Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG

Leonardo Noronha Queiroz Santos

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO COMPLEMENTAR DA EPILEPSIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

UBERABA - MG

2025

Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG

Leonardo Noronha Queiroz Santos

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO COMPLEMENTAR DA EPILEPSIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Medicina Translacional da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientadora: Prof. Drª. Ana Paula Espíndula
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Alexandre Dezena

UBERABA - MG
2025

Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG

Leonardo Noronha Queiroz Santos

USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO COMPLEMENTAR DA EPILEPSIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

30 de junho de 2025

Banca Examinadora:

Prof. Drª. Ana Paula Espíndula
Orientadora - UFTM

Prof. Drª Mariane Fernandes Ribeiro
Membro Titular - FPM

Prof. Dr. Luís Fernando Santana
Membro Titular - IFTM

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

S236u

Santos, Leonardo Noronha Queiroz
Uso do canabidiol para o tratamento complementar da epilepsia em crianças e de adolescentes: uma revisão sistemática com metanálise / Leonardo Noronha Queiroz Santos. – 2025.
99 f.: il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2025
Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Espíndula
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Alexandre Dezena

1. Epilepsia. 2. Criança. 3. Canabidiol. 4. Cannabis. I. Espíndula, Ana Paula. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.853

Cicera Daniele da Silva - Bibliotecária - CRB-6/3012

Dedico este trabalho primeiramente a Deus,
pois ele abençoou os meus passos,
em todos os momentos sem deixar que desistisse
dessa conquista, e aos meus pais pelo
inesgotável amor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por conceder-me fé, persistência e estratégias na superação das dificuldades que foram aparecendo ao longo da vida e superadas para chegar em todas as conquistas na minha vida e fizeram chegar a esse momento.

Agradeço em especial aos meus pais, Gislane Noronha de Queiroz Santos e José Adão dos Santos, que apoiaram meus passos desde minha infância, por lutarem pela minha educação e por terem confiado que seria capaz. A minha irmã Fabiana Noronha Queiroz Santos Dezena que deu apoio incondicional.

A minha orientadora, Professora Ana Paula Espíndula, por acreditar no meu potencial e por acreditar em mim e pela valiosa orientação, zelo durante toda a construção deste trabalho e participar da minha formação profissional.

Ao coorientador Roberto Alexandre Dezena por ter feito parte dessa caminhada mesmo nas adversidades, sempre apoiando e ajudando no que precisei sem desistir em nenhum momento.

Ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), como à UFTM, que fazem parte do programa pela paciência e excelência de ensino por meio de práticas educativas e do conhecimento, contribuíram a construir este trabalho para a comunidade científica e a sociedade mais acessível.

Todos aqueles que participaram direta ou indiretamente de toda vida acadêmica desde a pré-escola até os dias atuais e que contribuíram de alguma forma e faz parte dessa conquista.

RESUMO

A epilepsia é uma doença neurológica que afeta cerca de 1 a 2% de pacientes pediátricos e adolescentes. Pode-se apresentar por meio de distúrbios genéticos ou por lesões como traumatismo ou acidente vascular cerebral (AVC), o que pode levar as crianças a terem prejuízos nas funções motora, cognitiva, comportamental e na qualidade de vida. A conduta de tratamento das crises é primordial para otimizar a qualidade de vida dessas crianças e minimizar os danos a longo prazo. Essa revisão sistemática (RS) teve como objetivo verificar a eficácia e segurança do uso do Canabidiol (CBD), compreender melhores efeitos do uso terapêutico e acompanhar a melhora de sinais e sintomas em pacientes pediátricos acometidos por crises epilépticas. O estudo seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting itens for Systematic Reviews and Metanalyses). A busca foi feita nas bases de dados científicas Pubmed, Cochrane Library, Embase, Lilacs, Scopus e na literatura cinzenta Google Scholar, sem restrição de idioma ou data. Foram incluídos estudos feitos em crianças com idade entre 0 a 18 anos que respondessem a pergunta principal dessa RS. As diretrizes baseadas em protocolos recomendam a administração do CBD em casos graves, onde a terapêutica convencional não tem resultados satisfatórios, com muitos efeitos adversos, o que prejudica o desenvolvimento da criança. O uso de cannabis medicinal enriquecido com CBD, como alternativa aos medicamentos anticrise, parecem ser seguros e eficazes para reduzir a frequência e a duração das crises epilépticas. A exposição ao CBD variou a posologia de 5-25 mg/kg/dia e o por um longo período encontrou resultados satisfatórios em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e síndrome de Dravet (SD). O CBD se apresenta como uma importante alternativa ao tratamento convencional, em termos de eficácia e tolerância nas epilepsias refratárias com início imediato e em outras epilepsias no futuro.

Palavras - chave: Canabidiol; Cannabis; Criança; Epilepsia.

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disease that affects around 1 to 2% of pediatric patients. It can be caused by genetic diseases or by injuries such as trauma or strokes, which can lead to children suffering impaired motor, cognitive and behavioral functions and quality of life. The treatment of seizures is essential to optimize the quality of life of these children and minimize long-term damage. This systematic review (SR) aimed to verify the efficacy and safety of the use of cannabidiol (CBD), understand the best effects of therapeutic use and monitor the improvement of signs and symptoms in pediatric patients affected by epileptic seizures. The study followed the guidelines of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses) checklist. The search was carried out in the scientific databases Pubmed, Cochrane Library, Embase, Lilacs, Scopus and the gray literature Google Scholar, with no language or date restrictions. Studies on children aged between 0 and 12 years that answered the main question of this SR were included. Protocol-based guidelines recommend the administration of CBD in severe cases, where conventional therapy does not show satisfactory results, with many adverse effects, which impairs the child's development. The use of CBD-enriched medical cannabis as an alternative to anti-seizure medication appears to be safe and effective in reducing the frequency and duration of epileptic seizures. Exposure to CBD ranged in dosage from 5-25 mg/kg/day and long-term follow-up found satisfactory results in patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) and Dravet syndrome (DS). CBD is an important alternative to conventional treatment in terms of efficacy and tolerance in refractory epilepsies of immediate onset and in other epilepsies in the future.

Keywords: Cannabidiol; Cannabis; Child; Epilepsy.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Ilustração do modelo de transmissão sináptica mediada pelo sistema endocanabinoide 18
FIGURA 2 - Etapas do processo de seleção dos estudos 35
FIGURA 3a e b - Gráfico e resumo do risco de viés 47
FIGURA 4 - Metanálise dos estudos coorte 48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Etapas das revisões sistemáticas, segundo Cochrane e CRD 27
TABELA 2 - Bases de dados utilizadas segundo suas características.....28
TABELA 3 - Definição dos componentes da estrutura PECO deste estudo 30
TABELA 4 - Estrutura da estratégia de busca segundo descritores.....29
TABELA 5 - Características dos estudos incluídos 36
TABELA 6 – Análise a certeza da evidência dos estudos coorte.....50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG 2- Araquidonoilglicerol

7-OH-CBD - Metabólito ativo de canabidiol

AEA - Anandamida

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

AUC0 - 6 - Área sob a curva concentração-tempo

AVC - Acidente vascular cerebral

C - Comparador

C0 - Concentração mínima

CB - Canabinoides

CB1 - Receptor canabinoide 1

CB2 - Receptor canabinoide 2

CBD - Canabidiol

CBN - Canabinol

CE - Crises epilépticas

CF - Crises focais

cm - Centímetros

Cmax - Concentração plasmática máxima

COCHRANE LIBRARY - Cochrane Database of Systematic Reviews

CSWSS - Picos e ondas contínuos durante o sono lento

D - Desfecho

DAEs - Medicamentos antiepilépticos

DesCH - Descritores em Ciências da Saúde

Doose - Síndrome epileptica mioclônica atônica

DP - Desvio padrão

E - Exposição

EAP - Acesso expandido do tratamento

ECS - Sistema endocanabinoide

EEG - Eletroencefalografia

EMAtS - Crises mioclônico-atônicas

EMBASE - Excerpta Médica data BASE

ENT-1 - Transportador de nucleosídeos 1

EUA - Estados Unidos da América

F - Sexo feminino

FAAH - Amida hidrolase de ácido graxo

Gama-GT (GGT) - Gama glutamil transferase

GPCR - Receptores de membrana-ligados-a-proteína G

GRADE - Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group

H - Hora

Hz - Hertz

IESS - Malformações graves do desenvolvimento cortical

JBI - Joanna Briggs Institute Critical

KG - Quilograma

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

M - Sexo masculino

MAE - Epilepsia mioclônico-atônica

Máx - Máximo

MeSH - Medical Subject Headings Section

Mín - Minuto

mg - Miligrama

MGL - Monoacilglicerol Lipase

ml - Mililitros

NAV1.1 - Canal de sódio tipo 1 dependente de voltagem

ng - Nanograma

NGT - Sonda nasogástrica

P- População

PRISMA - Preferred Reporting itens for Systematic Reviews and Metanalyses

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

PUBMED - National Library of Medicine

Rayyan - Aplicativo desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute para auxiliar autores de revisões sistemáticas

RevMan - Biblioteca das revisões sistemática

RS - Revisão sistemática

SCN1A - Canal de sódio α-1

SCOPUS - Comprehensive, multidisciplinary, trusted abstract and citation database

SD - Síndrome de Dravet

SLG - Síndrome de Lennox Gastaut

SNC - Sistema nervoso central

SNP - Sistema nervoso periférico

THC - D^9-Tetrahidrocanabinol

Tmáx - Tempo máximo

TRPV1 - Receptor Vanilóide de Potencial Transitório do Tipo 1

UDP - Glucuronosiltransferase

WS - Síndrome de West

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 16
1.1 Sistema endocanabinoide 16
1.2 Tipos de epilepsia 18
1.3 Tipos de crises epilépticas 19
1.4 Síndrome de Dravet 20
1.5 Síndrome Lennox-Gastaut (SLG) 20
1.6 Síndrome da Esclerose Tuberosa (TSC) 21
2 JUSTIFICATIVA 22
3 HIPÓTESE 23
4 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA/SOCIAL 24
5 OBJETIVOS 25
5.1 Objetivos gerais 25
5.2 Objetivos específicos 25
6 METODOLOGIA 26
6.1 Desenho do estudo 26
6.2 Registro do projeto (PROTOCOLO) 28
6.3 Estratégia de busca 28
6.4 Critérios de inclusão 31
6.5 Critérios de exclusão 31
6.6 Seleção dos artigos 32
6.7 Extração dos dados 32
6.8 Análise dos dados 32
7 RESULTADOS 34
7.1 Características dos estudos 36
7.1.1 Brstilo *et al.*, (2023) Argentina 43
7.1.2 Caraballo *et al.*, (2023) Argentina 43
7.1.3 Caraballo *et al.*, (2024) EUA 44
7.1.4 Chung *et al.*, (2020) Coreia do Sul 44
7.1.5 Guido *et al.*, (2020) Argentina 45
7.1.6 Szaflarski *et al.*, (2018) EUA 45
7.1.7 Valenzuela *et al.*, (2024) Argentina 46
7.2 Análise do risco de viés 47
7.3 Metanálise 48

7.4 Análise da certeza da evidência (GRADE).....50
8 DISCUSSÃO 51
9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO 56
10 CONCLUSÃO.....57
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....58
REFERÊNCIAS..... 59
APÊNDICE A - Registro da revisão sistemática na PROSPERO.....66
APÊNDICE B - Quadro com as estratégias de busca para cada Base de dados, 2024.....67
APÊNDICE C - Artigos excluídos com a razão da exclusão.....70
APÊNDICE D - Questionário Joanna Briggs Institute estudos casos coorte.....73
ARTIGO.....80
SUBMISSÃO DO ARTIGO.....102

1 INTRODUÇÃO

As crises epilépticas (CE) são decorrentes de uma disfunção fisiológica temporária do cérebro provocadas por uma descarga hipersincrônica anormal e autolimitada de neurônios corticais que podem levar ao acometimento da função cerebral com prejuízos motores, sensitivos, viscerais e comportamentais, acompanhadas ou não por déficit de consciência (Rowland *et al*., 2023). A maior prevalência dessas crises está na faixa etária pediátrica e ocorrem em aproximadamente 10% das crianças (Jonhston *et al*., 2025). A avaliação diagnóstica da epilepsia possui uma tríade de objetivos: determinar se o paciente tem epilepsia, classificar o tipo de epilepsia e identificar a síndrome epiléptica, se possível; e definir a causa subjacente específica (Rowland *et al*., 2024).

As crises epilépticas parciais, conhecidas também como crises focais, manifestam-se através de convulsões que envolvem uma área específica do cérebro. Elas ocorrem devido a uma descarga anormal de sinais elétricos. Os sintomas podem incluir comportamentos alterados, como movimentos repetitivos, alucinações e perda do senso de realidade. A epilepsia generalizada caracteriza-se pela manifestação de convulsões que afetam simultaneamente ambos os hemisférios cerebrais ou grupos de células em cada lado do cérebro. Embora se iniciem em uma região específica, as convulsões generalizadas tendem a se espalhar de maneira mais difusa (Robert *et al*., 2023).

As displasias corticais são malformações do neocórtex resultantes de alteração nos processos de proliferação, migração e diferenciação, que ocorrem desde a quarta semana de vida embrionária até após o nascimento, sendo responsável por 15% a 20% das epilepsias de difícil controle (Kuzniecky *et al*., 2023). A avaliação diagnóstica de um recém-nascido deve incluir história pré-natal e perinatal completas, exame físico e neurológico detalhados e com procedimentos de neuroimagem. Dada a presença frequente de lesões cerebrais é necessário a utilização da ultrassonografia de fontanela (Plouin *et al*., 2022).

1.1 Sistema endocanabinoide

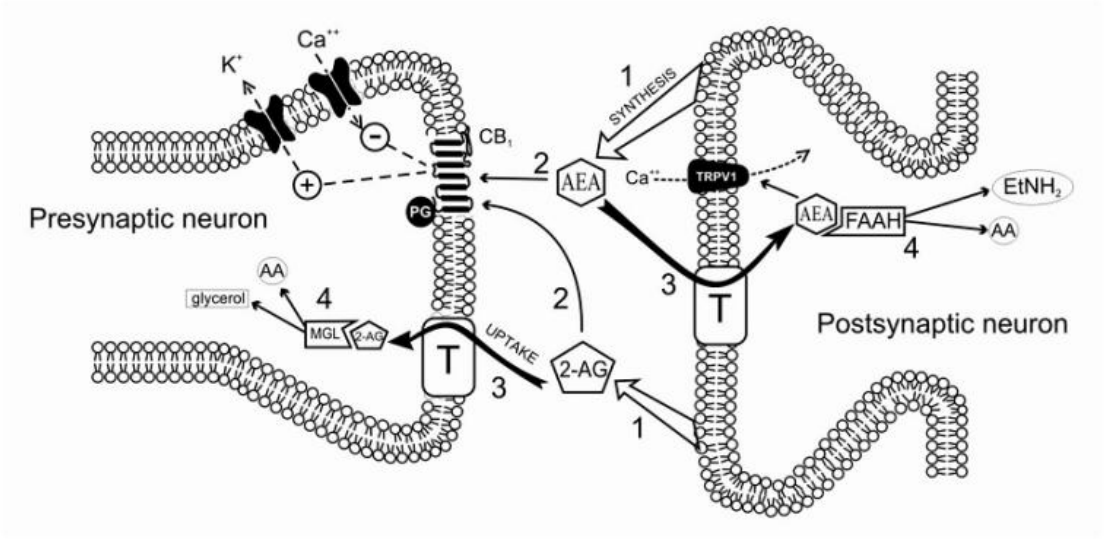
O sistema endocanabinoide (ECS) localizado no cérebro tem vários alvos de fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC). Em meados da década de 90 foi descrito os receptores primários de canabinoides (CB) (Justinová, Yasar e Redhi, 2003). Esse sistema está relacionado a plasticidade sináptica e na resposta a danos endógenos. Na última década, houve um aumento na utilização de extratos de canabidiol (CBD) na

medicina, devido sua aplicação clínica não psicoativa na maioria dos fitocanabinoides, exceto o tetrahidrocanabinol (THC) (Zou *et al*., 2018).

Por meio do princípio ativo da *cannabis sativa* o D^9-Tetrahidrocanabinol (THC) foi identificado sítios de ligação do THC em cérebros de ratos posteriormente definidos receptores canabinoides (CB) (Matsuda *et al*., 1990). No qual, o receptor CB1 é o mais abundante receptor GPCR (receptores de membrana-ligados-a-proteína G) no cérebro. As áreas do sistema nervoso com máxima densidade de receptores CB1 são o córtex frontal (raciocínio, abstração e planejamento), os núcleos da base (motricidade) e o cerebelo (coordenação e equilíbrio). O sistema límbico, responsável pela elaboração e expressão dos fenômenos emocionais, é rico em receptores CB1, principalmente no hipotálamo (coordenação das manifestações emocionais), hipocampo (memória emocional e inibição da agressividade) e giro do cíngulo (controle dos impulsos) (Di Marzo *et al*., 2004). O CB1 é pertencente à superfamília dos receptores de membrana ligados a proteína G (GPCR; *G-Protein-Coupled-Receptor*). A ligação do canabinoide a esse receptor inibe a adenilato-ciclase e por consequência o fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases. O CB1 é expresso predominantemente nos neurônios pré-sinápticos, mas também se encontra presente no sistema nervoso periférico (SNP) (Di Marzo *et al*., 2005).

Dois receptores canabinoides foram encontrados na sinapse entre neurônios N-aracdonoil etanolamina (Anandamida) e 2-aracdonoil glicerol (2-AG). As enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalonamina-seletiva e lipase sn-1-diacilglicerol-seletiva hidrolisam a Anandamida e a 2-AG, respectivamente e catalisam sua degradação do sistema endocanabinoide (Cota *et al*., 2003). A ativação desses receptores, tipicamente, bloqueia a adenilato-ciclase com o fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases. Os agonistas dos receptores canabinoides, a anandamida e a 2-AG não estão confinadas no SNC, mas agem como mediadores localizados em muitos tecidos, produzidos por demanda após alterações agudas ou crônicas da homeostase celular (Di Marzo *et al*., 2005) (Figura 1).

