolhidas em doses apropriadas por profissionais qualificados [1].

Assim, o prognóstico desta patologia rara é, na maioria dos casos, desfavorável devido ao significativo comprometimento cognitivo ao longo dos anos e às convulsões persistentes e incapacitantes [1], embora o número de terapias disponíveis, incluindo intervenções cirúrgicas, como estimulação do nervo vago [13] e calosotomia [14], bem como terapias dietéticas e farmacológicas, tenha aumentado [3]. Ainda, apesar de terem sido aprovados muitos medicamentos para o tratamento de epilepsias nas últimas décadas [2-32], é desafiadora a intervenção nessa síndrome [16], sendo necessário identificar alternativas para o tratamento e controle das crises convulsivas.

Nesse sentido, ensaios clínicos demonstraram que o canabidiol (CBD) é eficiente contra crises convulsivas desencadeadas pela patologia em questão [12-19]. Vários estudos recentes demonstraram a segurança e a eficácia do canabidiol na redução de convulsões para várias síndromes epiléticas, dentre elas, a SLG [17-19-20]. A terapêutica com o CBD também pode mitigar os déficits cognitivos associados e melhorar a interação social, incluindo a linguagem [18 - 20-30-31].

A monoterapia com CBD demonstrou propriedades anticonvulsivantes em uma variedade de cenários experimentais e modelos de epilepsia resistentes à terapia,

mostrando comportamentos eletroencefalográficos, e efeitos neuroprotetores em protocolos agudos e crônicos de tratamento [16-20-30].

Por isso, é importante avaliar o uso do CBD no tratamento sintomático da SLG, além de avaliar os sintomas associados ao uso deste composto em um contexto de adjuvância ou monoterapia, a fim de que essa terapia seja acessível aos pacientes e a melhoria na qualidade de vida dos indivíduos e dos familiares.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura desenvolvida por meio das etapas: i) definição da questão de investigação; ii) levantamento bibliográfico; iii) definição das informações selecionadas e categorização dos estudos; iv) avaliação do material selecionado; v) interpretação dos resultados; vi) apresentação da revisão e síntese do conhecimento. Com o objetivo de nortear a revisão narrativa, a seguinte pergunta de pesquisa foi formulada: qual o impacto do uso do canabidiol no tratamento sintomático da Síndrome de Lennox - Gastaut e quais os seus efeitos adversos?

As bases de dados consultadas foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores controlados foram extraídos do Descritores em Saúde (DeCS), na língua inglesa e portuguesa, respectivamente, a saber: Lennox-Gastaut Syndrome e Cannabidiol e Síndrome de Lennox-Gastaut e canabidiol. Para desenvolver a estratégia de busca, utilizou-se a combinação com o operador booleano AND: (Lennox-Gastaut Syndrome) AND (Cannabidiol) e (Síndrome de Lennox-Gastaut) AND (Canabidiol).

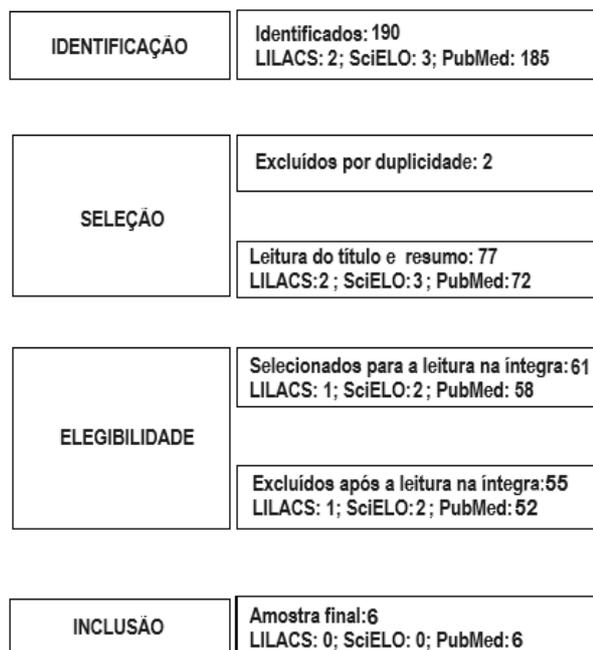
Os critérios de elegibilidade que orientaram a busca foram as produções científicas que discorreram sobre o uso do CBD no tratamento sintomático da síndrome em questão de forma clara, artigos que abordaram o tratamento da SLG com anticonvulsivantes padronizados, artigos que compararam a eficácia do canabidiol com o uso de anticonvulsivantes na síndrome, trabalhos que citaram os efeitos adversos do uso do canabidiol no tratamento desta patologia, seja em monoterapia ou em adjuvância. Ademais, foram selecionados para a construção da discussão da revisão apenas artigos publicados nos últimos cinco anos.