Figura 1: Ilustração do modelo de transmissão sináptica mediada pelo sistema endocanabinoide.



Fonte: Saito *et al*., 2010, adaptado pelo autor, 2024.
Nota: AEA: Anandamida. 2- AG: 2 Araquidonilglicerol. FAAH: Ácido Graxo Aminohidrolase. MGL: Monoacilglicerol Lipase. TRPV1: Receptor Vanilóide de Potencial Transitório do Tipo 1. CB1-CB2: Receptores canabinóides tipo1 e tipo 2.

O estímulo começa no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à despolarização e ao influxo de íons cálcio, os quais estimulam diversas fosfolipases, o que inicia a síntese dos endocanabinoides que são liberados na fenda sináptica e se difundem livremente para estimular os receptores CB1. Nos terminais pré-sinápticos neuronais como mediadores locais de forma parácrina e autócrina, captados por células neuronais por meio de transportadores e metabolizados rapidamente. Eles são hidrolizados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalonamina-seletiva (FAAH) e lipase sn-1-diacilglecerol seletiva e são sintetizados e liberados no neurônio. Essa disponibilidade é regulada por captação-degradação (Christie *et al*., 2001).

1.2 Tipos de epilepsia

A epilepsia é dividida em quatro categorias de acordo com a etiologia: idiopática, sintomática, provocada e criptogênica. Epilepsia idiopática é definida como uma epilepsia de origem genética, onde o gene não possui anormalidade neuroanatômica ou neuropatológica grave e ela é mais frequente nas convulsões neonatais familiares benignas, epilepsia noturna autossômica dominante do lobo frontal, epilepsia

generalizada com convulsões febris, epilepsia mioclônica grave da infância. Epilepsia sintomática consiste em causa adquirida ou genética, associada a anomalias anatômicas ou patológicas e/ou características clínicas, indicativas de doença ou condição subjacente, com predomínio nas síndromes de West (WS) e de Lennox-Gastaut (SLG). Epilepsia provocada por meio de um fator sistêmico ou ambiental específico é a causa predominante das crises e na qual não há alterações neuroanatômicas ou neuropatológicas causais com uma base genética ou adquirida, mas em muitas delas nenhuma causa inerente pode ser identificada. A epilepsia criptogênica é definida como uma epilepsia de natureza sintomática, na qual a causa não foi identificada, sendo ela representante de pelo menos 40% dos casos de epilepsia com início na idade adulta (Beghi *et al*., 2023).

1.3 Tipos de crises epilépticas

No período neonatal, diferentemente das fases posteriores da infância, há predomínio das crises parciais sobre as generalizadas. Isso é relacionado a fatores de imaturidade cerebral, mielinização incompleta, arborização dendrítica peculiar, organização completa das estruturas límbicas e das conexões com o diencéfalo e tronco cerebral e incompleta com o córtex cerebral, imaturidade dos sistemas neuroquímicos e predomínio da atividade sináptica inibitória sobre a excitatória.

Na clínica, segundo Volpe *et al* (2021), é identificado quatro tipos de crises neonatais clônicas focais, multifocais, mioclônicas e crises tônicas. As clônicas focais é um episódio transitório de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal anormal no cérebro, originada em redes limitadas a um hemisfério que afetam um ou mais segmentos corporais e é caracterizada por movimentos oculares anormais, mastigatórios, bucolinguais, de pedalagem ou mudança da frequência respiratória como hipoventilação, hiperventilação e episódios paroxísticos de apneia. As multifocais são caracterizadas no foco epileptogênico com restrição de uma determinada região cerebral (unifocal) ou mais (multifocal) que envolvem contrações e/ou abalos de membros superiores, inferiores e face, com aparecimento de atividade rápida segmentar de caráter migratório, e não obedece a qualquer padrão fixo de topografia. As mioclônias são contrações rápidas e repentinas de um ou mais músculos, que podem ser rítmicas ou não, podem causar distúrbios e manifestam-se como contração breve, única ou múltipla. A presença das crises é rara no período neonatal, sugere encefalopatia de origem metabólica. E, por fim, as crises tônicas é um tipo de espasmo epiléptico que provoca rigidez muscular, podem

afetar os músculos dos braços, pernas e costas com perda completa de tônus muscular e consciência. Essa crise está relacionada principalmente durante o sono.

Geralmente as crises tônicas expressam grave comprometimento cerebral, são mais frequentes em prematuros e sugerem a presença de hemorragia intracraniana. São, entretanto, raras no recém-nascido e sugerem lesão cerebral localizada (Volpe *et al*., 2023). Existem três tipos de síndrome que desencadeiam com frequência as crises epilépticas em pacientes pediátricos: a Síndrome de Dravet (SD), a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e a da Esclerose Tuberosa (TSC).

1.4 Síndrome de Dravet

A síndrome de Dravet (SD) é uma doença genética rara, progressiva e incapacitante conhecida como "epilepsia mioclônica grave da infância" que leva a deterioração cognitiva e motora. É caracterizada por múltiplos tipos de crises convulsivas prolongadas, alterações na linguagem, desordens na coordenação motora, dificuldade em aprendizagem, qualidade do sono alterada e distúrbio do ritmo circadiano. Está relacionada a mutação do gene SCN1A, o qual é responsável por codificar a subunidade α-1 do canal de sódio dependente de voltagem tipo 1 (NAV1.1). Quando ocorre o mecanismo nonsense, substituição de um resíduo de aminoácido por um códon de terminação, deleções, inserções, ou deslocamento de quadro de leitura, pode ocorrer alteração de informação e com isso uma disfunção na proteína NAV1.1, a qual está localizada no cortéx cerebral, entre interneurônios inibitórios do neocortéx do hipocampo e células de Purkinje. A inibição dessas áreas desencadeia um desequilíbrio entre excitação e inibição e estão relacionados com os quadros de crises convulsivas (Knupp *et al*., 2018).

1.5 Síndrome Lennox-Gastaut (SLG)

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica da infância, na qual é observado o comprometimento cognitivo e motor grave, com a presença da tríade de sintomas: déficit intelectual progressivo, múltiplas e variadas crises tônicas com controle difícil e anormalidades no eletroencefalograma (EEG) (Morit *et al*., 2013). As convulsões que predominam nessa síndrome são a tônico-axial, atônicas e de ausência, e principalmente, as tônicas durante o sono. A alteração mais comum no EEG, é o padrão de complexos espícula-onda lenta (1 a 2 Hz) (Dalic *et al*., 2022). As crises variam do primeiro ao oitavo ano de vida, com a maior prevalência no terceiro ao quinto

ano no sexo masculino, e é responsável por 4% das epilepsias diagnosticadas nas crianças (Herrera *et al*., 2018).

Atualmente, a fisiologia dessa síndrome não é bem estabelecida, um terço dos pacientes apresentam componentes idiopáticos e mutações nos genes FOXG1, CHD2, SCN1A e DNM1. Pacientes que apresentam o quadro da SLG tem alterações cerebrais no período pré-natal e pós-natal (hipóxia, isquemia, mal formações corticais, infecção de sistema nervoso central (SNC) e mais raramente desordens metabólicas) e possuem uma causa estrutural adjacente, que é chamado de componente "sintomático" (Verroti *et al*., 2018).

O diagnóstico da SLG depende da fase que está sendo acometido na criança. O início das crises, a duração e frequência são critérios do exame de EEG, quanto a presença de crises tônicas acompanhadas de traçado típico de ponta-onda lenta interictal. A maioria dos casos tem como sinais a presença de lesão cerebral associado à doença, alta frequência de crises tônicas, surgimento antes dos três anos de idade, persistência de traçado de base lenta ao EEG. A presença de disfagia nas fases iniciais da doença pode levar a dificuldade de alimentação e de ingesta de remédios, o que piora mais o quadro (Cross *et al*., 2017).

1.6 Síndrome da Esclerose Tuberosa (TSC)

A síndrome da Esclerose Tuberosa (TSC) é uma doença genética autossômica dominante associada a altas taxas de lesão, está relacionada a convulsão e comprometimento cognitivo e é responsável por 4% de todas as epilepsias infantis (Gomez *et al*., 1991). As manifestações clínicas distintas incluem convulsões e lesões hamartomatosas envolvendo o SNC e os critérios diagnósticos da TSC abrangem um diagnóstico genético baseado em uma alteração patogênica em *TSC1/TSC2* (Chou *et al*., 1989). Os tumores se desenvolvem como resultado da inativação de ambos os alelos dos genes *TSC1* ou *TSC2*, que atuam como supressores de tumor, geralmente por meio de uma alteração de perda de função, a maioria das quais são mutações truncadas sem sentido, de inserção ou de deleção (Short *et al*., 1995). A extensão da manifestação varia muito entre os indivíduos, o que significa que o quadro clínico é extremamente variável e muitas vezes oligossintomático. A incidência de TSC é estimada em aproximadamente 6.000 nascimentos e a prevalência global é de cerca de 1,5 milhões de pacientes (Budde *et al*., 2020).

Assim, essa revisão sistemática (RS) teve como objetivo responder qual a prevalência de melhora no tratamento da epilepsia em crianças que fizeram o uso do CBD.

2 JUSTIFICATIVA

A epilepsia caracteriza-se por uma disfunção temporária e reversível da atividade cerebral, sendo os tratamentos convencionais frequentemente associados a resultados variados, especialmente em pacientes pediátricos, o que pode impactar negativamente sua qualidade de vida. Como alternativa, o CBD tem emergido como uma abordagem terapêutica promissora, embora ainda esteja em estágio inicial de investigação científica. Este estudo justifica-se pela necessidade de uma RS que avalie as evidências disponíveis na literatura sobre o uso do CBD no tratamento da epilepsia em crianças. E assim compreender sua eficácia e segurança em comparação com placebo ou terapias convencionais, identificar doses e posologias ideais, descrever os potenciais efeitos adversos associados ao uso do CBD e determinar as faixas etárias mais beneficiadas. Assim, espera-se contribuir com a ampliação do conhecimento científico, suporte clínico e impacto social dessa terapia emergente.

3 HIPÓTESE

A RS da literatura, por ser um trabalho secundário, não requer a formulação de uma hipótese. No entanto, apresenta uma questão de pesquisa baseada nas hipóteses levantadas em estudos primários (Delgado-Rodríguez; Sillero-Arenas, 2018).

4 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA/SOCIAL

Este estudo possui relevância científica e social, considerando que as crises epilépticas têm se tornado cada vez mais frequentes, e os medicamentos atualmente disponíveis podem causar efeitos colaterais significativos, especialmente em pacientes pediátricos, comprometendo sua qualidade de vida. Nesse contexto, o uso medicinal da cannabis surge como uma alternativa promissora, já legalizada em diversos países. No entanto, sua prescrição ainda enfrenta resistência por parte de alguns profissionais de saúde devido à escassez de estudos robustos sobre suas propriedades terapêuticas. Dessa forma, torna-se essencial gerar e consolidar evidências científicas que fundamentem o uso seguro e eficaz do CBD na prática clínica, promovendo benefícios tanto para a comunidade científica quanto para a sociedade em geral.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivos gerais

Realizar uma RS reproduzível e transparente sobre o uso do CBD para o tratamento de crianças e adolescentes que apresentam crises de epilepsia nos casos moderado a grave.

5.2 Objetivos específicos

1- Verificar a eficácia e segurança do uso do CBD nos pacientes acometidos pela epilepsia, fornecendo evidências sobre o uso medicinal do CBD para conduzir o melhor tratamento.

2- Compreender os efeitos terapêuticos do CBD nas crises epilépticas.

3- Identificar a melhora de sinais e sintomas em pacientes pediátricos e adolescentes acometidos por crises epilépticas.

4- Monitorar os eventos adversos.

6 METODOLOGIA

6.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma RS da literatura para verificar o uso alternativo do CBD em pacientes pediátricos, que sofrem de epilepsia com sintomas graves. O estudo consiste em identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes sobre o tema em toda a literatura (Galvão *et al*., 2014).

O trabalho foi baseado nas recomendações do "Center for Reviews Dissemination" (CRD) e da "Cochrane Collaboration" (Higgins *et al*., 2005), visto que há uma complementariedade entre eles. As etapas estão resumidas na tabela 1.

TABELA 1: Etapas das revisões sistemáticas, segundo Cochrane e CRD.

Etapas	Cochrane Handbook	Centre for Reviews Dissemination
1ª	Formulação do problema	Preparação de uma proposta de revisão sistemática
2ª	Localização e seleção das publicações	Desenvolvimento de um protocolo
3ª	Avaliação da qualidade das publicações	Identificação das publicações
4ª	Coleta de dados	Seleção das publicações
5ª	Análise e apresentação dos resultados	Avaliação da qualidade das publicações
6ª	Interpretação dos resultados	Extração dos dados das publicações
7ª	Aperfeiçoamento e atualização	Síntese dos dados
8ª	----------	Publicação e recomendações
9ª	----------	Transposição das evidências para a prática

Fonte: Elaborado pelo autor e adaptado de Meerpohl *et al.*, 2012.

Dos estudos selecionados na presente RS, foram realizadas a extração dos dados e a análise do risco de viés, para responder à pergunta: "Qual a prevalência da melhora dos sinais e sintomas em crianças tratadas com CBD?".

6.2 Registro do projeto (protocolo)

Para assegurar a transparência, reprodutibilidade e evitar o risco de viés de publicação e a duplicidade de revisões, essa revisão foi registrada em uma base de dados com acesso público de protocolos de RS - PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) (Prospero, 2011) com o número de registro CRD42023483703 no Apêndice A.

6.3 Estratégia de busca

Para o levantamento bibliográfico do uso alternativo do CBD foram utilizadas bases especificas na área da saúde: PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS e WEB OF SCIENCE (Tabela 2). Além disso, foi realizada uma procura na literatura cinzenta *Google Scholar*, uma verificação na lista de referências de cada estudo incluído, como também a consulta de especialistas na temática. A remoção dos artigos duplicados foi realizada por meio do gerenciador de referências EndNote Web.

TABELA 2: Bases de dados utilizadas segundo suas características.

Bases de dados e endereço eletrônico	País de origem	Área de Abrangência	Tipo de publicação	Intervalo da base	Período de análise
PUBMED http://www.ncbi.nlm.nih.gov	Estados Unidos da América (EUA)	Medicina, enfermagem, odontologia, medicina veterinária, ciências da saúde e ciências pré-clínicas	Artigos	Mais de 16 milhões de registros	1950 a 08/2024 (75 anos)
EMBASE http://www.embase.com	Holanda (Países Baixos)	Literatura biomédica e farmacológica	Artigos, anais de congressos, editoriais, cartas, revisões e pesquisas	Mais de 17 milhões de registros	1974 a 08/2024 (51 anos)

LILACS https://lilacs.bvsalud.org/	América Latina e Caribe	Medicina	Estudos Clínicos, Síntese, Revisões, Guias, Relatórios Técnicos, Publicações Governamentais, Teses e dissertações	Mais de 1 milhão de registros	1986 a 08/2024 (39 anos)
SCOPUS http://www.scopus.com	Estados Unidos da América (EUA)	Literatura em ciências da saúde, humanas, físicas e sociais	Artigos, anais de congressos, séries de livros e publicações de patentes	Mais de 29 milhões de registros	1960 a 08/2024 (65 anos)
WEB OF SCIENCE https://clarivate.com/	Estados Unidos da América (EUA)	Medicina	Artigos	Mais de 20 milhões de registros	1960 a 08/2024 (64 anos)

A elaboração da estratégia de busca e da pergunta norteadora foi feita por meio do acrônimo PECOS, onde P (paciente ou população) corresponde à descrição das características ou estágio da doença, da população em investigação, ou ainda, definição da condição de interesse; E (exposição) corresponde a critérios para sua aferição, dose/quantidade da exposição; C (comparação ou controle) relaciona-se à descrição dos critérios que serão utilizados para avaliar a efetividade da intervenção; O (*outcomes*) refere-se ao desfecho clínico (a resposta encontrada) e S (estudo) tipo de estudo (Bernardo *et al*., 2006) (Tabela 3).

Estratégia adotada: PECOS (**P**articipante, **E**xposição, **C**omparador, **O** desfecho (outcome), **S** tipo de estudo (study).

P: Crianças e adolescentes que sofrem com epilepsia

E: Tratamento alternativo com CBD

C: Tratamento com outros fármacos

O: Melhoria dos sinais e sintomas da epilepsia em pacientes pediátricos e adolescentes

S: Estudos Observacionais do tipo Coorte.

TABELA 3: Definição dos componentes da estrutura PECO deste estudo.

Acrônimo	Descrição do acrônimo	Critérios
P	Participantes (situação clínica)	Pacientes pediátricos que apresentam quadro de crises epilépticas. Foram realizadas buscas sem restrições quanto à localização dos pacientes (hospital, ambulatório ou clínica). Foram incluídos pacientes de idade 0 a 18 anos, independente de raça e sexo, com casos moderados e graves de epilepsia infantil e nos adolescentes que desencadeiem lesões no desenvolvimento cognitivo desses pacientes. O diagnóstico de crises convulsivas foi feito diretamente por resultados do EEG, clínica interpretação dos sinais/sintomas e corroboração com o diagnóstico de base (crises epilépticas).
E	Exposição	O uso do CBD no tratamento da epilepsia em crianças e adolescentes. Serão analisadas publicações que utilizem estes produtos, independentemente da marca, do número de intervenções realizadas, da duração das intervenções e do momento inicial da exposição. Não será realizada distinção do ambiente de tratamento (internação, ambulatorial ou clínica) e do profissional fornecedor do cuidado (qualquer membro da equipe multidisciplinar de saúde).
C	Comparador	Estudo de coorte incluem uma população similar que são pacientes pediátricos e adolescentes que

		não teve contato com o “fator de exposição” o uso do canabidiol.
O	Desfechos clínicos	Controle/melhora de no mínimo um dos cinco principais sintomas de lesões causadas pela epilepsia

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Para que a busca pelos os artigos fossem padronizadas nas bases de dados utilizou-se os descritores crianças, epilepsia, distúrbio convulsivo, transtorno convulsivo, crises convulsivas, cannabis. Foi utilizado o MeSH (Medical Subject Headings Section) no PUBMED/MEDLINE e DesCH (Descritores em Ciências da Saúde) para recuperação e navegação em todas fontes de informação. Isso facilitou o processo de localização de publicações, pela uniformização da linguagem.