Como critérios de exclusão adotou-se artigos pagos, artigos fora da temática abordada, estudos que não abordem o uso do CBD na redução das crises convulsivas

associadas à patologia, artigos com fontes não confiáveis, artigos em outras línguas que não o português, inglês e espanhol.

A fim de selecionar os estudos que correspondiam aos critérios de inclusão, avaliou-se o título e o resumo de todos os artigos. Os artigos selecionados inicialmente foram então avaliados em texto completo. As variáveis coletadas e analisadas da amostra final foram: a) características gerais: título do artigo; ano de publicação, objetivo geral; b) informações específicas: tipo de estudo, nível de evidência, o impacto do CBD no tratamento das convulsões na SLG, sintomas associados ao uso do CBD, além da associação de doses e efeitos adversos ao uso desse fármaco. O percurso metodológico traçado para o alcance da amostra final, de sete artigos, encontra-se sumarizado na Figura 1.

Figura 1 - Percurso metodológico traçado para o alcance da amostra final, de sete artigos



Fonte: Os autores, 2024.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para a formulação dos resultados e discussão, foram selecionados seis artigos no total, três artigos publicados no ano de 2018, dois artigos publicados em 2019 e

um artigo publicado em 2020. Assim, os seis artigos abordaram o uso do CBD no tratamento da SLG. Dentre eles, quatro abordaram os efeitos adversos do seu uso e, ainda, dois artigos compreenderam revisões sistemáticas. Um artigo compreendeu um estudo duplo-cego controlado por placebo.

Segundo a revisão sistemática realizada por Lattanzi *et al.*, que compreende uma síntese quantitativa abrangente da situação atual de ensaios clínicos randomizados controlados disponíveis sobre o uso do CBD em pacientes com SLG, após a inclusão de dois ensaios envolvendo 396 participantes, pôde-se observar uma redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas durante o tratamento, sendo que 40% destes indivíduos receberam CBD e 19,3% receberam placebo [RR 2,12 (IC95% = 1,48–3,03); $p < 0,001$] [11]. Os ensaios clínicos randomizados fornecem evidências de classe 1 sobre a eficácia do CBD como agente antiepiléptico em síndromes epiléticas específicas [11]. Percebe-se, ainda, que, em alguns estudos, o impacto do CBD na redução das crises convulsivas é duas vezes mais significativo que o uso do placebo [11].

É digno de nota que melhorias estatística e clinicamente significativas na frequência das crises convulsivas foram observadas em pacientes altamente resistentes ao tratamento, que já haviam sido tratados com uma média de seis anticonvulsivantes, e que apresentaram alta frequência de queda do número de convulsões após o uso do CBD como terapia medicamentosa [11].

Porém, não foi possível observar a remissão de crises, nem no grupo placebo nem no grupo CBD [11]. No entanto, os resultados sugeriram uma maior probabilidade de remissão com o tratamento baseado na dose diária de 20 mg/kg quando comparado ao grupo de tratamento com 10 mg/kg [11]. Ainda, compreende-se que o uso do CBD em associação com outro anticonvulsivante, seja na dose de 10 ou 20mg/kg/d, é eficiente no tratamento da SLG, sobretudo, quando comparado com o grupo que recebeu placebo [11].

Ainda segundo Lattanzi *et al.*, a eficácia do CBD pode ser influenciada pela interação farmacocinética com o clobazam, mas não depende exclusivamente desta combinação [11]. Assim, o tratamento complementar com o CBD resultou em reduções clinicamente significativas nas convulsões, independentemente do uso concomitante de clobazam [11].

Já Chen *et al.*, 2019, em um trabalho cujo objetivo era revisar a eficácia, segurança, farmacologia e farmacocinética do CBD puro de origem vegetal (CBD;

Epidiolex) no tratamento da síndrome de Dravet (SD) e da SLG, avaliaram uma série de ensaios nomeada GWPCARE, que foi estabelecida por um estudo prospectivo, multicêntrico e ensaio aberto o qual avaliava o uso do CBD em pacientes de um a 30 anos anos de idade (n = 162) com epilepsias resistentes. Foram incluídos neste estudo pacientes com mais de 17 distúrbios/síndromes convulsivas diferentes, sendo a SLG uma das mais evidentes na amostra (22%). Ainda, cada um dos três ensaios principais foi um ensaio multinacional, duplo-cego, controlado por placebo, com um período de tratamento de 14 semanas (duas semanas de aumento da dose e 12 semanas de manutenção), uma redução gradual de 10 dias (10% a cada dia) e um período de acompanhamento de segurança de quatro semanas. Nesse sentido, o ensaio nomeado GWPCARE4 avaliou a eficácia e a segurança do CBD na dose de 20mg/kg/d dividida em 2 doses (n = 86) em comparação com placebo(n = 85) como terapia complementar em pacientes (idades de 2 a 55 anos) com SLG [22].

Assim, a principal medida de resultado da mudança percentual na frequência mensal de convulsões diminuiu significativamente no grupo CBD (mediana = -43,9% [IQR = -69,6 a -1,9]) em comparação com placebo (mediana = -21,8% [IQR = -45,7 a 1,7]) [22]. A diferença estimada entre os grupos foi de -17,21% (IC 95% = -30,32 a -4,09; P = 0,0135) [22].

Em adição, 44% dos pacientes que fizeram uso do CBD experimentaram uma redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas em comparação com 24% naqueles que receberam placebo (OU= 2,57; IC 95% = 1,33 a 4,97; P = 0,0043) [22]. O número total de eventos adversos relatados para o CBD e os grupos placebo foram 86% e 69%, respectivamente, sendo que os eventos adversos mais comuns incluíram sonolência, diarreia, vômitos, pirexia e diminuição do apetite [22].

Além disso, o uso concomitante de clobazam aumentou o risco de sonolência em ambos os grupos [22]. É válido salientar, ainda, que os eventos adversos graves foram mais prevalentes no grupo do CBD (23%) do que no grupo placebo (5%) [22], como apneia do sono (um paciente) e aumento dos testes da função hepática (quatro pacientes) [22]. Ainda, vale ressaltar que foi observado que o CBD pode elevar os níveis de clobazam, bem como seu metabólito ativo N-desmetilclobazam, o que pode, em parte, explicar o aumento da sonolência [22].

Outros trabalhos avaliaram o uso do CBD por um período maior e com dose média mais elevada. Nesse quadro, a análise interina de Thiele *et al.*, 2019, a qual se baseou na análise de extensão de um corte de dados de novembro de 2016,

considerando uma duração média da terapêutica de 38 semanas com uma dose média de 23 mg/kg/d, observou uma redução na frequência de crises, variando de 48% a 60%, até a 48ª semana de tratamento [27].

O CBD, assim como qualquer outro anticonvulsivante, apresenta potencial de gerar efeitos adversos durante a sua utilização no tratamento da SLG [27]. Ao analisar diversos estudos, entende-se que a elevação das transaminases hepáticas foi um efeito prevalente, havendo um aumento de ALT e/ou AST > 3 vezes o limite superior do normal em 29 dos 136 (21,3%) pacientes que estavam recebendo ácido valpróico concomitantemente [27], assim como corroboram os autores Chen *et al.* (2019) em sua revisão narrativa. Em 34 dos casos, houve a resolução espontânea ou com modificação da dose de CBD e/ou medicação concomitante [27].

Assim, é importante identificar todas as interações medicamentosas referentes ao uso do CBD associado a outros fármacos, para que o impacto na fisiologia hepática seja descrito com detalhes. É preciso também entender se os efeitos adversos também são influenciados pelo uso de outros anticonvulsivantes, como o clobazam. Mais uma vez, Thiele e colaboradores (2019) destacaram que a sonolência foi relatada em 57 dos 188 pacientes (30,3%) que receberam clobazam concomitante ao CBD e 29 dos 178 (16,3%) nos que não receberam clobazam [27]. Logo, entende-se que o fármaco pode ter um impacto significativo na incidência da sonolência nestes pacientes.