A pergunta norteadora da busca bibliográfica da RS foi: “Qual a prevalência da melhora dos sinais e sintomas em crianças tratadas com CBD?”. As estratégias de buscas utilizadas neste estudo encontram-se esquematizado no Apêndice B.

6.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos que contivessem crianças entre 0 a 18 anos, sem restrição de idioma até o período de Agosto de 2024, que respondessem a pergunta dessa RS. Para realizar essa revisão, foram incluídos estudos feitos em seres humanos, publicados em todos os idiomas até o período de agosto de 2024 e que respondessem à pergunta da pesquisa.

6.5 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

1. Artigos que não respondessem à pergunta da RS;
2. Poster, resumo de congresso ou conferência e *short comunication;*
3. Texto completo indisponível em que o autor não tenha respondido as nossas tentativas de contato, três tentativas em um período de três semanas;
4. Estudos que contivessem participantes que possuíssem alguma outra crise de epilepsia em adolescentes, adultos e idosos.

6.6 Seleção dos artigos

Os resultados foram exportados para o Software Rayyan (aplicativo desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute para auxiliar autores de revisões sistemáticas) (Ouzzani *et al*., 2016), o que facilitou o processo de análise e síntese. O Rayyan armazenou os seguintes dados sobre cada estudo: nome, autor, título, revista onde foi publicado, número, volume, páginas, seção, resumo e palavras-chave.

Os artigos foram incluídos em duas fases. Fase I: dois revisores independentes analisaram os títulos e resumos conforme os critérios de elegibilidade. Fase II: Os artigos selecionados na fase I, foram lidos na integra e selecionados conforme os critérios de elegibilidade.

6.7 Extração dos dados

Dois revisores independentes (LNQS e ILD) coletaram os dados dos artigos selecionados na fase II. Uma vez selecionados, as informações foram cruzadas com a terceira revisora, quando houve divergência na seleção de algum estudo (APE). O Software Ryyan (Ouzzani *et al.,* 2016) foi usado para coletar referências e realizar as fases I e II. As informações coletadas foram: autor, tipo de estudo, ano de publicação, país, característica dos pacientes pediátricos e adolescentes (tamanho da amostra, sexo, idade); características clínicas, uso do fármaco ou CBD, resultados, principais desfechos e conclusões.

6.8 Análise dos dados

Os estudos foram caracterizados segundo o tamanho da amostra, os objetivos, as intervenções, as medidas de desfecho e os resultados. Adicionalmente, para cada estudo, foram atribuídas as seguintes classificações: implicação prática da intervenção terapêutica, nível de evidência, grau de recomendação e qualidade do estudo.

O risco de viés dos estudos incluídos foi analisado por meio do questionário Joanna Briggs Institute Critical (APÊNDICE D) para os estudos do tipo coorte, o qual fora respondido com “SIM”, “NÃO” ou “POUCO CLARO” e assim caracterizou os estudos em “alto risco de viés”, quando o estudo atingiu 49% de pontuação de “SIM”; “risco de viés moderado”, quando o estudo atingiu de 50% a 69% de pontuação de “SIM” e “baixo risco de viés”, quando o estudo atingiu mais de 70% de pontuação “SIM”.

Os gráficos de semáforo ou de barras, que foi construído por meio do software RevMan, verificou a existência de viés de publicação para cada estudo adicionado, os

gráficos simétricos indicam um “baixo risco”, enquanto os gráficos assimétricos indicam um “alto risco” de viés de publicação. A metanálise foi conduzida usando o software Meta-DiSc 1.4. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi examinada por meio da estatística I^2. As evidências de heterogeneidade foram consideradas significativas quando uma estatística I^2 grande (I^2 75%) foi encontrada. Nesse caso, foi realizada a meta-regressão, para identificar os possíveis fatores da alta heterogeneidade, como também foi realizada a análise de sensibilidade, considerando o risco de viés dos estudos incluídos.

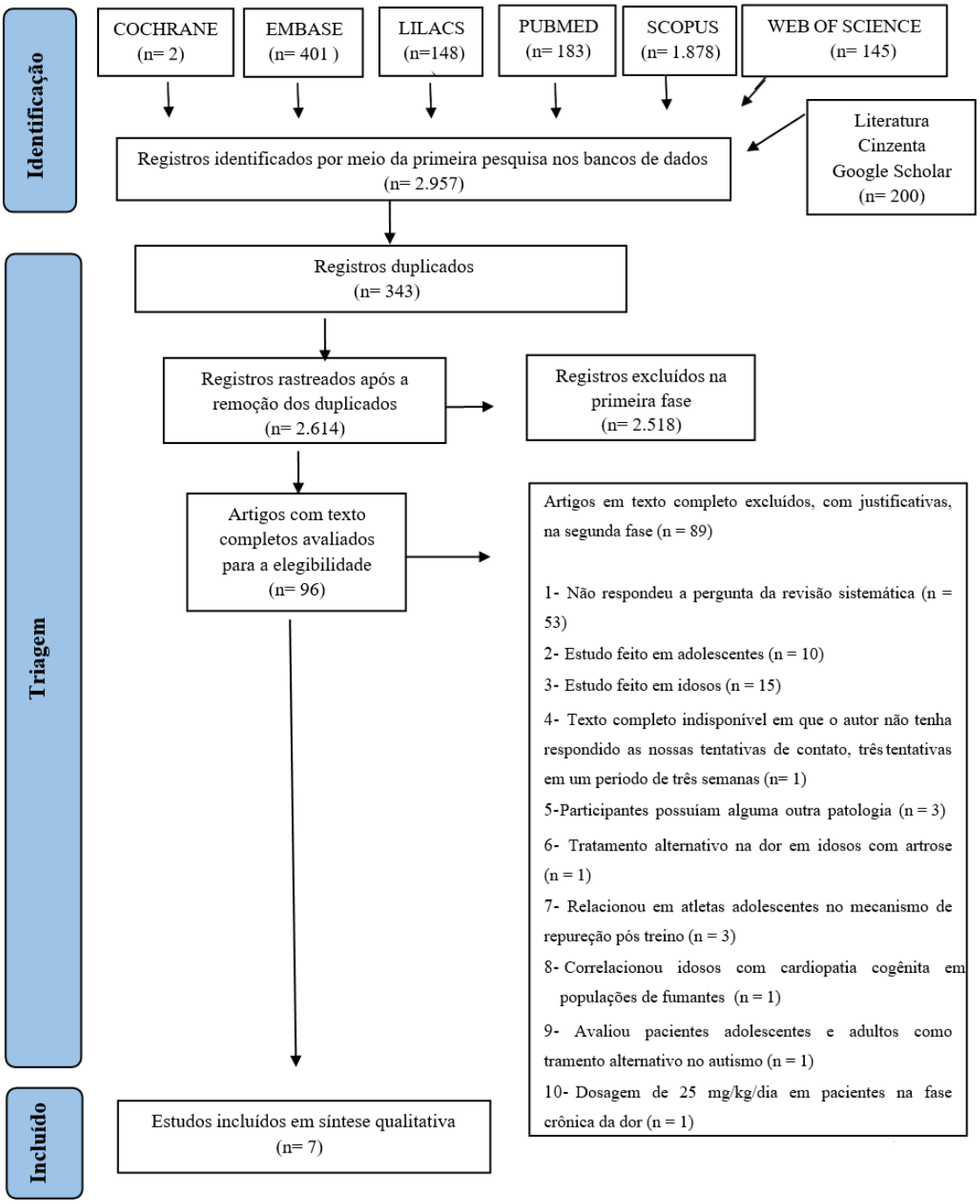
O método GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) foi empregado para avaliar a confiabilidade da evidência em testes diagnósticos em relação aos resultados obtidos. Isso significa que se busca determinar o quanto está próxima da realidade a estimativa final dessa Revisão sistemática (RS) (Guyatt *et al*., 2009). Dessa forma, a confiabilidade da evidência pode ser categorizada como: alta, indicando que é improvável que novas pesquisas modifiquem a confiança na estimativa do efeito; moderada, sugerindo que é provável que futuras investigações afetem de maneira significativa a confiança nessa estimativa, podendo até mesmo levar a alterações na interpretação dos resultados. modificar a avaliação; há uma baixa certeza de que as pesquisas futuras possam influenciar significativamente a estimativa do efeito, podendo alterá-la; a certeza é muito baixa, e qualquer avaliação do efeito é bastante incerta, ou seja, existe pouca confiança de que a estimativa realmente reflita a realidade. O GRADE levou em conta o risco de viés, evidências indiretas, inconsistências nos resultados, imprecisão nas estimativas, viés de publicação, efeitos de grande magnitude e possíveis fatores de confusão. As tabelas que resumem os resultados foram elaboradas com o suporte do software online GRADEpro (Schünemann *et al*., 2013).

Os resultados foram apresentados em uma tabela acompanhada de uma síntese narrativa. A metanálise abrangeu os desenhos de estudos que contaram com sete artigos, que demonstraram os dados de sensibilidade e especificidade.

7 RESULTADOS

A busca nas bases de dados e na literatura cinzenta gerou 2.957 artigos. Desses, 343 eram duplicados, e ao excluir, restaram 2.614 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos de cada estudo, 2.607 registros foram excluídos por não se adequarem ao tema, e com isso, 7 artigos foram considerados eleitos e lidos na íntegra (Figura 2). Os artigos excluídos após a leitura do texto completo e seu respectivo motivo de exclusão se encontram no Apêndice B.

Figura 2 - Etapas do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborados pelos autores, 2024 e adaptado do PRISMA ("*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses"*) (Page *et al*., 2020).

7.1 Características dos estudos

As informações extraídas dos artigos que evidenciam a resposta da pergunta de interesse, se encontram na Tabela 5.

TABELA 5: Características dos estudos incluídos.

Autor/Ano/ País	Objetivo	Tipo de estudo	Amostras	Métodos	Resultados/ Conclusões
1 - Brstilo *et al*., (2023) Argentina	Tem como objetivo correlacionar as concentrações plasmáticas de CBD e determinar a frequência de convulsões após a administração de uma solução de óleo de CBD purificado em crianças com desenvolvimento resistente a medicamentos.	Coorte	Pacientes pediátricos com idade entre 2 e 18 anos com diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos foram incluídos no estudo. Um total de 23 pacientes foram incluídos no estudo.	Estavam recebendo uma formulação oral de CBD purificado em óleo de gergelim duas vezes ao dia (Convupidiol ®), CBD 100 mg/mL) por pelo menos 21 dias. A dose inicial foi de 2 mg/kg/dia e foi aumentada de acordo com a tolerabilidade individual e as necessidades neurológicas até uma dose	O diagnóstico mais frequente foi LGS, seguido por outras síndromes menos frequentes. 68 % dos casos foram tratados com quatro ou mais medicamentos denotando a gravidade da coorte estudada. São frequentemente usados foram levetiracetam (n = 20, 90,9%), sultiame (n = 12, 54,5%), clobazam (n = 11, 50,0%), topiramato (n = 12, 40,1%) e levotiroxina (n = 10, 31,8%).

				máxima de 25 mg/kg/dia.	O estudo mostrou que a o aumento significativo no CBD C0 quando administrado com levotiroxina, em pacientes com dieta cetogênica e administrado concomitantemente com alimentos, pode causar uma melhorar significativa nas crises epilépticas.
2 - Caraballo *et al*., (2023) EUA	Este estudo multicêntrico teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade do canabidiol complementar (CBD) em pacientes resistentes ao tratamento convencional com epilepsia	Coorte	Foi projetado um estudo prospectivo incluindo pacientes pediátricos com encefalopatias epilépticas refratárias entre 2 e 12 anos de idade. Crianças excluídas do estudo sem diagnóstico confirmado ou com crise	Foram incluídos pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos de epilepsia resistentes ao tratamento com crises mioclônico-atônicas. O CBD foi adicionado em doses que variaram de 8 a 40	Após um acompanhamento médio de 19 meses, 15/26 pacientes (57,7%) que receberam CBD adicional tiveram uma redução de >50% nas convulsões; três (11,5%) ficaram livres de crises. Os restantes 11 pacientes (42,3%) tiveram uma redução de

	com crises mioclônico-atônicas.		sintomática e alergia ao óleo de CBD ou outra condição que implique instabilidade clínica.	mg/kg/dia. A eficácia foi avaliada comparando a frequência das crises antes e depois do início da terapia com CBD.	25-50% nas crises. Os ataques de queda, incluindo convulsões mioclônico-atônicas e convulsões tônico-clônicas generalizadas, bem como ausências atípicas e estado de mal epiléptico não convulsivo responderam bem ao CBD.
3 - Caraballo *et al*., (2024) EUA	Este estudo multicêntrico teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade do CBD em pacientes resistentes ao tratamento com epilepsia com crises mioclônico-atônicas.	Coorte	Foram incluídos 30 pacientes com média de idade 5,5 anos com episódios de epilepsia com duração média de 6 meses.	O estudo avaliou pacientes que visitaram o Departamento de Neurologia Pediátrica do Asan Medical Center de março de 2019 a fevereiro de 2022 e foram tratados com CBD. O resultado foi a resposta clínica ao	Dezesseis pacientes (53,3%) apresentaram redução ≥ 50% das crises. Em uma análise univariada, os pacientes cuja epilepsia começou após os 3 anos de idade tiveram maior probabilidade de responder ao CBD. Eventos adversos foram observados em 11 pacientes

				CBD (≥50% ou <50% de redução de convulsões 1, 3 e 6 meses após a introdução do CBD e a última consulta de acompanhamento). Eventos adversos relevantes foram monitorados.	(36,6%) o mais comum foi sonolência. O resultado foi a resposta clínica ao CBD (≥50% ou <50% de redução de convulsões 1, 3 e 6 meses após a introdução do CBD e a última consulta de acompanhamento). Eventos adversos relevantes foram monitorados.
4 - Chung *et al*., (2020) Coreia do Sul	O estudo avaliou a eficácia e tolerabilidade do CBD como terapia complementar para a síndrome de Lennox-Gastaut (SGL) de início na infância.	Coorte	Trinta pacientes foram incluídos. A idade média de início da epilepsia foi de 5,5 anos, com uma duração média do tratamento com CBD de 6 meses. Dezesseis pacientes (53,3%) apresentaram redução ≥50% das crises no	Foram revisados prontuários médicos eletrônicos e fatores clinicamente relevantes (incluindo tipo de epilepsia e convulsões, etiologia e número de medicamentos antiepilépticos usados concomitantemente).	Analisamos 34 pacientes no grupo LGS e 10 pacientes no grupo DS entre as idades de 1,2–15,8 anos. Na avaliação de 3 meses, a redução geral da frequência de convulsões no grupo LGS foi de 52,9% (redução de >50% em 32,3% dos casos) e 29,4% na avaliação de 6 meses (redução de

		último acompanhamento.		mais de 50% em 20,6%). No grupo DS, a redução da frequência de convulsões em mais de 50% foi de 30% e 20% na avaliação de 3 e 6 meses, respectivamente. Bons resultados foram definidos como a redução da frequência de convulsões em mais de 50% e resultados semelhantes foram observados nos grupos LGS e DS. O CBD foi seguro e tolerável para uso e pode-se esperar que reduza potencialmente a frequência de convulsões em pacientes pediátricos com LGS ou SD.
	Foi caracterizado a farmacocin	Pacientes entre 2 e 16 anos de idade com	A dose foi titulada 3-4 semanas com base na	Os pacientes incluídos no estudo (83%) apresentaram

	ética do CBD em pacientes pediátricos com encefalopatia epiléptica refratária recebendo solução oral à base de óleo.		crianças com crises tratados no Departamento de Neurologia foram incluídos no estudo farmacocinético no ensaio clínico que avaliou a eficácia do CBD.	avaliação clínica e neurológica efetuada pelo neurologista responsável pelo tratamento. Os pacientes receberam solução oral adjuvante de CBD (Rideau, 50 mL: CBD 25 mg/mL, tetrahidrocanabinol ≤ 2 mg/mL; Aphria) numa dose inicial de 2 mg/kg/d, por via oral ou através de uma sonda nasogástrica (NGT) em caso de dificuldades de deglutição.	pouca flutuação no nível plasmático de CBD durante um intervalo de dosagem, comparável ao encontrado após a administração oral de um sistema de administração de medicamento de liberação prolongada. A administração de CBD foi geralmente segura e bem tolerada, e foi registrada uma nova interação levotiroxina-CBD.
5 - Guido *et al*., (2020) Argentina		Coorte			
	Estabelecer a segurança e tolerabilidade do CBD e obter dados preliminare		Foram incluídos 25 centros de tratamento nos EUA que inscreveram pacientes que tomavam	Dos 580 pacientes no conjunto de dados de segurança, 146 (24%) desistiram, Síndrome de	O CBD foi geralmente bem tolerado. As taxas de epilepsia foram semelhantes às relatadas na análise inicial,

	s da sua eficácia.	Coorte	doses estáveis de medicamentos antiepilépticos no início do estudo.	Lennox-Gastaut 92 (15%), complexo de esclerose tuberosa 26 (4%). A média de idade foi de 13 anos (variação de 0,4 a 62 meses). A dose média de CBD foi de 25 mg/kg/dia duração média do tratamento foi de 48 semanas.	como às relatadas em ensaios clínicos randomizados, com os efeitos adversos mais comuns sendo sonolência e diarreia. Os sintomas graves foram convulsão (9%), status epilepticus (7%), pneumonia (5%) e vômito (3%), o que é consistente com relatos anteriores sobre pacientes graves.
6 - Szaflarski *et al*., (2018) EUA					
7 – Valenzuela *et al*., (2024) Argentina	O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do óleo de CBD altamente purificado (CBD) como terapia complementar em crianças.	Coorte	Foram analisados 16 pacientes do sexo masculino e 12 do sexo feminino, com idade entre 6 e 21 meses, que receberam CBD como recurso terapêutico para síndrome de espasmos	Análise retrospectiva dos prontuários médicos de 28 crianças com IESS resistente ao tratamento receberam tratamento alternativo CBD altamente purificado (solução oral de CBD (Convu	Ao longo do procedimento que variou de 6 a 26 meses, do qual, 7 pacientes ficaram livres das crises epilépticas e 21 tiveram *uma* redução dessas CE > 50% corresponderam bem ao tratamento. Os efeitos adversos foram

	epilépticos infantis (IESS) resistente ao tratamento convencional.	pidiol®). Antes de começar a administração do CBD, os pacientes apresentavam uma variação de 69 crises epilépticas (CE) por dia e 10 crises focais (CF) por semana.	leves. Melhorias no encefalograma (EEG) correlacionadas com reduções das CE.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Nota: (C0) concentração inicial, (CBD) Canabidiol, (CF) crises focais, (EEG) encefalograma, (IESS) síndrome de espasmos epilépticos infantis, (NGT) sonda nasogástrica, (LGS) síndrome de Lennox-Gastaut

7.1.1 Brstilo *et al.*, (2023) - Argentina

A solução oral de CBD foi bem tolerada. Não houve sinais de disfunção hepática em nenhum paciente durante o período de acompanhamento. Apenas três eventos adversos em 22 pacientes foram registrados 94 dias após o início do CBD. Todos foram leves, incluindo dois casos de sonolência em pacientes que receberam 4 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia de CBD e uma diminuição no apetite que se desenvolveu na dosagem CBD 12 mg/kg/dia.