Nesse sentido, os efeitos emergentes do tratamento foram relatados em uma parcela de 337/366 pacientes (92,1%), sendo 172/192 (89,6%) naqueles pacientes com dose \leq 20 mg/kg/d e 165/174 (94,8%) em pacientes com dose > 20mg/kg/d [27], reforçando a ideia de que os efeitos adversos ao uso do CBD podem ter relação direta com a dose do medicamento.

Consoante a Wijnen *et al.* 2020, pacientes com SLG no ensaio GWPCARE3, considerando os ensaios clínicos randomizados descritos também pelo pesquisador Chen *et al.* 2019, que receberam 10 mg/kg/dia de CBD sofreram menos quedas físicas e menos convulsões no geral [28]. Em adição, as taxas de eventos adversos individuais relacionados ao tratamento foram maiores nos grupos em que foram administrados CBD na dose de 20 mg/kg do que nos grupos que receberam 10 mg/kg [28].

No estudo de Lattanzi *et al.*, 2018, a análise apresentada fornece uma visão detalhada sobre os resultados de estudos clínicos que investigaram os efeitos do CBD

como tratamento complementar para pacientes com Síndrome de Dravet (SD) e SLG. Inicialmente, destaca-se que a pesquisa identificou 164 registros potenciais, indicando um amplo interesse na investigação dos efeitos terapêuticos do CBD nessas condições [29].

No entanto, apenas quatro ensaios foram incluídos na revisão e meta-análise, sugerindo uma necessidade contínua de mais estudos nesse campo. É importante ressaltar que a qualidade dos estudos incluídos parece ter sido cuidadosamente avaliada, com todos eles sendo classificados como tendo baixo risco de viés em várias áreas, como desempenho, detecção, desgaste e notificação seletiva. Além disso, o cegamento adequado foi garantido pelo uso de placebos correspondentes, garantindo a confiabilidade dos resultados [29].

Os resultados indicam que o tratamento adjuvante com CBD, nas doses de 10 mg e 20 mg/kg/dia, esteve associado a uma redução significativa na frequência de convulsões em comparação com o grupo placebo [29]. Especificamente, observou-se uma diminuição maior na frequência de crises convulsivas tanto para o CBD 10 mg quanto para o CBD 20 mg em relação ao placebo [29].

Um ponto notável é a taxa de resposta ao tratamento, com uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo CBD 20 mg experimentando uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises em comparação com o grupo placebo [29]. Isso sugere que o CBD pode ser uma opção terapêutica promissora para pacientes SLG que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

Em suma, os resultados apresentados sugerem que o CBD, quando usado como tratamento adjuvante, pode ser eficaz na redução da frequência de convulsões em pacientes com a síndrome em questão [29]. No entanto, são necessários mais estudos para entender completamente seu perfil de eficácia e segurança, especialmente em relação às doses ideais e aos subgrupos de pacientes mais beneficiados [29].

No estudo de Devinsky e colaboradores, 2018, 225 pacientes foram submetidos à randomização, dos quais 76 foram designados para o grupo de CBD de 20 mg, 73 para o grupo de CBD de 10 mg e 76 para o grupo de placebo, de modo que todos os pacientes receberam pelo menos uma dose de CBD ou placebo. Um total de 13 pacientes (6%) interromperam o uso do CBD (11 pacientes) ou do placebo (2 pacientes). Em sete dos 11 pacientes que interromperam o CBD, o tratamento foi interrompido devido a eventos adversos. Os pacientes já haviam recebido, em média,

seis medicamentos antiepilépticos anteriormente, mas os medicamentos não haviam diminuído a frequência das convulsões. O medicamento antiepiléptico mais comum foi o clobazam (49% de todos os pacientes). A redução percentual mediana em relação ao valor basal na frequência de crises epiléticas por 28 dias durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de CBD de 20 mg, 37,2% no grupo de canabidiol de 10 mg e 17,2% no grupo de placebo. A diferença mediana estimada na redução entre o grupo de CBD de 20 mg e o grupo de placebo foi de 21,6 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% [IC], 6,7 a 34,8; P=0,005). [30]

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise dos resultados e a formulação da discussão, é possível entender que o CBD é eficiente no tratamento da Síndrome de Lennox-Gastaut, seja em monoterapia ou em associação com outros medicamentos anticonvulsivantes, na redução de crises convulsivas e melhora na qualidade de vida dos pacientes e dos familiares. Por meio da avaliação dos estudos, observa-se que a dose de 20mg/kg/d apresenta maior potencial terapêutico do que a dose de 10mg/kg/d e, conseqüentemente, maior impacto terapêutico que o uso do placebo.