7.1.2 Caraballo *et al.*, (2023) - Argentina

Foi realizada uma avaliação em pacientes com convulsões mioclônicas-atônicas (EMAtS) resistentes ao tratamento e em pacientes com síndrome de Sturge-Weber (SWS) que apresentavam convulsões mioclônicas-atônicas, os quais receberam CBD no início das crises. A dose inicial de CBD foi de 2 mg/kg/dia, foi aumentada para dose mediana de 18 mg/kg/dia (variação, 8-40). O acompanhamento aproximado de 16 meses (variação, 6 a 24 meses). Foram encontradas crises de ausência atípicas associadas a um componente atônico observadas em 14 pacientes (63,5%). Oito pacientes (36,5%) tiveram status epilépticos não convulsivo, caracterizado por estupor e apatia associados a mioclonias da face e membros, persistindo por 2 horas a vários dias e ocorrendo

espontaneamente. Crises atônicas foram reconhecidas em seis pacientes (27,3%). Crises tônicas ocorreram em sete pacientes (31,8%).

7.1.3 Caraballo *et al.*, (2024) - EUA

O estudo incluiu cinco pacientes que apresentavam características clínicas de paralisia cerebral e quatro pacientes apresentavam encefalopatia secundária à malformação cortical difusa do desenvolvimento com múltiplos distúrbios e deficiências motoras. Para esses pacientes a dose inicial de CBD foi de 2 mg/kg/dia, que foi posteriormente aumentada para uma dose mediana de 25 mg/kg/dia (variação de 4 a 50 mg/kg/dia). Em nenhum dos pacientes a frequência dos espasmos aumentou. O índice de anormalidades do EEG melhorou entre 20 e 90%, coincidindo com a redução nas convulsões, e foi normal em seis pacientes que se tornaram livres das convulsões.

7.1.4 Chung *et al.*, (2020) - Coreia do Sul

Havia cinco pacientes (11,4%) em terapia dietética. O medicamento antiepiléptico usado no momento do estudo foi o ácido valpróico (VPA) em uma dose média de 22,2 mg/kg/dia, seguido pelo levetiracetam, em uma dose média de 20,3 mg/kg/dia. O estiripentol foi usado somente em pacientes com SD.

No grupo SLG, houve uma diminuição da frequência de crises em 52,9% dos pacientes, durante três meses, e em 29,4%, durante seis meses. Oito pacientes (23,5%) estavam livres de crises na avaliação de três meses, enquanto três pacientes (8,8%) tiveram uma redução de mais de 50% na frequência de crises e sete pacientes (20,6%) demonstraram uma redução de menos de 50% na frequência de crises. O resultado foi satisfatório em 32,3% dos pacientes. Na avaliação de seis meses, quatro pacientes (11,8%) estavam livres de crises e 3 pacientes (8,8%) mostraram uma redução de mais de 50% na frequência de crises.

No grupo SD, o resultado “sem efeito” significou uma frequência maior de epilepsias nas avaliações de três e seis meses, do que no grupo LGS. Na avaliação de três meses, um paciente (10,0%) estava livre de convulsões, dois pacientes (20,0%) apresentaram uma redução de mais de 50% na frequência de convulsões e 60,0% dos pacientes inscritos não apresentaram efeito. Nenhum dos pacientes estava “livre de convulsões” na avaliação de seis meses, e apenas dois (20,0%) apresentaram uma redução de 50% ou mais na frequência de convulsões. Na avaliação de seis meses, um resultado “sem efeito” foi observado em 66,7% dos pacientes.

Nenhum evento adverso com risco de vida foi relatado nos grupos SLG e SD durante o período de observação. Mas, eventos adversos foram relatados em 16 (36,3%) dos pacientes pediátricos inscritos, e problemas gastrointestinais foi o evento adverso mais frequente em 7 casos (15,9%); entre eles, a elevação leve de enzimas hepáticas foi observada em um caso, enquanto a maioria incluiu vômitos ou diarreia. Cinco casos (11,4%) apresentaram alterações comportamentais, como irritabilidade, hiperatividade, alerta excessivo e distúrbios do sono.

No grupo SD, dois casos apresentaram aumento na frequência de convulsões, o que justificou a descontinuação da medicação. Os outros eventos adversos que necessitaram da interrupção do medicamento foram: um caso de sonolência, um caso de problemas gastrointestinais com pancreatite aguda e um caso de alterações comportamentais.

7.1.5 Guido *et al.*, (2020) - Argentina

Doze crianças foram incluídas no estudo com média de idade de 10 anos com uma dosagem oral de CBD de aproximadamente 12 mg/kg/dia. Os pacientes receberam solução oral adjuvante de CBD com uma dose inicial de 2 mg/kg/dia. A cada 3 - 4 semanas a dose de CBD foi ajustada, dependendo da avaliação clínica e neurológica dos pacientes. Os valores de CBD AUC0 - 6 (área sob a curva concentração-tempo) e Cmax (concentração plasmática máxima) aumentaram com doses mais altas do canabinoide. No entanto, as AUC0-6 e C0 (concentraões de CBD antes da próxima dose) do CBD foram mais do que proporcionais às doses crescentes. Nota-se que os pacientes em uso de levotiroxina receberam medicamentos semelhantes a outros pacientes, o que pode ter afetado a exposição ao CBD entre pacientes em uso de levotiroxina.

Não foram observadas diferenças nas medicações ao duplicar a dose e o modelo de potência previu que a AUC0 - 6 do CBD seria 62% superior ao valor esperado, se a proporcionalidade da dose fosse considerada. O tratamento com CBD foi bem tolerado, eficaz e seguro em todos os pacientes, com apenas episódios adversos leves.

7.1.6 Szaflarski *et al.*, (2018) - EUA

Após 12 semanas de tratamento, a frequência mensal mediana de crises convulsivas foi reduzida em 51% e a frequência de crises totais foi reduzida em 48%. As reduções percentuais medianas na frequência mensal das crises epilépticas foram parecidas ao longo de 96 semanas, com uma variação de 3% das crises totais convulsivas

(clônicas, tônicas, tônico-clônias, atônicas, focais secundárias generalizadas) e crises não convulsivas (mioclônicas, ausência da mioclônica, focais com e sem comprometimento da consciência).

Em relação as crises convulsivas, houve uma redução nas crises epilepticas com reduções ≥50%, ≥75% e 100% em relação à linha de base foi de 52%, 31% e 11%, respectivamente, na semana 12. A porcentagem de pacientes, para crises totais, com reduções ≥50%, ≥75% e 100% foi de 49%, 30% e 6%, respectivamente, na semana 12. As respostas para crises convulsivas e totais foram semelhantes no período de 12 à 96 semanas. A porcentagem de crianças com aumento na frequência de crises (ou seja, >0% de mudança em relação à linha de base) foi semelhante para o período de 12, 24, 48, 72 e 96 semanas, que variou de 20% a 27% para crises convulsivas e 19% a 25% para crises totais.

As taxas de resposta para essas crises convulsivas foram semelhantes durante o período de 12 a 96 semanas, com uma variação de 20% à 27%. Uma redução significativa nos efeitos adversos como diarreia (29%), sonolência (22%) e nos casos mais graves convulsão (9%), estado de mal epiléptico (7%), pneumonia (5%) e vômito (3%). Durante o estudo ocorreram 12 mortes, sendo que os investigadores não relacionaram nenhuma ao tratamento. Duas mortes foram devido à morte súbita inexplicada na epilepsia.

7.1.7 Valenzuela *et al.*, (2024) - Argentina

A dose inicial de CBD foi de 2 mg/kg/dia, que posteriormente foi aumentada para uma dose média de 25 mg/kg/dia no período do estudo. Entre os 19 pacientes (67,8%) que usaram o CBD, ocorreu uma redução de mais de 50% nas crises epilépticas **(**CE**).** Antes da administração do CBD, os pacientes tinham uma média de 10 crises focais por semana (variação de 7 a 13), e outros tipos incluindo crises tônicas em sete, crises mioclônicas em quatro e ausências atípicas em três semanas. Quatro pacientes tinham crises epilépticas com duração de 2, 5, 11 e 16 h, respectivamente.

Das sete crianças, que sofriam com crises epilépticas, cinco tinham síndrome de Down e duas possuíam uma etiologia estrutural. Houve uma redução de mais de 50% na frequência das convulsões e em 12 pacientes uma redução de 50% em quatro pacientes, enquanto nenhuma alteração na frequência de espasmos foi vista nos cinco pacientes restantes. O índice de anormalidades do EEG melhorou entre 20 e 90% em 13 pacientes, o que coincidiu com a redução nas convulsões, e foi normal em seis pacientes, os quais

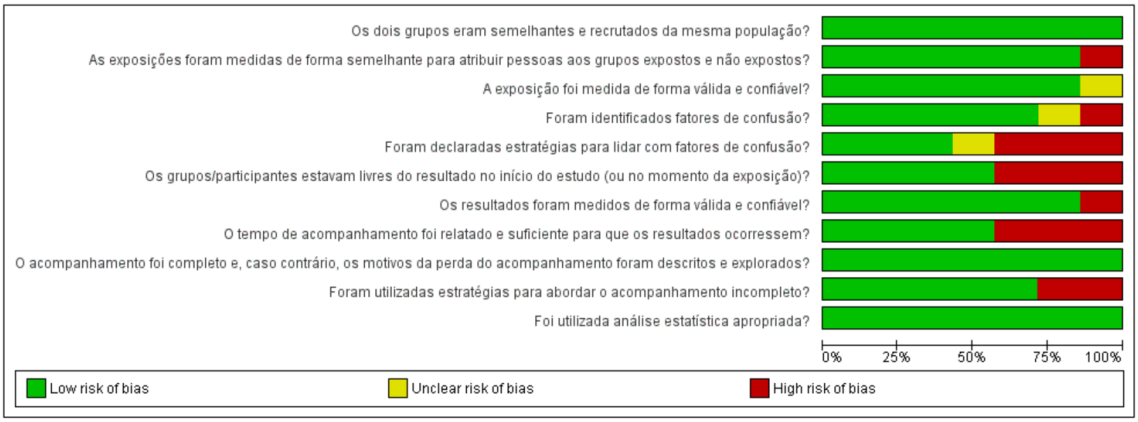
tornaram-se livres das convulsões. Em nenhum dos pacientes a frequência dos espasmos aumentou.

O índice de anomalias no EEG melhorou entre 20 e 90% em 13 pacientes, coincide com a redução das convulsões, e foi normal em seis pacientes que ficaram livres de convulsões. Os efeitos adversos foram leves como sonolência, náuseas e vômitos. Neste estudo não houve pacientes que tiveram que descontinuar o uso do CBD devido a eventos adversos graves.

7.2 Análise do risco de viés

O gráfico e o sumário do risco de viés (Figura 3a e 3b, respectivamente) dos estudos incluídos indicaram baixo risco de viés com relação ao estado do paciente pediátrico que sofre de epilepsia e a dose de CBD. A principal limitação metodológica dos estudos relacionou-se com os domínios "limitação metodológica" e "fatores de confusão", "momento da exposição" e "estratégias de abordagem", pois os estudos demonstraram uma variação em cada paciente devido ao grau de epilepsia acometidos nos pacientes pediátricos.

Figura 3a: Gráfico e resumo do risco de viés.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024, com a utilização da ferramenta RevMan (The Cochrane Collaboration, 2019). Nota: Verde-baixo risco de viés; vermelho-alto risco de viés; amarelo-risco de viés incerto.

Figura 3b: Resumo do risco de viés, julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para os estudos incluídos.

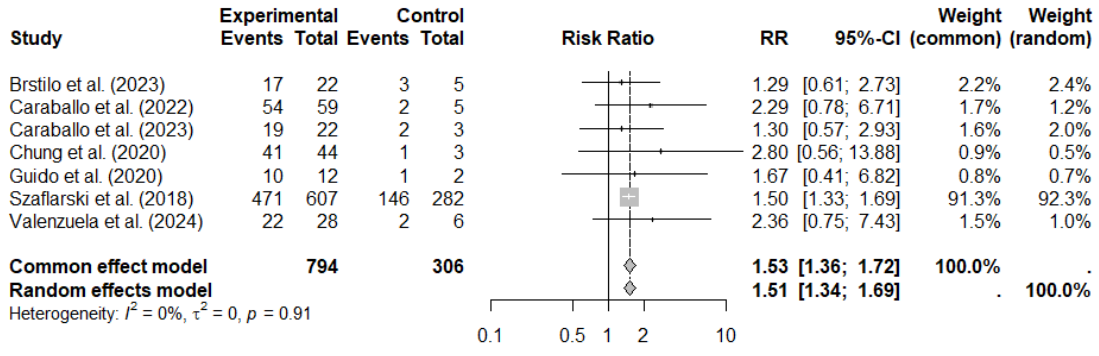


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta RevMan (The Cochrane Collaboration, 2019). Nota: Verde-baixo risco de viés; vermelho-alto risco de viés; amarelo-risco de viés incerto.

7.3 Metanálise

A metanálise é uma metodologia estatística focada na análise dos dados da RS, com o objetivo de resumir os resultados de todos os estudos numa única medida, melhorando a confiança nos resultados (Egger *et al.,* 1998). Esta metanálise foi feita com todos os estudos do tipo coorte, sete, incluídos nessa RS (Figura 4).

Figura 4 – Metanálise dos estudos coorte.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

O gráfico de floresta (Figura 4) apresenta o Risco Relativo (RR) geral de 1,51 (modelo aleatório), sugerindo que o evento no grupo experimental é aproximadamente 51% mais provável de ocorrer em comparação ao grupo controle. Como o intervalo de confiança (IC 95%: 1,34 - 1,69) não cruza a linha vertical 1, o efeito é estatisticamente significativo.

O estudo de Szaflarski *et al*. (2018) apresenta um peso dominante na análise (91,3% no modelo fixo e 92,3% no modelo aleatório), o que reflete sua grande contribuição para o resultado combinado devido ao tamanho amostral elevado. Porém, estudos menores também contribuem para o cálculo global, embora com pesos mais baixos.

A ausência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) indica que os resultados dos estudos são consistentes e que não há diferenças substanciais entre os efeitos relatados, permitindo uma combinação confiável dos dados.

A combinação da baixa heterogeneidade, a significância estatística do RR geral e a consistência entre os modelos fixo e aleatório reforça a confiabilidade dos resultados da metanálise. Contudo, é importante considerar o impacto desproporcional do estudo de Szaflarski *et al*. (2018) que pode influenciar a generalização dos achados.

De maneira geral, a metanálise sugere uma associação significativa entre a intervenção com o uso do CBD nos grupos experimentais em comparação com os grupos controles, com resultados robustos e baixa variabilidade entre os estudos.

7.4 Análise da certeza da evidência (GRADE)

A avaliação geral da evidência obtida por esta Revisão Sistemática (RS) foi conduzida utilizando o método GRADE para verificar a certeza da evidência. Foram considerados todos os artigos que passaram pela metanálise, uma vez que apresentavam os dados quantitativos exigidos para a avaliação. O processo de GRADE foi aplicado em nos estudos coorte (Tabela 6).

TABELA 6 – Análise a certeza da evidência dos estudos coorte

Certainty assessment							№ de pacientes		Efeito		Certainty
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tratamento alternativo com canabidiol	Tratamento outros fármacos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
7	estudo observacional	não grave	não grave	grave [a]	não grave	viés de publicação altamente suspeito [b]	480/625 (76.8%)	459/683 (67.2%)	**RR 1.51** (1.34 para 1.69)	**343 mais por 1000** (de 228 mais para 464 mais)	⨁◯◯◯ Muito baixa [a b]

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024, com a utilização da ferramenta GRADEpro (Schünemann *et al*., 2013).
Nota: a. Um dos artigos focou na avalição da fármacocinética e não na sua eficácia do uso do canabidiol nas convulsões epilpeticas. b. Houve viés de publicação. Um dos artigos apresentou financiamento da indústria farmacêutica.

8 DISCUSSÃO

O estudo analisou e validou sete artigos que abordaram o uso do CBD como tratamento complementar em pacientes pediátricos que apresentam crises epilépticas. Esses artigos destacaram a relevância dessa substância nos episódios das crises, reforça sua importância no contexto do estudo em questão. Dessa forma, a discussão sobre o comportamento do CBD no corpo desses pacientes na atuação na melhora de sinais e sintomas.

Os artigos analisados neste trabalho envolveram pesquisas com o CBD com o objetivo de verificar os efeitos anticonvulsivantes do CBD, a partir das pesquisas sobre os efeitos do CBD mostrou que o potencial modulador foram os canais de sódio (NAV). A necessidade de avaliar os mecanismos terapêuticos e a segurança do uso do CBD em relação às suas interações com alvos no sistema nervoso central, já que os canabinoides têm como alvo os canais de sódio dependentes de voltagem, por conta da sua eficácia no tratamento de epilepsias infantis. A *Cannabis sativa* contém muitos compostos conhecidos como fitocanabinoides, psicoativos e não psicoativos, sendo os principais o Δ9- tetrahidrocanabinol (THC) e o CBD, respectivamente, também conhecidos como canabinoides (Ghovanloo *et al*., 2018). Embora o THC tenha sido associado ao uso de drogas psicoativas, o CBD evidenciou possuir aplicações terapêuticas para o tratamento de crises epilépticas e foi aprovado em 2017 pela "Agência Europeia de Medicamentos" e pela "Federal Drug Administration" para o tratamento da SD e SLG em crianças (Sait *et al*., 2020).

O uso do CBD em crianças que apresentam convulsões pode atuar como um possível modulador dos canais de sódio (Nav). Diante desse fato avaliou-se os mecanismos terapêuticos e a segurança do uso do CBD e suas interações no sistema nervoso central, ou seja, os canabinoides atua nos canais de sódio dependentes de voltagem para o tratamento de epilepsias infantis. Na literatura encontra-se descrito que o uso do CBD em crianças com epilepsia leva a um bloqueio das correntes Nav, o que aponta para sua eficácia no uso terapêutico (Ghovanloo *et. al*., 2018 e Sait *et. al*., 2020). A SD e a SLG são raras epilepsias associadas a canais de sódio, sendo comum pacientes com SD apresentar mutações no gene hNav1.1 SCN1A (Sait *et al.*, 2020). Com isso houve uma redução de quase 80% nas convulsões e os pacientes apresentaram boa adaptabilidade ao tratamento com a melhora de sinais e sintomas com uso do CBD (Sait *et al.*, 2020). Corroborando com os achados dessa RS.

A partir de 2016, o interesse em estudos sobre crises epilépticas e o papel do CBD aumentou, com destaque para suas interações com canais de sódio dependentes de voltagem. Embora evidências indiquem que o CBD pode modular esses canais e outros receptores, os mecanismos moleculares detalhados dessas interações ainda não estão totalmente elucidados (Ghovanloo *et al*., 2018). Entretanto, um número elevado de pacientes pode apresentam efeitos adversos leves. Estudos frequentemente relatam sonolência e diarreia, em uma alta proporção de participantes (Devinsky et al., 2016).

O estudo, Caraballo *et al*. (2023), a melhora de sinais e sintomas e eficácia no tratamento foram de 31,8% dos pacientes no período de 3 meses e em 20,5% no período de 6 meses, incluindo ambos os grupos LGS e DS. No grupo DS, foram de 30,0% na avaliação de 3 meses na melhora das crises epilépticas. Resultados evideciaram que a frequência mensal de convulsões motoras experimentadas pelo grupo DS usando CBD reduziu em 6,5%, em comparação com o grupo placebo, 0,8%. Já no estudo de Devinsky *et al*. (2018) descreve que os pacientes com DS incluídos no estudo não apresentaram melhora significativa nas convulsões em geral, exceto nas convulsões motoras. O número de casos que experimentaram uma redução dos episódios de convulsões motoras de pelo menos 50% foi maior no grupo que utilizaram o CBD com 20 mg/kg/dia em comparação ao grupo CBD 10 mg/kg/dia. Os eventos adversos relacionados à administração de CBD foram leves, e os eventos adversos mais comuns foram a sonolência e problemas gastrointestinais, como diarreia (Devinsky *et al*., *2018*).

Pacientes pediátricos que receberam o canabinoide em combinação com o tratamento de levotiroxina apresentaram redução nas crises epilépticas. Esses pacientes estavam em dieta cetogênica e tomavam a solução de óleo de CBD durante a refeição noturna. A dose diária de CBD foi de 8,5 mg/kg/dia abaixo da dose relatada na literatura que varia 20 e 30 mg/kg/dia (Scheffer*et al*., 2021). A administração de CBD, juntamente com seus diferentes componentes farmacologicamente ativos, pode reduzir a dose necessária para o controle das convulsões. A natureza lipofílica de alguns medicamentos contribui para a absorção variável, sendo influenciada por diversos fatores, como as diferenças na composição do óleo de canabidiol das formulações de CBD, o consumo concomitante com alimentos, e o uso de medicamentos que alteram a atividade das enzimas metabolizadoras do CBD. Além disso, a via de administração (oral versus por sonda nasogástrica), fatores gastrointestinais relacionados à idade e possíveis incertezas nos horários exatos de dosagem também desempenham um papel importante na eficácia do tratamento (Wang *et al*., 2020).

Crianças com epilepsia resistente a medicamentos podem desenvolver interações medicamentosas com o CBD, especialmente quando tratadas com uma formulação de óleo de CBD, o que pode aumentar a probabilidade de interações, particularmente com o uso de levotiroxina. A solução oral de CBD foi segura e bem tolerada em um estudo descrito na literatura, após um ano de acompanhamento. Em comparação com relatos anteriores, sonolência e diminuição do apetite foram os eventos adversos mais frequentes observados, sendo comumente associados ao uso de CBD em pacientes pediátricos (Geffrey *et al*., 2015). Pacientes com a SD, LGS e a TSC, frequentemente apresentam resistência ao tratamento com medicamentos convencionais. Como alternativa, o uso de CBD purificado, como o Convupidiol®, tem mostrado eficácia. Tipos de crises como ataques de queda, ausências atípicas, convulsões tônico-clônicas e tônicas, além de status epiléptico não convulsivo, responderam positivamente ao CBD. Outros tipos de epilepsias mioclônicas infantis em pacientes com encefalopatias epilépticas também responderam bem ao CBD (Caraballo *et al*., 2024). Na literatura, estudo relatou que três pacientes ficaram livres de convulsões, com a normalização do EEG em um deles e a presença de anormalidades paroxísticas isoladas nos outros dois. Além disso, a cognição e o desenvolvimento neuropsicomotor retornaram aos níveis basais. Nos 12 pacientes restantes, houve uma redução de ≥50% nas crises, com melhorias nas anormalidades do EEG e no desenvolvimento neurocognitivo. A administração do medicamento oral Epidiolex® em 10 indivíduos resultou em melhorias significativas na neuroproteção, qualidade de vida reportada pelos pacientes, redução da ansiedade, regulação emocional e habilidade bimanual, independentemente do controle das convulsões. Os efeitos colaterais observados foram sonolência, sintomas gastrointestinais, diminuição do apetite e aumento das aminotransferases. No entanto, esses efeitos foram leves e não levaram à descontinuação do CBD (Kaplan *et al*., 2017).

Segundo Urits *et al*. (2020), dependerá da quantidade e das frequências de episódios de epilepsia. O interesse de sinais e sintomas podem estar associados entre a exposição recente e doença, particularmente se houver a preocupação de que a exposição pode mudar durante o estudo. A vantagem dos estudos de coorte é a capacidade de avaliar múltiplos desfechos. O uso do CBD pode proporcionar um tratamento alternativo para crianças com crises epilépticas. Após uma semana, a dose deve ser aumentada para 5 mg/kg, administrados duas vezes ao dia (10 mg/kg/dia). Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente pediátrico, a dose pode ser ajustada em incrementos semanais de 2,5 mg/kg, administrados duas vezes ao dia, até atingir a dose máxima

recomendada de 10 mg/kg, duas vezes ao dia (20 mg/kg/dia). Entretanto, doses superiores a 10 mg/kg/dia devem ser avaliadas com base no benefício, risco e adesão individual do paciente (Urits *et al*., 2020).

A análise farmacocinética e farmacodinâmica (FC/FD) descrita em um estudo demonstrou que o uso de CBD está associado a efeitos adversos, como elevação das enzimas hepáticas ALT e AST, diarreia, fadiga, aumento da Gama-GT, perda de apetite, erupção cutânea e sonolência. Além disso, o clobazam (em uma análise separada) foi identificado como um fator significativo, contribuindo para o aumento da Gama-GT, a redução da perda de apetite e o aumento da sonolência. Os resultados desse estudo ressaltam a necessidade de ensaios clínicos adicionais para confirmar a eficácia e a segurança do uso de CBD como tratamento adjuvante na epilepsia, bem como para determinar a melhor forma de sua administração (Sait *et al*., 2020). No estudo de Pietafrusa *et al*., (2019), houve a avaliação da eficácia, da segurança e da tolerabilidade do uso do óleo CBD em crianças com encefalopatia epilética e foi constatado que 62,1% dos pacientes apresentaram melhora e que 37,9% dos pacientes não demonstraram efeito benéfico na frequência das crises epilépticas. Levando à conclusão de que são necessários ensaios randomizados controlados por placebo para avaliar a segurança e a eficácia do uso do CBD como tratamento alternativo em epilepsias (Pietafrusa *et al*., 2019).

Após acompanhamento médio de 16 meses, 15 de 26 pacientes (57,7%) recebendo CBD adicional tiveram uma redução de convulsão maior que 50%, três dos quais (11,5%) ficaram livres de convulsão. Em 11 pacientes (42,3%), a redução de convulsão foi de 25–50% e a resposta em 12 pacientes foi de mais de 50%. As convulsões mioclônicas-atônicas e mioclônicas ocorreram diariamente, mas significativamente menos frequentemente em dois, semanalmente em oito e mensalmente nos dois restantes. A presença de convulsões não mioclônicas-atônicas e mioclônicas foi semanal em seis e mensalmente em outros seis. Em todos os 11 pacientes que houve redução de 25–50% nas convulsões, continuaram a ter convulsões mioclônicas-atônicas e mioclônicas diárias com menos frequência. As convulsões não mioclônicas-atônicas e mioclônicas ocorreram semanalmente em todos, mas também foram menos frequentes. Em três pacientes com SWS, as convulsões focais ocorreram uma vez a cada 15 dias em um mês. Seis pacientes receberam medicação com clobazam (CBL, nenhum efeito sinérgico, positivo ou negativo, foi observado). As anormalidades do EEG melhoraram em todos os pacientes que sofrem com epilepsia. O

EEG normalizou em um dos pacientes que ficou livre de convulsões e mostrou anormalidades difusas isoladas nos outros dois (Szaflarski *et al*., 2018).

Assim, essa RS foi realizada para responder à questão norteadora "Qual a prevalência de melhora no tratamento da epilepsia em crianças pelo uso do CBD?", uma vez que a literatura pesquisada não apresentava consenso sobre o uso do CBD, de acordo com os artigos primários. A relevância clínica, sugere que o uso de cannabis medicinal enriquecido com CBD por um longo período parece ser seguro e eficaz para reduzir a frequência e a duração das crises epilépticas. A dosagem de CBD variou entre 5 e 20 mg/kg/dia. Após um acompanhamento prolongado, foram observados bons resultados em pacientes com SLG e SD. O CBD apresentou um bom perfil de segurança, com efeitos adversos leves a moderados, que raramente resultaram na interrupção do tratamento. Contudo, as diferenças na exposição sistêmica ao CBD entre medicamentos comerciais precisam ser mais bem caracterizadas para otimizar a terapia medicamentosa, visando aprimorar a segurança e a eficácia do tratamento.

A avaliação da robustez das evidências desta Revisão Sistemática (RS) foi considerada "muito baixa", o que implica que em futuras pesquisas venham a ter um impacto significativo na estimativa dos efeitos. Isso está de acordo com as conclusões desta revisão, uma vez que a certeza das evidências foi altamente suspeita. A ausência de heterogeneidade dos estudos analisados, mostrou o grau da sua confiabilidade.

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações desta RS incluem variáveis de confusão, como o grau de epilepsia, a idade das crianças e adolescentes e a terapêutica escolhida pelos médicos. Além disso, a interpretação dos prontuários pode variar de acordo com a perspectiva do avaliador. Estudos primários frequentemente utilizam análises de regressão multivariada para reduzir a influência dessas variáveis de confusão, mas isso também pode limitar o estudo, especialmente no que se refere à dosagem do CBD.

10 CONCLUSÃO

Essa RS mostrou que o uso do CBD como tratamento alternativo depende da gravidade das epilepsias em crianças. Foi observada segurança, eficácia e boa tolerância no manejo terapêutico de epilepsias refratárias, especialmente quando o tratamento é iniciado de forma imediata.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de canabidiol (CBD) no tratamento de crianças acometidas pela epilepsia tem mostrado avanços promissores. É crucial que mais estudos sejam conduzidos com rigor metodológico para que se possa estabelecer com precisão a eficácia e segurança do CBD em tratamentos pediátricos a longo prazo. embora os resultados iniciais sobre a prevalência da melhora dos sinais e sintomas sejam positivos, é fundamental que os tratamentos com CBD sejam realizados de forma cuidadosa e individualizada.

REFERÊNCIAS

Beghi E. Etiology of epilepsy. In SD Shorvon, Perucca E, Engel J (Eds) The treatment of epilepsy. 2nd ed. Blackwell Science, Oxford, p. 50–64, 2023.

Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross J, Boas W, Engel J, French J, Glauser T, Mathern G, Moshé S, Nordli D, Plouin P, Scheffer I. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, Epilepsia n. 5, p. 676–685, 2005–2009.

Brstilo L, Valenzuela G, Caraballo R, Pérez MC, García BF, Guido P, Schaiquevich P. Real-World Evidence of Factors Affecting Cannabidiol Exposure in Children with Drug-Resistant Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Pharmaceutics* 2023.

Budde K, Gaedeke J. Tuberous Sclerosis Complex–Associated Angiomyolipomas: Focus on mTOR Inhibition. Am J Kidney Dis, n. 59, p. 276–283, 2012.

Bernardo W, Nobre M. Busca de evidência em fontes de informação científica. In: Prática Clínica Baseada em Evidências. São Paulo: Elsevier, p. 43-57, 2006.

Brasil. Relatório de Recomendações - Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. BrasíliaDF: Ministério da Saúde [2021], Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2021.

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, n. 92, p. 238-243, 2021.

Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. Seizure, n. 80, p.75–80, 2020.

Christie MJ, Vaughan C W. Neurobiology: Cannabinoids act backwards. Nature, n. 410, p. 527-530, 2001.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, n. 30, p. 389–399, 1989.

Cota D, Marsiano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. Int J Obes, n. 0207,0 p. 289-301, 2003.

Chou TM, Chou SM. Tuberous sclerosis in the premature infant: a report of a case with immunohistochemistry on the CNS. Clin Neuropathol, n. 8, p. 45-52, 1989.

Cross JH. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Frontiers in Neurology, v. 8. 2017.

Dalic LJ. DBS of Thalamic Centromedian Nucleus for Lennox-Gastaut Syndrome (ESTEL Trial). Annals of neurology, v.92, ed. 2, p. 347-347, 2022.

Devinsky O, Verducci C. Thiele, E. A. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. Epilepsy Behav, v. 86, p. 131-137, 2018.

Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med,* n. 377, p. 699–700, 2017.

Devinsky, O.; Marsh, E.; Friedman, D.; Thiele, E.; Laux, L. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol,* n. 15, p. 270–278, 2016.

Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*, n. 60, p. 294-302, 2019.

Di Marzo V, Bifulco M, Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Disc, v. 3, p. 771-784, 2004.

Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat Neuroscia, v. 8, p. 585-589, 2005.

Egger M, Smith GD, Philips AN. Meta-analysis: Principles and procedures. British Journal of medicine 1998; 315:1533-1537.

Kaplan EA, Offermann JW. Sievers AM. Comi Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome Pediatr Neurol, p. 71, 2017.

Gaston T, Szaflarski M. Improvement in quality of life ratings after one year of treatment with pharmaceutical formulation of cannabidiol (CBD). *Epilepsia,* v. 58, p. 155, 2017.

Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, n. 56, p. 1246–1251, 2015.

Gomez MR. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a review of the diagnostic criteria. Ann N Y Acad Sci, p. 615, 1991.

Gurgel HLC. O uso terapêutico do canabidol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. vol. 28, n. 3, Saúde Soc.: São Paulo, p. 283-295, 2019.

Ghovanloo MR. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. J Biol Chem., n. 293, vol. 43, p.16546-16558, 2018.

Herrera ML, Burneo JG. Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. Rev. Neuropsiquiatr, Lima, v. 81, n. 2, p. 82-94, 2018.

Higggins J. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions: The Cochrane Collaboration, version 6.3, 2022.

Higgins JPT. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005.

Huang CH, Hung PL, Fan PC, Lin KL, Hsu TR, Chou IJ, Lee W T. Clinical spectrum and the comorbidities of Dravet syndrome in Taiwan and the possible molecular mechanisms. *Scientific reports*, n. 11, p. 20242, 2021.

Johnston MV. Excitotoxicity in perinatal brain injury. Brain Pathol 15:234–240. Epilepsia, n. 59, p. 1540-1548, 2018.

Justinová Z, Yasar S, Redhi GH. "The endogenous cannabinoid 2-arachidonoylglycerol is intravenously self-administered by squirrel monkeys," The Journal of Neuroscience, v. 31, p. 7043–7048, 2003.

Knupp KG, Wirrel EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. CNS Drugs, v. 32, p. 335-350, 2018.

Kuzniecky R, Murro A, King D. Magnetic resonance Imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. Neurology, 43:681-7, 2023.

Lewin S. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. Implementation Science, London, v. 13, n. 2, 2018.

Liberati A. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and MetaAnalyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration.PLoS Med, v. 6, p. 7, 2009.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ. Young AC. Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature, n. 346, p. 561-564, 1990.

Meerpohl JJ, Herrle, F, Antes GE. Scientific value of systematic reviews: survey of editors of core clinical journals. v. 7, 2012.

Morita DA, Glauser TA. Lennox-Gastaut and related syndromes. In: Duchowny M, Cross H, Arzimanoglou A. Pediatric epilepsy. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2013.

Pietrafusa N. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. Paediatr Drugs. vol. 21, n. 4, 2019, p. 283-290.

Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, Huaman M, Gutierrez R. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy Seizure, v. 95, p. 56-63, 2022.

Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2018.

Rouquayrol MZ. Epidemiologia & Saúde. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 736p, 2020.