Porém, maiores concentrações de medicamentos acarretam maiores efeitos adversos, como sonolência, diarreia e aumento das transaminases hepáticas, ambos autolimitados após a redução ou finalização do tratamento. No entanto, há poucas evidências sobre as interações do CBD com outras medicações anticonvulsivantes, sobretudo a longo prazo na saúde do paciente. Logo, é mister novas pesquisas em prol de detalhar a fisiopatologia, doses, efeitos adversos acerca do uso do canabidiol em pacientes em a patologia abordada.

O acesso a essa forma terapêutica, infelizmente, ainda é um grande desafio no Brasil, porém, espera-se que o crescente número de trabalhos sobre o assunto instigue e corrobore a abertura de caminhos terapêuticos, antes, não explorados e ainda estigmatizados.

REFERÊNCIAS

- 1- Gonzalez-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Seminars in Neurology* [Internet]. 2020 Apr 1;40(2):257–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185791/>
- 2- 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 Mar;35(3):265–81.
- 3- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1791–804.
- 4- Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Frontiers in Neurology*. 2020 Oct 19;11.
- 5- Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2018 Nov 6;61(1):13–8.
- 6- Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020 Sep 12;
- 7-Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*. 2017 Nov 9;39(3):403–14.
- 8-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* [Internet]. 2019 Feb 11;60(3):419–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14670>
- 9-Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs* [Internet]. 2021;35(1):61–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873005/?mscikid=3bc1b8c8b50011ec9026a4c609251f3e>
- 10-Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, et al. *Epilepsia*. 2021 Abr 2; 62(5):1130–40.
- 11-Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Aug 21;32(10):905–16.
- 12-Pietrafusa N, Ferretti A, Trivisano M, de Palma L, Calabrese C, Carfi Pavia G, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Paediatric drugs* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 18];10.1007/s40272-01900341-x. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179531>
- 13-Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *PharmacoEconomics*. 2020 Jul 26;38(11):1237–45.

- 14-Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. *Revue Neurologique*. 2020 Jun;176(6):444–7.
- 15-Dale T, Downs J, Olson H, Bergin AM, Smith S, Leonard H. Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Research*. 2019 Mar;151:31–9.
- 16-Lattanzi S, Trinkka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020 May 26;61(6):1090–8.
- 17-Strickland JC, Jackson H, Schlienz NJ, Salpekar JA, Martin EL, Munson J, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2021 Sep;122:108205.
- 18-Alalawi A, Dodu JC, Woolley-Roberts M, Brodie J, Di Marzo V, Soderstrom K. Cannabidiol improves vocal learning-dependent recovery from, and reduces magnitude of deficits following, damage to a cortical-like brain region in a songbird pre-clinical animal model. *Neuropharmacology*. 2019 Nov;158:107716.
- 19- Franco V, Bialer M, Perucca E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacology*. 2021 Mar;185:108442.
- 20- Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018 Sep 8;18(11).
- 21- Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Oct 21];143(2):154–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821324/>
- 22- Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2020 Jan 29];53(6):603–11. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1060028018822124>
- 23- 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 Apr 2;62(5):1130–40.
- 24- Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. *Revue Neurologique*. 2020 Jun;176(6):444–7.
- 25- Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure* [Internet]. 2018 Dec 1;63:17–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391662/>
- 26-Gonzalez-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Seminars in Neurology* [Internet]. 2020 Apr 1;40(2):257–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185791/>

- 27- 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* [Internet]. 2019 Feb 11;60(3):419–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14670>
- 28- Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, Witlox W, Westwood M, Fayter D, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox–Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*. 2020 Jun 9;38(10):1043–53.
- 29- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1791–804.
- 30- 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. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 17;378(20):1888–97.
- 31- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018;391(10125):1085–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395273>
- 32- Crumrine PK. Lennox-Gastaut Syndrome. *Journal of Child Neurology*. 2002 Jan;17(1_suppl):S70–5.
- 33- Nunes ML, Geib LTC, Apego G. Incidence of epilepsy and seizure disorders in childhood and association with social determinants: a birth cohort study. *Jornal de Pediatria*. 2011 Jan 11;0(0).
- 34- Mastrangelo M. Lennox–Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017 Mar 27;48(03):143–51.