Rowland LP. Merritt Tratado de Neurologia. 11. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2023.

Plouin P, Roger P, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescense. John Libbey, ed. 2, p. 3-11, 2022.

Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. Biometrika v. 73, p.1-11, 2021.

Sait LG. Cannabidiol interactions with voltage-gated sodium channels. ELife, vol. 9, p. 250, 2020.

Sommerville K, Crockett J, Blakey GE, Morrison G. Bidirectional drug-drug interaction with coadministration of cannabidiol and clobazam in a phase 1 healthy volunteer trial. American Epilepsy Society Abstracts Database, p. 1.433, 2019.

Scheffer IE.; Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, Wong M, Zolnowska M, Checketts D, Dunayevich, E.; et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* , v. 62, p. 2505–2517, 2021.

Scheffer, IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y. O. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*, v. 62, p. 2505-2517, 2021.

Short MP, Richardson EP, Haines JL, Kwiatkwski DJ. Clinical, neuropathological and genetic aspects of the tuberous sclerosis complex. Brain Pathol, v. 5, p. 173-179, 1995.

Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel ADC, Joshi D. CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: expanded access program results, 2018.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, v. 391, p. 1085–1096, 2018.

Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, Jung JW, Kassem H, Cornett E, Paladini A, Varrassi G, Kaye AD, Viswanath O. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, v. 34, p. 463-477, 2020.

Verroti A. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure: European Journal of Epilepsy, Sheffield, v. 63, p. 17-25, 2018.

Volpe JJ. Neurology of the Newborn, Philadelphia, WB Saunders Co. Volpe JJ. Neonatal Seizures. Clin Perinatology, v. 4, p. 43, 2021.

Wang GS, Bourne DWA, Klawitter J, Sempio C, Chapman K, Knupp K, Wempe MF, Borgelt L, Christians U, Leonard J. Disposition of Oral Cannabidiol-Rich Cannabis Extracts in Children with Epilepsy. Clin. Pharmacokinet, v. 59, p. 1005–1012, 2020.

Wheless JW, Dlugos D, Miller I. Pharmacokinetics and tolerability of multiple doses of pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy. CNS Drugs, v. 33, p. 593–604, 2019.

Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. International journal of molecular sciences, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

APÊNDICE A - Registro da revisão sistemática na PROSPERO

NIHR | National Institute for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Use of cannabidiol for the alternative treatment of epilepsy for treatment in children: a systematic review with meta-analysis

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided here.

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Leonardo Noronha, Ana Paula Espíndula. Use of cannabidiol for the alternative treatment of epilepsy for treatment in children: a systematic review with meta-analysis. PROSPERO 2023 CRD42023483703 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023483703

Review question

What is the improvement in the treatment of epilepsy when using cannabidiol in children?

Searches

PubMed; Cochrane Library, embase, LILACS e Scopus.

Types of study to be included

The study is based on a systematic review of the literature that will comprise randomized clinical studies. The objective is to identify, select, evaluate and synthesize relevant evidence. about the use of CBD in patients suffering from epilepsy. And exclusionary will be everyone who is not a child and who does not suffer from epilepsy.

Condition or domain being studied

Epilepsy can present through genetic disorders or an injury such as trauma or cerebrovascular accident (CVA), which can lead patients to have impairments in motor function, cognition, behavior and quality of life. Currently, cannabidiol (CBD), from Cannabis sativa, is being used to treat epilepsy due to its therapeutic applications. Pre-clinical studies have proven that CBD has beneficial pharmacological effects, are safe and effective. The review is based on the main pharmacological and clinical characteristics associated with the use of CBD in epilepsy. In recent literature, there are not many studies regarding the effectiveness of CBD in the treatment of epilepsy, making a systematic review necessary to better elucidate its pharmacological implications and contribute to the clinical aspect.

APÊNDICE B - Quadro com as estratégias de busca para cada Base de dados, 2024

QUADRO 1 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Lilacs.

Número da estratégia	Descritores utilizados
1	mh:"Criança" OR Criança OR Crianças OR Child OR Children OR Niño OR Niños
2	mh:"Epilepsia" OR Epilepsia OR Aura OR (Distúrbio Convulsivo) OR (Epilepsia Criptogênica) OR (Epilepsia ao Despertar) OR (Epilepsia com Crises de Grande Mal ao Despertar) OR (Epilepsia do Despertar) OR Epilepsias OR (Epilepsias Criptogênicas) OR (Transtorno Convulsivo) OR Epilepsy OR Aura OR Auras OR (Awakening Epilepsy) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR Epilepsies OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR (Epilepsy, Awakening) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR Epilepsia OR Aura OR (Epilepsia Criptogénica) OR (Epilepsia al Despertar) OR (Epilepsia con Ataques de Gran Mal al Despertar) OR (Epilepsia del Despertar) OR Epilepsias OR (Epilepsias Criptogénicas) OR (Trastorno Convulsivo) OR (Trastorno de Crisis Convulsiva)
3	mh:"Canabidiol" OR Canabidiol OR Cannabidiol OR Epidiolex OR Cannabidiol OR Canabidiol
4	mh:"Cannabis" OR Cannabis OR Bangue OR Cânabe OR Cânabis OR Cânave OR Cânhamo OR (Cânhamo-da-Índia) OR Cannabi OR (Cannabis chinensis) OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR (Cannabis sativa indica) OR Ganja OR Haxixe OR (Linho-Cânhamo) OR Maconha OR Cannabis OR Bhang OR Bhangs OR Cannabi OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Ganja OR Ganjas OR Hashish OR Hashishs OR Hemp OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Hemps OR Marihuana OR Marijuana OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR Cannabis OR Bangue Cannabi OR (Cannabis chinensis) OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR (Cannabis sativa indica) OR Cáñamo OR Ganga OR Hachís OR Mariguana OR Marihuana OR Marijuana

QUADRO 2 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Pubmed.

Número da estratégia	Descritores utilizados
1	"Child"[Mesh] OR Child OR Children
2	"Epilepsy"[Mesh] OR Epilepsy OR Epilepsies OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies,

	Cryptogenic) OR Aura OR Auras mh:"Criança" OR Criança OR Crianças OR Child OR Children OR Niño OR Niños
3	"Cannabidiol"[Mesh] OR Cannabidiol OR Epidiolex
4	"Cannabis"[Mesh] OR Cannabis OR Cannabi OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR Marihuana OR Marijuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas

QUADRO 3 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Web of Science.

Número da estratégia	**Descritores utilizados**
1	"Child" OR Child OR Children
2	"Epilepsy" OR Epilepsy OR Epilepsies OR "Seizure Disorder" OR "Seizure Disorders" OR "Awakening Epilepsy" OR "Epilepsy, Awakening" OR "Epilepsy, Cryptogenic" OR "Cryptogenic Epilepsies" OR "Cryptogenic Epilepsy" OR "Epilepsies, Cryptogenic" OR Aura OR Auras
3	"Cannabidiol" OR Cannabidiol OR Epidiolex
4	"Cannabis" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR "Plant, Hemp" OR "Plants, Hemp" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas

QUADRO 4 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Scopus.

Número da estratégia	**Descritores utilizados**
1	"Child" OR Child OR Children
2	"Epilepsy" OR Epilepsy OR Epilepsies OR "Seizure Disorder" OR "Seizure Disorders" OR "Awakening Epilepsy" OR "Epilepsy, Awakening" OR "Epilepsy, Cryptogenic" OR "Cryptogenic Epilepsies" OR "Cryptogenic Epilepsy" OR "Epilepsies, Cryptogenic" OR Aura OR Auras
3	"Cannabidiol" OR Cannabidiol OR Epidiolex
4	"Cannabis" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR "Plant, Hemp" OR "Plants, Hemp" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas

QUADRO 5 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Cochrane.

Número da estratégia	Descritores utilizados
1	Child
2	Epilepsy
3	Cannabidiol
4	Cannabis

QUADRO 6 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Embase.

Número da estratégia	Descritores utilizados
1	'child'/exp OR 'children' OR 'child'
2	'epilepsy'/exp OR 'acute epilepsy' OR 'attack, epileptic' OR 'cerebral seizure, epileptic' OR 'chronic epilepsy' OR 'comitial disease' OR 'convulsion, epileptic' OR 'convulsive epilepsy' OR 'epilepsia' OR 'epilepsy, convulsive' OR 'epileptic' OR 'epileptic attack' OR 'epileptic convulsion' OR 'epileptic disorder' OR 'epileptic fit' OR 'epileptic insult' OR 'epileptic seizure' OR 'epileptic seizure, cerebral' OR 'epileptic syndrome' OR 'epileptic syndromes' OR 'falling sickness' OR 'fit, epileptic' OR 'seizure, epileptic' OR 'sickness, falling' OR 'tardy epilepsy' OR 'epilepsy'
3	'cannabidiol'/exp OR 'nabidiolex' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR 'cannabidiol'
4	'cannabis'/exp OR 'bhang' OR 'cannabis alkaloid' OR 'cannabis constituent' OR 'cannabis extract' OR 'cannabis herba' OR 'cannabis leaf' OR 'Cannabis sativa extract' OR 'Cannabis sativa leaf' OR 'Cannabis sativa resin' OR 'cannador' OR 'charas' OR 'ganja' OR 'ganjah' OR 'hashish' OR 'hashish oil' OR 'hemp extract' OR 'herba cannabis' OR 'Indian bhang' OR 'Indian ganja' OR 'marihuana' OR 'marijuana' OR 'mexican marihuana' OR 'cannabis'

QUADRO 7 - Estratégia de busca utilizada para as bases de dados Google Acadêmico.

Número da estratégia	Descritores utilizados
1	Child
2	Epilepsy
3	canabidiol
4	Cannabis

APÊNDICE C - Artigos excluídos com a razão da exclusão

Autor / Ano	Motivos para exclusão
Amann, L. *et al*., 2022	5
Balachandran, P. *et al*., 2021	1
Belmaker, R. *et al*., 2023	1
Berweck, S. *et al*., 2015	1
Bialer, M. *et al*., 2015	1
Boleti, A. *et al*., 2024	3
Boyd, B. *et al*., 2019	1
Ciccone, I. *et al*., 2023	1
Challal, S. *et al*., 2023	1
Cherry, A. *et al*., 2024	2
Chrepa, V. *et al*., 2024	3
Chhabra, M. *et al*., 2024	5
Gong, X. *et al*., 2022	3
Dahdah, L. *et al*., 2018	1
Deng, D. *et al*., 2024	2
Desnous, B. *et al*., 2023	1
Devinsky, O. *et al*., 2024	5
Fan, H. *et al*., 2023	1
Gaston, T. *et al*., 2023	1
Gilmartin, C. *et al*., 2021	1
Gilmartin, C. *et al*., 2024	1
Ghosh, S. *et al*., 2021	4
Golub, V. *et al*., 2021	8
Golub, V. *et al*., 2021	1
Hammond, C. *et al*., 2020	1
He, X. *et al*., 2024	1
Hidding, U. *et al*., 2023	5
Hill, K. *et al*., 2021	5
Jennotte, O. *et al*., 2023	3
Johnson, D. *et al*., 2023	1

Jovel, C. *et al*., 2023	1
Kelly, L. *et al*., 2023	1
Kim, S. *et al*., 2022	1
Kisiolek, J. *et al*., 2023	1
Kouba, B. *et al*., 2024	1
Kochen, S. *et al*., 2023	1
Knopf, A. *et al*., 2019	1
Jasti, M. *et al*., 2024	1
Johannessen, S. *et al*., 2010	2
Junior, E. *et al*., 2021	5
Lagae, L. *et al*., 2018	1
Lattanzi, S. *et al*., 2021	1
Ledri, L. *et al*., 2016	1
Leitner, D. *et al*., 2022	1
Liu, Y. *et al*., 2024	1
Liu, Z. *et al*., 2023	1
Mandelbaum, D. *et al*., 2016	1
Mimura, P. *et al*., 2017	1
Moore, A. *et al*., 2024	2
Morano, A. *et al*., 2020	5
Nieoczym, D. *et al*., 2024	1
Nowicki, M. *et al*., 2021	1
Ong, K. *et al*., 2020	2
Owens, B. *et al*., 2015	5
Papoutsis, I. *et al*., 2024	3
Parihar, R. *et al*., 2023	1
Parrella, N. *et al*., 2023	1
Peggy, A. *et al*., 2024	1
Pigliasco, F. *et al*., 2020	1
Pillai, S. *et al*., 2024	1
Perucca, E. *et al*., 2017	1
Pires, H. *et al*., 2024	3
Press, C. *et al*., 2015	7

Preto, P. *et al*., 2023	1
Reddy, D. *et al*., 2023	1
Roeder, N. *et al*., 2021	1
Romariz, S. *et al*., 2024	1
Rosemberg, E. *et al*., 2018	3
Sampaio, M. *et al*., 2024	2
Satta, V. *et al*., 2016	1
Sawwa. R. *et al*., 2020	6
Shahzad, H. *et al*., 2023	3
Shrivastaca, A. *et al*., 2023	1
Sullivan, D. *et al*., 2015	1
Sullivan, S. *et al*., 2024	1
Sun, M. *et al*., 2024	1
Tallon, M. *et al*., 2023	3
Theken, K. *et al*., 2024	1
Tripson, A. *et al*., 2023	1
Tripson, M. *et al*., 2023	1
Tournebize, J. *et al*., 2019	4
Tzadok, M. *et al*., 2016	2
Verma, R. *et al*., 2021	1
Voicu, V. *et al*., 2023	1
Wang, S. *et al*., 2024	3
Wong, T. *et al*., 2023	1
Wheless, J. *et al*., 2024	1
Wu, C. *et al*., 2023	2
Wu, J. *et al*., 2022	2
Zeeta, B. *et al*., 2022	1
Zion, Z. *et al*., 2023	8

APÊNDICE D - Questionário Joanna Briggs Institute estudos casos coorte

Título: **LONG-TERM SAFETY AND TREATMENT EFFECTS OF CANNABIDIOL IN CHILDREN AND ADULTS WITH TREATMENT-RESISTANT EPILEPSIES: EXPANDED ACCESS PROGRAM RESULTS**

Data: 12/07/2018 Autor: Szaflarski, Jersy P.

Ano: 2018 Número de registro: 10.1111/epi.14477

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	X	☐	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	☐	☐	X	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	☐	X	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	X	☐	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	☐	X	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

Título: **USO DEL CANNABIS MEDICINAL EN NIÑOS CON ENCEFALOPATIAS EPILEPTICAS FARMACORRESISTENTES. EXPERIÊNCIA NO HOSPITAL GARRAHAN**

Data: 15/09/2022 Autor: Caraballo, Roberto H.

Ano: 2022 Número de registro: biblio-1399593

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	X	☐	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	☐	X	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	X	☐	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	☐	X	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

Título: **PHARMACOKINETICS OF CANNABIDIOL IN CHILDREN WITH REFRACTORY EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY**

Data: 22/09/2018 Autor: Guido, Paulo C.

Ano: 2020 Número de registro: 10.1111/epi.16781

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	X	☐	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	☐	☐	X	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	☐	X	☐	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	X	☐	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	☐	X	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	☐	X	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	X	☐	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

Título: **CANNABIDIOL FOR TREATING LENNOX-GASTAUT SYNDROME AND DRAVET SYNDROME IN KOREA**

Data: 28/10/2020 Autor: Chung, Mo K.

Ano: 2020 Número de registro: 10.3346/jkms.2020.35.e427

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	☐	X	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	☐	☐	X	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	X	☐	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	X	☐	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	X	☐	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

Título: **PURIFIED CANNABIDIOL AS ADD-ON THERAPY IN CHILDREN WITH TREATMENT-RESISTANT INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME**

Data: 15/01/2024 Autor: Valenzuela, Gabriela N.

Ano: 2024 Número de registro: 10.1016/j.seizure.2024.01.010

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	X	☐	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	☐	X	☐	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	☐	X	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	X	☐	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	X	☐	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

Título: **REAL-WORLD EVIDENCE OF FACTORS AFFECTING CANNABIDIOL EXPOSURE IN CHILDREN WITH DRUG-RESISTANT DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES**

Data: 10/08/2023 Autor: Brstilo, Lucas.

Ano: 2023 Número de registro: 10.3390/pharmaceutics15082120

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	X	☐	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	X	☐	☐	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	X	☐	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	☐	X	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	X	☐	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

Título: **CANNABIDIOL IN CHILDREN WITH TREATMENT-RESISTANT EPILEPSY WITH MYOCLONIC-ATONIC SEIZURES**

Data: 12/05/2023 Autor: Caraballo, Roberto H.

Ano: 2023 Número de registro: 10.1016/j.yebeh.2023.109245

	Sim	Não	Não está claro	Não aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	X	☐	☐	☐
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	X	☐	☐	☐
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
4. Foram identificados fatores de confusão?	☐	X	☐	☐
5. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão?	☐	X	☐	☐
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	X	☐	☐	☐
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	X	☐	☐	☐
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorressem?	☐	X	☐	☐
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, os motivos da perda do acompanhamento foram descritos e explorados?	X	☐	☐	☐
10. Foram utilizadas estratégias para abordar o acompanhamento incompleto?	X	☐	☐	☐
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	X	☐	☐	☐

ARTIGO

Uso do canabidiol para o tratamento alternativo da epilepsia em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática com metanálise

Leonardo Noronha Queiroz Santos[1]. Irene Lustosa Dias[1], Lucas Fernandes Ananias[1], Mariane de Oliveira Gomes[1], Samuel Pedro Pereira Silveira[1], Roberto Alexandre Dezena[3] e Ana Paula Espíndula[2]

[1]Universidade Federal do Triângulo Mineiro

[2]Departamento de Anatomia Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

[3]Departamento de Neurocirurgia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Centro de Pesquisas Prof. Aluízio Rosa Prata Rua Vigário Carlos, 100 - 2º andar Bairro Abadia, Uberaba-MG, Brasil Telefone: (34) 3700-6867

Email: leonardonoronhaqs@gmail.com

RESUMO

Objetivos: verificar a eficácia e segurança do uso do Canabidiol (CBD), compreender melhores efeitos do uso terapêutico e acompanhar a melhora de sinais e sintomas em pacientes pediátricos e adolescentes acometidos por crises epilépticas.

Métodos: O estudo seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting itens for Systematic Reviews and Metanalyses). A busca foi feita nas bases de dados científicas Pubmed, Cochrane Library, Embase, Lilacs, Scopus e na literatura cinzenta Google Scholar, sem restrição de idioma ou data.

Resultados: Foram incluídos estudos feitos em crianças com idade entre 0 à 18 anos que respondessem à pergunta principal dessa Revisão sistemática. O uso de cannabis medicinal, como alternativa aos medicamentos anticrise, parecem ser seguros e eficazes para reduzir a frequência e a duração das crises epilépticas. A exposição ao CBD variou a posologia de 5-25 mg/kg/dia e o acompanhamento por um longo período.

Conclusão: O canabidiol se apresenta como uma importante alternativa ao tratamento convencional, em termos de eficácia e tolerância nas epilepsias refratárias com início imediato e em outras epilepsias no futuro.

Palavras - chave: Canabidiol; Cannabis; Criança; Epilepsia.

INTRODUÇÃO

As crises epilépticas (CE) são decorrentes de uma disfunção fisiológica temporária do cérebro provocadas por uma descarga hipersincrônica anormal e autolimitada de neurônios corticais que podem levar ao acometimento da função cerebral com prejuízos motores, sensitivos, viscerais e comportamentais, acompanhadas ou não por déficit de consciência (Rowland et al., 2023). A maior prevalência dessas crises está na faixa etária pediátrica e ocorrem em aproximadamente 10% das crianças (Jonhston et al., 2022). A avaliação diagnóstica da epilepsia possui uma tríade de objetivos: determinar se o paciente tem epilepsia, classificar o tipo de epilepsia e identificar a síndrome epiléptica, se possível; e definir a causa subjacente específica (Rowland et al., 2023). As crises epilépticas parciais, conhecidas também como crises focais, manifestam-se através de convulsões que envolvem uma área específica do cérebro. Elas ocorrem devido a uma descarga anormal de sinais elétricos. Os sintomas podem incluir comportamentos alterados, como movimentos repetitivos, alucinações e perda do senso de realidade. A

epilepsia generalizada caracteriza-se pela manifestação de convulsões que afetam simultaneamente ambos os hemisférios cerebrais ou grupos de células em cada lado do cérebro. Embora se iniciem em uma região específica, as convulsões generalizadas tendem a se espalhar de maneira mais difusa. As displasias corticais são malformações do neocórtex resultantes de alteração nos processos de proliferação, migração e diferenciação, que ocorrem desde a quarta semana de vida embrionária até após o nascimento, sendo responsável por 15% a 20% das epilepsias de difícil controle (Kuzniecky et al., 2023). A avaliação diagnóstica de um recém-nascido deve incluir história pré-natal e perinatal completas, exame físico e neurológico detalhados e com procedimentos de neuroimagem. Dada a presença frequente de lesões cerebrais é necessário a utilização da ultrassonografia de fontanela.

A síndrome de Dravet (SD) é uma doença genética rara, progressiva e incapacitante conhecida como "epilepsia mioclônica grave da infância" que leva a deterioração cognitiva e motora. É caracterizada por múltiplos tipos de crises convulsivas prolongadas, alterações na linguagem, desordens na coordenação motora, dificuldade em aprendizagem, qualidade do sono alterada e distúrbio do ritmo circadiano (Dalic et al., 2022).

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica da infância, na qual é observado o comprometimento cognitivo e motor grave, com a presença da tríade de sintomas: déficit intelectual progressivo, múltiplas e variadas crises tônicas com controle difícil e anormalidades no eletroencefalograma (EEG) (Morita et al., 2013).

A síndrome da Esclerose Tuberosa (TSC) é uma doença genética autossômica dominante associada a altas taxas de lesão, está relacionada a convulsão e comprometimento cognitivo e é responsável por 4% de todas as epilepsias infantis (Gomez et al., 1991).

METÓDOS

Foi realizada uma RS da literatura para verificar o uso alternativo do CBD em pacientes pediátricos, que sofrem de epilepsia com sintomas graves. O trabalho foi baseado nas recomendações do "Center for Reviews Dissemination" (CRD) e da "Cochrane Collaboration". Para assegurar a transparência, reprodutibilidade e evitar o risco de viés de publicação e a duplicidade de revisões, foi registrada em uma base de dados de Revisão Sistemática - PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) (Prospero, 2011) com o número de registro CRD42023483703.

O levantamento bibliográfico do uso alternativo do CBD foram utilizadas bases especificas na área da saúde: PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS e WEB OF SCIENCE. Além disso, foi realizada uma procura na literatura cinzenta Google Scholar, uma verificação na lista de referências de cada estudo incluído.

A elaboração da estratégia de busca e da pergunta norteadora foi feita por meio do acrônimo PECOS, onde P (paciente ou população) corresponde à descrição das características ou estágio da doença, da população em investigação, ou ainda, definição da condição de interesse; E (exposição) corresponde a critérios para sua aferição, dose/quantidade da exposição; C (comparação ou controle) relaciona-se à descrição dos critérios que serão utilizados para avaliar a efetividade da intervenção; O (outcomes) refere-se ao desfecho clínico (a resposta encontrada) e S (estudo) tipo de estudo (Bernardo et al., 2006). Estratégia adotada: PECOS (Participante: Crianças e adolescentes que sofrem com epilepsia, Exposição: Tratamento alternativo com CBD, Comparador: Tratamento com outros fármacos, O desfecho (outcome): Melhoria dos sinais e sintomas da epilepsia em pacientes pediátricos e adolescentes, S tipo de estudo (study): Estudos Observacionais do tipo Coorte.

Foram incluídos estudos que contivessem crianças entre 0 a 18 anos incompletos, sem restrição de idioma até o período de agosto de 2024, que respondessem à pergunta dessa Revisão Sistemática. Para realizar essa revisão, foram incluídos estudos feitos em seres humanos, publicados em todos os idiomas até o período de agosto de 2024 e que respondessem à pergunta da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: Artigos que não respondessem à pergunta da RS; Poster, resumo de congresso ou conferência e short comunication. Texto completo indisponível em que o autor não tenha respondido as nossas tentativas de contato, três tentativas em um período de três semanas; Estudos que contivessem participantes que possuíssem alguma outra crise de epilepsia em adolescentes, adultos e idosos.

Os resultados foram exportados para o Software Rayyan armazenou os seguintes dados sobre cada estudo: nome, autor, título, revista onde foi publicado, número, volume, páginas, seção, resumo e palavras-chave. Os artigos foram incluídos em duas fases. Fase I: dois revisores independentes analisaram os títulos e resumos conforme os critérios de elegibilidade. Fase II: Os artigos selecionados na fase I, foram lidos na integra e selecionados conforme os critérios de elegibilidade.

Dois revisores independentes (LNQS e ILD) coletaram os dados dos artigos selecionados na fase II. Uma vez selecionados, as informações foram cruzadas com a terceira revisora, quando houve divergência na seleção de algum estudo (APE). O Software Ryyan foi usado para coletar referências e realizar as fases I e II. As informações coletadas foram: autor, tipo de estudo, ano de publicação, país, característica dos pacientes pediátricos (tamanho da amostra, sexo, idade); características clínicas, uso do fármaco ou CBD, resultados, principais desfechos e conclusões.

A metanálise foi conduzida usando o software Meta-DiSc 1.4. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi examinada por meio da estatística I^2. As evidências de

heterogeneidade foram consideradas significativas quando uma estatística I^2 grande (I^2 75%) foi encontrada. Nesse caso, foi realizada a meta-regressão, para identificar os possíveis fatores da alta heterogeneidade, como também foi realizada a análise de sensibilidade, considerando o risco de viés dos estudos incluídos.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados e na literatura cinzenta gerou 2.957 artigos. Desses, 343 eram duplicados, e ao excluir, restaram 2.614 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos de cada estudo, 2.607 registros foram excluídos por não se adequarem ao tema, e com isso, 7 artigos foram considerados eleitos e lidos na íntegra (Figura 1). As informações extraídas dos artigos que evidenciam a resposta da pergunta de interesse (Tabela 1).

O gráfico de risco de viés (Figura 2) dos estudos incluídos indicaram baixo risco de viés com relação ao estado do paciente pediátrico que sofre de epilepsia e a dose de canabidiol.

A principal limitação metodológica dos estudos relacionou-se com os domínios "limitação metodológica" e "fatores de confusão", "momento da exposição" e "estratégias de abordagem", pois os estudos demonstraram uma variação em cada paciente devido ao grau de epilepsia acometidos nos pacientes pediátricos.

A metanálise é uma metodologia estatística focada na análise dos dados da RS, com o objetivo de resumir os resultados de todos os estudos numa única medida, melhorando a confiança nos resultados (Egger *et al*., 1998). Esta metanálise foi feita com todos os estudos do tipo coorte, sete, incluídos nessa Revisão sistemática (Figura 3).

O gráfico de floresta (Figura 3) apresenta o Risco Relativo (RR) geral de 1,51 (modelo aleatório), sugerindo que o evento no grupo experimental é aproximadamente 51% mais provável de ocorrer em comparação ao grupo controle. Como o intervalo de confiança (IC 95%: 1,34 - 1,69) não cruza a linha vertical 1**,** o efeito é estatisticamente significativo.

O estudo de Szaflarski *et al*. (2018) apresenta um peso dominante na análise (91,3% no modelo fixo e 92,3% no modelo aleatório), o que reflete sua grande contribuição para o resultado combinado devido ao tamanho amostral elevado. Porém, estudos menores também contribuem para o cálculo global, embora com pesos mais baixos. A ausência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) indica que os resultados dos estudos são consistentes e que não há diferenças substanciais entre os efeitos relatados, permitindo uma combinação confiável dos dados.

A combinação da baixa heterogeneidade, a significância estatística do RR geral e a consistência entre os modelos fixo e aleatório reforça a confiabilidade dos resultados da metanálise. Contudo, é importante considerar o impacto desproporcional do estudo de Szaflarski *et al*. (2018) que pode influenciar a generalização dos achados.

DISCUSSÃO

O estudo analisou e validou sete artigos que abordaram o uso do CBD como tratamento complementar em pacientes pediátricos que apresentam crises epilépticas. Esses artigos destacaram a relevância dessa substância nos episódios das crises, reforça sua importância no contexto do estudo em questão. Dessa forma, a discussão sobre o comportamento do CBD no corpo desses pacientes na atuação na melhora de sinais e sintomas. O uso do CBD em crianças que apresentam convulsões pode atuar como um possível modulador dos canais de sódio (Nav). Diante desse fato avaliou-se os mecanismos terapêuticos e a segurança do uso do CBD e suas interações no sistema nervoso central, ou seja, os canabinoides atua nos canais de sódio dependentes de voltagem para o tratamento de epilepsias infantis. Na literatura encontra-se descrito que o uso do CBD em crianças com epilepsia leva a um bloqueio das correntes Nav, o que aponta para sua eficácia no uso terapêutico (Ghovanloo *et al*., 2018 e Sait *et al*., 2020). A SD e a SLG são raras epilepsias associadas a canais de sódio, sendo comum pacientes com SD apresentar mutações no

gene hNav1.1 SCN1A. Com isso houve uma redução de quase 80% nas convulsões e os pacientes apresentaram boa adaptabilidade ao tratamento com a melhora de sinais e sintomas com uso do CBD (Sait *et al.*, 2020). Corroborando com os achados dessa RS. A partir de 2016, o interesse em estudos sobre crises epilépticas e o papel do CBD aumentou, com destaque para suas interações com canais de sódio dependentes de voltagem. Embora evidências indiquem que o CBD pode modular esses canais e outros receptores, os mecanismos moleculares detalhados dessas interações ainda não estão totalmente elucidados (Ghovanloo *et al*., 2018). Entretanto, um número elevado de pacientes pode apresentam efeitos adversos leves**.** Estudos frequentemente relatam sonolência e diarreia, em uma alta proporção de participantes (Devinsky *et al*., 2016).

O estudo, Caraballo *et al*. (2023), a melhora de sinais e sintomas e eficácia no tratamento foram de 31,8% dos pacientes no período de 3 meses e em 20,5% no período de 6 meses, incluindo ambos os grupos LGS e DS. No grupo DS, foram de 30,0% na avaliação de 3 meses na melhora das crises epilépticas. Resultados evideciaram que a frequência mensal de convulsões motoras experimentadas pelo grupo DS usando CBD reduziu em 6,5%, em comparação com o grupo placebo, 0,8%. Já no estudo de Devinsky *et al*. (2018) descreve que os pacientes com DS incluídos no estudo não apresentaram melhora significativa nas convulsões em geral, exceto nas convulsões motoras. O número de casos que experimentaram uma redução dos episódios de convulsões motoras de pelo menos 50% foi maior no grupo que utilizaram o CBD com 20 mg/kg/dia em comparação ao grupo CBD 10 mg/kg/dia. Os eventos adversos relacionados à administração de CBD foram leves, e os eventos adversos mais comuns foram a sonolência e problemas gastrointestinais, como diarreia (Devinsky *et al*., *2018*).

Crianças com epilepsia resistente a medicamentos podem desenvolver interações medicamentosas com o CBD, especialmente quando tratadas com uma formulação de

óleo de CBD, o que pode aumentar a probabilidade de interações, particularmente com o uso de levotiroxina. A solução oral de CBD foi segura e bem tolerada em um estudo descrito na literatura, após um ano de acompanhamento. Em comparação com relatos anteriores, sonolência e diminuição do apetite foram os eventos adversos mais frequentes observados, sendo comumente associados ao uso de CBD em pacientes pediátricos (Geffrey *et al*., 2015). Pacientes com a SD, LGS e a TSC, frequentemente apresentam resistência ao tratamento com medicamentos convencionais. Como alternativa, o uso de CBD purificado, como o Convupidiol®, tem mostrado eficácia. Tipos de crises como ataques de queda, ausências atípicas, convulsões tônico-clônicas e tônicas, além de status epiléptico não convulsivo, responderam positivamente ao CBD. Outros tipos de epilepsias mioclônicas infantis em pacientes com encefalopatias epilépticas também responderam bem ao CBD (Caraballo *et al*., 2024).

A análise farmacocinética e farmacodinâmica descrita em um estudo demonstrou que o uso de CBD está associado a efeitos adversos, como elevação das enzimas hepáticas ALT e AST, diarreia, fadiga, aumento da Gama-GT, perda de apetite, erupção cutânea e sonolência. Além disso, o clobazam (em uma análise separada) foi identificado como um fator significativo, contribuindo para o aumento da Gama-GT, a redução da perda de apetite e o aumento da sonolência. Os resultados desse estudo ressaltam a necessidade de ensaios clínicos adicionais para confirmar a eficácia e a segurança do uso de CBD como tratamento adjuvante na epilepsia, bem como para determinar a melhor forma de sua administração (Sait *et al*., 2020).

A avaliação da robustez das evidências desta Revisão Sistemática (RS) foi considerada “muito baixa”, o que implica que em futuras pesquisas venham a ter um impacto significativo na estimativa dos efeitos. Isso está de acordo com as conclusões desta

revisão, uma vez que a certeza das evidências foi altamente suspeita. A ausência de heterogeneidade dos estudos analisados, mostrou o grau da sua confiabilidade.

As limitações desta RS incluem variáveis de confusão, como o grau de epilepsia, a idade das crianças e a terapêutica escolhida pelos médicos. Além disso, a interpretação dos prontuários pode variar de acordo com a perspectiva do avaliador. Estudos primários frequentemente utilizam análises de regressão multivariada para reduzir a influência dessas variáveis de confusão, mas isso também pode limitar o estudo, especialmente no que se refere à dosagem do CBD. Essa Revisão sistemática mostrou que o uso do CBD como tratamento alternativo depende da gravidade das epilepsias em crianças. Foi observada segurança, eficácia e boa tolerância no manejo terapêutico de epilepsias refratárias, especialmente quando o tratamento é iniciado de forma imediata. O uso de canabidiol (CBD) no tratamento de crianças acometidas pela epilepsia tem mostrado avanços promissores. É crucial que mais estudos sejam conduzidos com rigor metodológico para que se possa estabelecer com precisão a eficácia e segurança do CBD em tratamentos pediátricos a longo prazo. embora os resultados iniciais sobre a prevalência da melhora dos sinais e sintomas sejam positivos, é fundamental que os tratamentos com CBD sejam realizados de forma individualizada.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi apoiado pelo Núcleo Interdisciplinar de estudos em revisões Sistemáticas – UFTM.

REFERÊNCIAS

Bernardo, W.; Nobre, M. Busca de evidência em fontes de informação científica. In: Prática Clínica Baseada em Evidências. São Paulo: Elsevier, p. 43-57, 2006.

Brstilo, L, Valenzuela, G, Caraballo, R, Pérez, MC, García, BF, Cáceres, GP, Schaiquevich, P. (2023) Real-World Evidence of Factors Affecting Cannabidiol Exposure in Children with Drug-Resistant Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Pharmaceutics* . doi.org/10.3390/pharmaceutics15082120

Caraballo, R, Demirdjian, G, Reyes, G, Huaman, M, Gutierrez, R. (2020). Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. Seizure, n. 80, p.75–80. 10.1016/j.seizure.2020.06.005

Devinsky, O, Nabbout, R, Miller, I, Laux, L, Zolnowska, M, Wright, S, Roberts, C. (2019). Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*, n. 60, p. 294-302.10.1111/epi.14628

Devinsky, O, Verducci, C, Thiele, EA. (2018). Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. Epilepsy Behav, v. 86, p. 131-137. 10.1016/j.yebeh.2018.05.013

Egger, M, Smith GD, Philips AN. (1998). Meta-analysis: Principles and procedures. British Journal of medicine; 315:1533-1537. 10.1136/bmj.315.7121.1533

Geffrey, AL, Pollack, SF, Bruno, PL, Thiele, EA. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, n. 56, p. 1246–1251. 10.1111/epi.13060

Ghovanloo, MR. (2018). Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. J Biol Chem., n. 293, vol. 43, p.16546-16558. doi.org/10.34119/bjhrv7n2-194

Gomez, MR. (1991). Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a review of the diagnostic criteria. Ann N Y Acad Sci, p. 615. 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37742.x

Johnston, MV. (2018) Excitotoxicity in perinatal brain injury. Brain Pathol 15:234–240. Epilepsia, n. 59, p. 1540-1548. 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00526.x

Kuzniecky, R, Murro, A, King, D. (2023). Magnetic resonance Imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. Neurology, 43:681-7. 10.1212/wnl.43.4.681

Morita, DA, Glauser, TA. (2013). Lennox-Gastaut and related syndromes. In: Duchowny M, Cross H, Arzimanoglou A. Pediatric epilepsy. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division. 10.34119/bjhrv6n4-341

Rowland, L. P. Merritt Tratado de Neurologia. 11. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2023.

Szaflarski, JP, Bebin, EM, Comi, AM, Patel, AD, Joshi, D. (2018). CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: expanded access program results. 10.1111/epi.14477

Valenzuela. RG, Fortini, A. Espeche, B. Gamboni, W. (2023). Cannabidiol in children with treatment-resistant epilepsy with myoclonic-atonic seizures 10.1016/j.seizure.2024.01.010

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos participantes voluntários desta pesquisa tempo e esforços. Stuart WS MacDonald reconhece o gracioso apoio da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Os autores também estendem seus mais sinceros agradecimentos à Dra. Ana Paula Espíndula por seus insights, apoio e recomendações de especialistas.

CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

Leonardo Noronha Queiroz Santos (Conceitualização, Análise formal, Investigação, Metodologia, Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição), Mariane (Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição) Irene (Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição), Samuel Pedro Pereira Silveira (Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição) e Revisão do Inglês , Roberto Alexandre Dezena (Conceitualização, Curadoria de dados, Aquisição de financiamento, Investigação, Metodologia, Administração de projeto, Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição) e Ana Paula Espíndula (Conceitualização, Curadoria de dados, Aquisição de financiamento, Investigação, Metodologia, Administração de projeto, Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição).

TABELAS

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

Autor/Ano/ País	Objetivo	Tipo de estudo	Amostras	Métodos	Resultados/ Conclusões
1 - Brstilo *et al.,* (2023) Argentina	Tem como objetivo correlacionar as concentrações plasmáticas de CBD e determinar a frequência de convulsões após a administração de uma solução de óleo de CBD purificado em crianças com desenvolvimento resistente a medicamentos.	Coorte	Pacientes pediátricos com idade entre 2 e 18 anos com diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos foram incluídos no estudo. Um total de 23 pacientes foram incluídos no estudo.	Estavam recebendo uma formulação oral de CBD purificado em óleo de gergelim duas vezes ao dia (Convupidiol ®), CBD 100 mg/mL) por pelo menos 21 dias. A dose inicial foi de 2 mg/kg/dia e foi aumentada de acordo com a tolerabilidade individual e as necessidades neurológicas até uma dose máxima de 25 mg/kg/dia.	O diagnóstico mais frequente foi LGS, seguido por outras síndromes menos frequentes. 68% dos casos foram tratados com quatro ou mais denotando a gravidade da coorte estudada. São frequentemente usados foram levetiracetam (n = 20, 90,9%), sultiame (n = 12, 54,5%), clobazam (n = 11, 50,0%), topiramato (n = 12, 40,1%) e levotiroxina (n = 10, 31,8%).

					O estudo mostrou que a o aumento significativo no CBD C0 quando administrado com levotiroxina, em pacientes com dieta cetogênica e administrado concomitantemente com alimentos, pode causar uma melhorar significativa nas crises epilépticas.
2 - Caraballo *et al.,* (2023) EUA	Este estudo multicêntrico teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade do canabidiol complementar (CBD) em pacientes resistentes ao tratamento convencional com epilepsia com crises mioclônico-atônicas.	Coorte	Foi projetado um estudo prospectivo incluindo pacientes pediátricos com encefalopatias epilépticas refratárias entre 2 e 12 anos de idade. Crianças excluídas do estudo sem diagnóstico confirmado ou com crise sintomática e alergia ao óleo de CBD ou outra condição que implique instabilidade clínica.	Foram incluídos pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos de epilepsia resistentes ao tratamento com crises mioclônico-atônicas. O CBD foi adicionado em doses que variaram de 8 a 40 mg/kg/dia. A eficácia foi avaliada comparando a frequência das crises antes e depois do início da terapia com CBD.	Após um acompanhamento médio de 19 meses, 15/26 pacientes (57,7%) que receberam CBD adicional tiveram uma redução de >50% nas convulsões; três (11,5%) ficaram livres de crises. Os restantes 11 pacientes (42,3%) tiveram uma redução de 25-50% nas crises. Os ataques de queda, incluindo convulsões mioclônico-atônicas e

					convulsões tônico-clônicas generalizadas, bem como ausências atípicas e estado de mal epiléptico não convulsivo responderam bem ao CBD.
3 - Caraballo *et al.,* (2024) EUA	Este estudo multicêntrico teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade do CBD em pacientes resistentes ao tratamento com epilepsia com crises mioclônico-atônicas.	Coorte	Foram incluídos 30 pacientes com média de idade 5,5 anos com episódios de epilepsia com duração média de 6 meses.	O estudo avaliou pacientes que visitaram o Departamento de Neurologia Pediátrica do Asan Medical Center de março de 2019 a fevereiro de 2022 e foram tratados com CBD. O resultado foi a resposta clínica ao CBD (≥50% ou <50% de redução de convulsões 1, 3 e 6 meses após a introdução do CBD e a última consulta de acompanhamento). Eventos adversos	Dezesseis pacientes (53,3%) apresentaram redução ≥ 50% das crises. Em uma análise univariada, os pacientes cuja epilepsia começou após os 3 anos de idade tiveram maior probabilidade de responder ao CBD. Eventos adversos foram observados em 11 pacientes (36,6%) o mais comum foi sonolência. O resultado foi a resposta clínica ao CBD (≥50% ou <50% de redução de convulsões 1, 3 e 6 meses após a introdução do CBD e a última consulta de

				relevantes foram monitorados.	acompanhamento). Eventos adversos relevantes foram monitorados.
4 - Chung *et al.,* (2020) Coreia do Sul	O estudo avaliou a eficácia e tolerabilidade do CBD como terapia complementar para a síndrome de Lennox-Gastaut (SGL) de início na infância.	Coorte	Trinta pacientes foram incluídos. A idade média de início da epilepsia foi de 5,5 anos, com uma duração média do tratamento com CBD de 6 meses. Dezesseis pacientes (53,3%) apresentaram redução ≥50% das crises no último acompanhamento.	Foram revisados prontuários médicos eletrônicos e fatores clinicamente relevantes (incluindo tipo de epilepsia e convulsões, etiologia e número de medicamentos antiepilépticos usados concomitantemente).	Analisamos 34 pacientes no grupo LGS e 10 pacientes no grupo DS entre as idades de 1,2–15,8 anos. Na avaliação de 3 meses, a redução geral da frequência de convulsões no grupo LGS foi de 52,9% (redução de >50% em 32,3% dos casos) e 29,4% na avaliação de 6 meses (redução de mais de 50% em 20,6%). No grupo DS, a redução da frequência de convulsões em mais de 50% foi de 30% e 20% na avaliação de 3 e 6 meses, respectivamente. Bons resultados foram definidos como a redução da frequência de convulsões em mais de 50% e resultados

					semelhantes foram observados nos grupos LGS e DS. O CBD foi seguro e tolerável para uso e pode-se esperar que reduza potencialmente a frequência de convulsões em pacientes pediátricos com LGS ou SD.
5 - Guido *et al.,* (2020) Argentina	Foi caracterizado a farmacocinética do CBD em pacientes pediátricos com encefalopatia epiléptica refratária recebendo solução oral à base de óleo.	Coorte	Pacientes entre 2 e 16 anos de idade com crianças com crises tratados no Departamento de Neurologia foram incluídos no estudo farmacocinético no ensaio clínico que avaliou a eficácia do CBD.	A dose foi titulada 3-4 semanas com base na avaliação clínica e neurológica efetuada pelo neurologista responsável pelo tratamento. Os pacientes receberam solução oral adjuvante de CBD (Rideau, 50 mL: CBD 25 mg/mL, tetrahidrocanabinol ≤ 2 mg/mL; Aphria) numa dose inicial de 2 mg/kg/d, por via oral ou	Os pacientes incluídos no estudo (83%) apresentaram pouca flutuação no nível plasmático de CBD durante um intervalo de dosagem, comparável ao encontrado após a administração oral de um sistema de administração de medicamento de liberação prolongada. A administração de CBD foi geralmente segura e bem tolerada, e foi registrada uma nova interação levotiroxina-CBD.

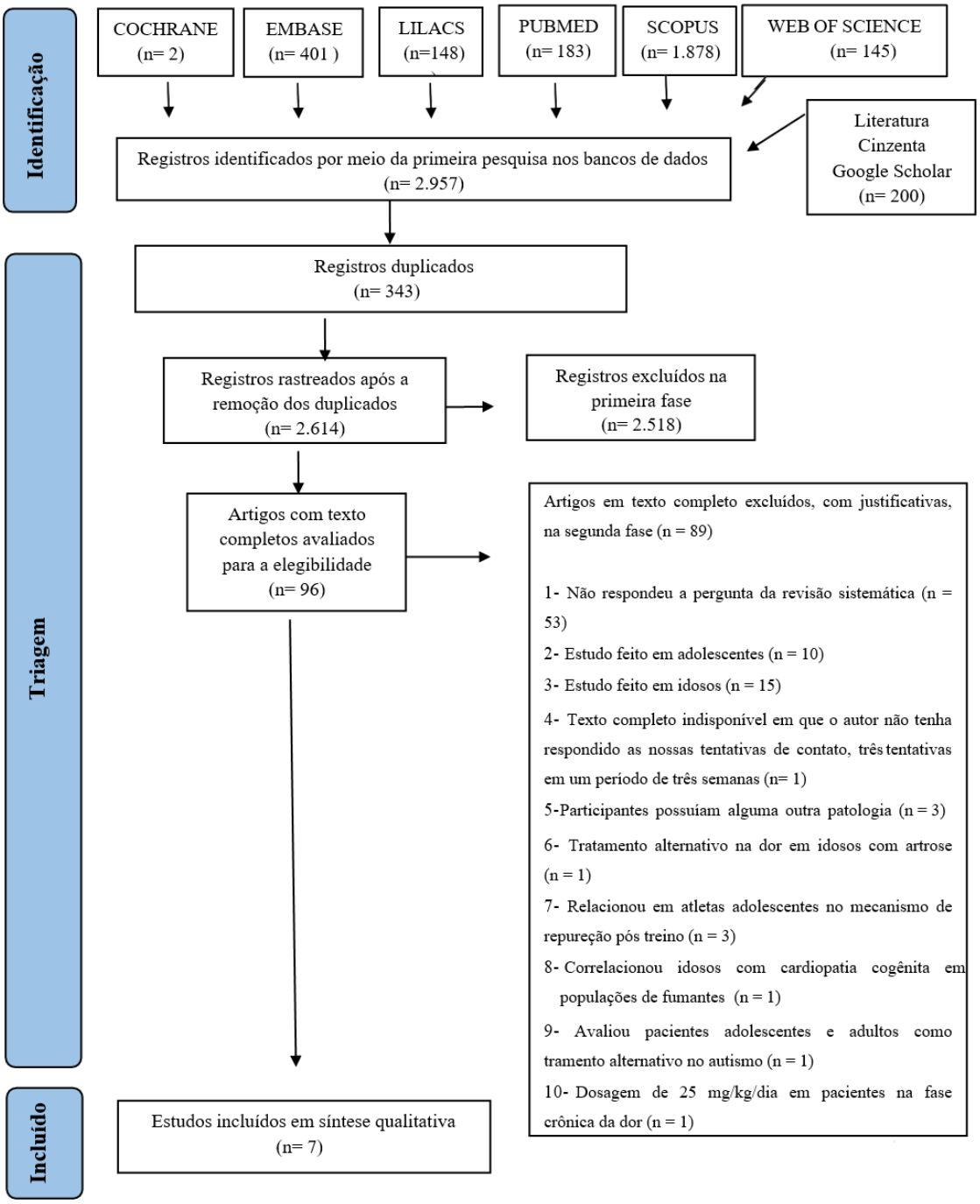
				através de uma sonda nasogástrica (NGT) em caso de dificuldades de deglutição.	
6 - Szaflarski et al., (2018) EUA	Estabelecer a segurança e tolerabilidade do CBD e obter dados preliminares da sua eficácia.	Coorte	Foram incluídos 25 centros de tratamento nos EUA que inscreveram pacientes que tomavam doses estáveis de medicamentos antiepilépticos no início do estudo.	Dos 580 pacientes no conjunto de dados de segurança, 146 (24%) desistiram, Síndrome de Lennox-Gastaut 92 (15%), complexo de esclerose tuberosa 26 (4%). A média de idade foi de 13 anos (variação de 0,4 a 62 meses). A dose média de CBD foi de 25 mg/kg/dia duração média do tratamento foi de 48 semanas.	O CBD foi geralmente bem tolerado. As taxas de epilepsia foram semelhantes às relatadas na análise inicial, como às relatadas em ensaios clínicos randomizados, com os efeitos adversos mais comuns sendo sonolência e diarreia. Os sintomas graves foram convulsão (9%), status epilepticus (7%), pneumonia (5%) e vômito (3%), o que é consistente com relatos anteriores sobre pacientes graves.
	O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do óleo de CBD altamente purificado (CBD) como		Foram analisados 16 pacientes do sexo masculino e 12 do sexo feminino, com idade entre 6 e 21 meses, que receberam CBD como recurso terapêutico para	Análise retrospectiva dos prontuários médicos de 28 crianças resistente ao tratamento receberam tratamento alt	Ao longo do procedimento que variou de 6 a 26 meses, do qual, 7 pacientes ficaram livres das crises epilépticas e 21

	terapia complementar em crianças.		síndrome de espasmos epilépticos infantis (IESS) resistente ao tratamento convencional.	ernativo CBD altamente purificado (solução oral de CBD (Convupidiol®). Antes de começar a administração do CBD, os pacientes apresentavam uma variação de 69 crises epilépticas (CE) por dia e 10 crises focais (CF) por semana.	tiveram *uma* redução **dessas CE >** 50% corresponderam bem ao tratamento. Os efeitos adversos foram leves. Melhorias no encefalograma (EEG) correlacionadas com reduções das CE.
7 - Valenzuela *et al.,* (2024) Argentina		Coorte			

C0: Dose inicial. CBD: Canabidiol. CE: Crises epilépticas. CF: Crises focais. NGT: Sonda Naso gástrica. EEG: Encefalograma**.**

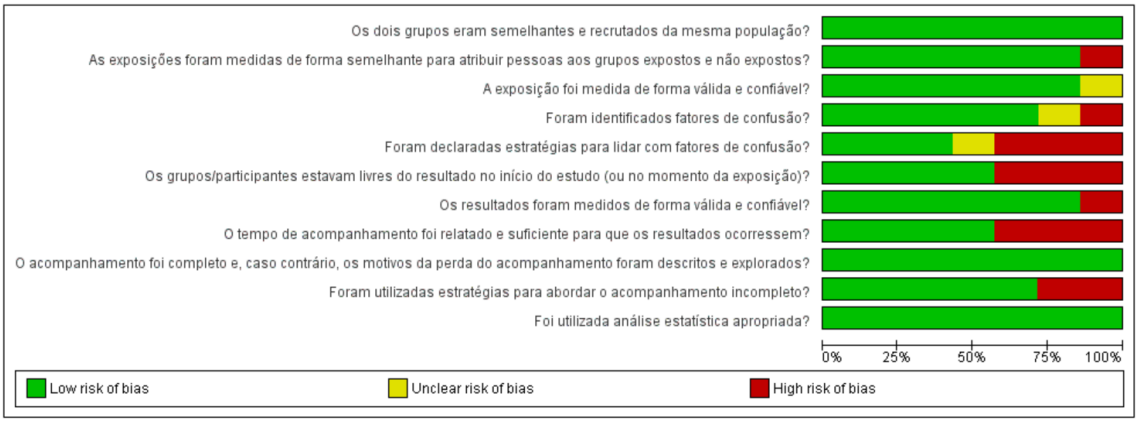
FIGURAS

Figura 1: Checklist PRISMA.



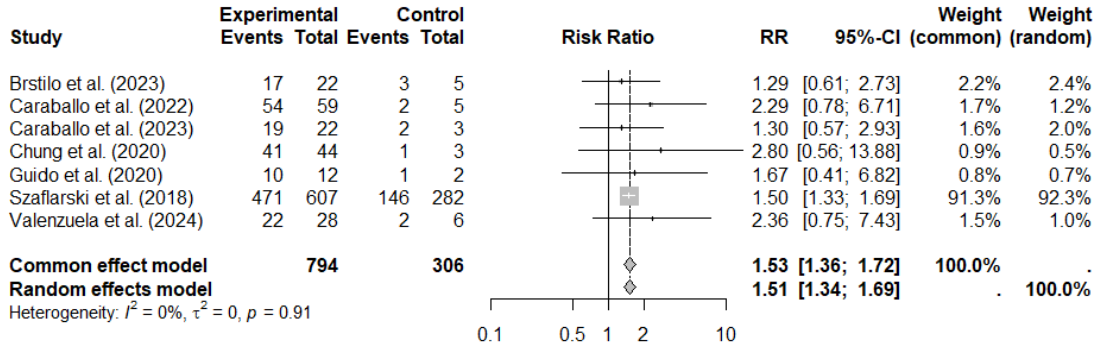
Fonte: Elaborados pelos autores, 2024 e adaptado do PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-*Analyses*”).

Figura 2 - Gráfico e resumo do risco de viés.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024, com a utilização da ferramenta RevMan (The Cochrane Collaboration, 2019). Nota: Verde-baixo risco de viés; vermelho-alto risco de viés; amarelo-risco de viés incerto.

Figura 3 - Metanálise dos estudos coorte.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.