



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JORGE DUARTE GARRIDO SANTOS COSTA

CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA EM IDADE PEDIÁTRICA

REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR. FILIPE MANUEL FARTO PALAVRA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS ALBERTO FONTES RIBEIRO

MARÇO de 2021

***CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA EM IDADE PEDIÁTRICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA***

JORGE DUARTE GARRIDO SANTOS COSTA ¹, FILIPE MANUEL FARTO PALAVRA^{1,2},
CARLOS ALBERTO FONTES RIBEIRO¹

¹FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

² CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA CRIANÇA – NEUROPEDIATRIA, CENTRO
HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, PORTUGAL

jorgegarridocosta@gmail.com

Índice

1. Abreviaturas	4
2. Resumo	5
Introdução.....	5
Objetivos.....	5
Métodos.....	5
Resultados.....	5
Conclusões.....	6
3. Palavras-chave.....	6
4. Introdução	7
5. O sistema endocanabinóide	9
6. Métodos	12
7. Resultados.....	13
8. Discussão	28
9. Conclusão	30
10. Referências bibliográficas.....	31

1. Abreviaturas

2-AG – 2-araquidonoglicerol

CB1 – recetor canabinóide 1

CB2 – recetor canabinóide 2

CBD – canabidiol

ERT – epilepsia resistente ao tratamento

PPAR- γ – recetor do peroxissoma proliferador ativado gama

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SNC – sistema nervoso central

THC – tetrahydrocannabinol

TRPV1 – canais de catiões transitórios, subfamília V, membro 1

TRP – recetores potenciais transitórios

2. Resumo

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica crónica comum, caracterizada pela recorrência de crises estereotipadas não provocadas, de manifestações diversas. As terapêuticas atuais permitem controlar as crises na maioria dos doentes, podendo-se alcançar uma qualidade de vida normal em cerca de 70% dos casos. Todavia, existem doentes com epilepsias resistentes ao tratamento, isto é, sem resposta terapêutica a dois ou mais antiepiléticos em doses adequadas, considerando-se, neste caso, intervenções alternativas, como a estimulação do nervo vago, a própria cirurgia da epilepsia e a dieta cetogénica. Em idade pediátrica, onde o diagnóstico de epilepsia é relativamente frequente, assumindo preponderância as etiologias genéticas, os desafios terapêuticos são grandes. Os canabinóides têm sido apontados, nos últimos anos, como uma alternativa terapêutica com potencial, sem efeitos adversos significativos, sendo que alguns fármacos já receberam indicação formal para o tratamento de epilepsias específicas, em idade pediátrica.

Objetivos: Analisar a informação recolhida em estudos clínicos sobre a utilização de canabinóides para tratamento da epilepsia em idade pediátrica.

Métodos: Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura utilizando 4 bases de dados distintas: Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library. Incluíram-se estudos publicados nos últimos 10 anos (2010-2020), obedecendo aos seguintes critérios: 1) ensaios clínicos, estudos caso-controlo, estudos de coorte e estudos de caso, em que fossem utilizados canabinóides em monoterapia ou tratamento adjuvante; 2) estudos envolvendo a população pediátrica (idade inferior a 18 anos); 3) estudos envolvendo exclusivamente humanos, publicados em língua inglesa ou portuguesa. Utilizaram-se como palavras-chave: “*epilepsy*”; “*cannabinoids*”; “*children*”; “*adolescents*” e “*endocannabinoids*”, com recurso a filtros de pesquisa, como o *full text available* e a data da publicação. Foi seguida a metodologia PRISMA na avaliação dos estudos selecionados.

Resultados: Após a identificação inicial de 121 referências, foram incluídos nesta revisão 27 estudos. Dos vários fitocannabinóides citados na literatura, apenas o canabidiol (CBD) demonstrou ser eficaz como terapêutica adjuvante ao tratamento clássico com antiepiléticos no controlo das crises em epilepsias refratárias e com efeitos adversos ligeiros e bem tolerados (sonolência, fadiga e aumento discreto das transaminases), em idade pediátrica. Em doentes com diagnóstico de Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, sujeitos a tratamento adjuvante com CBD, demonstra-se melhoria da qualidade de vida e redução da frequência de crises. Por esse motivo, o Epidiolex® (solução oral com CBD altamente

purificado) está formalmente aprovado para o tratamento de crianças com os referidos diagnósticos.

Conclusões: A evidência científica apenas corrobora a utilização do CBD (em extratos altamente purificados e enriquecidos, sem atividade psicoativa) no tratamento adjuvante dos Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, em idade pediátrica. Para além da redução da frequência de crises, o fármaco melhora a qualidade de vida destas crianças.

3. Palavras-chave: epilepsia, crianças, adolescentes, canabinóides, endocanabinóides.

4. Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais prevalentes a nível mundial. Cerca de 65 milhões de pessoas têm o diagnóstico de epilepsia, sendo que aproximadamente 25% são crianças com idade inferior a 15 anos. A incidência anual de epilepsia em crianças varia entre 33 e 82 em 100.000 indivíduos por ano nos países desenvolvidos. Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia padecem de doença resistente à terapêutica.¹⁻⁴ A epilepsia resistente ao tratamento (ERT) pode ser definida como a que resulta de uma falência no alcance da remissão sustentada das crises após terapêutica adequada com pelo menos 2 antiepiléticos.^{2,3}

Para além da morbilidade significativa associada a esta patologia e mortalidade não desprezível entre os pacientes com ERT, a incidência precoce está associada a atrasos cognitivos, motores, comportamentais e do desenvolvimento importantes.¹ Devido ainda ao facto de uma percentagem significativa de doentes não atingirem o controlo das crises através da terapêutica convencional com antiepiléticos e dado também as terapêuticas de segunda linha (como a dieta cetogénica, a estimulação do nervo vago e a cirurgia de epilepsia) estarem associadas a baixas taxas de resposta e de qualidade de vida, nos últimos anos tem havido uma maior procura de terapêuticas alternativas e desenvolvimento de novos medicamentos que possam ter propriedades antiepiléticas por mecanismos distintos.

Os canabinóides têm-se assumido como uma terapêutica interessante, a este nível, em particular um dos fitocannabinóides mais importantes dos extratos de *Cannabis* e sem propriedades psicoativas – o canabidiol (CBD). O potencial terapêutico do CBD como fármaco antiepilético tem-se revelado interessante, em doentes com diagnóstico de ERT. Estudos clínicos em *open-label* sugeriram que o CBD tem propriedades anticonvulsivantes num espectro alargado de síndromes epiléticas de diversas etiologias⁶ e estudos mais recentes aleatorizados, controlados e duplamente cegos vieram demonstrar que o CBD, como terapêutica adjuvante na dose de 20mg/kg/dia, reduziu significativamente a frequência de crises em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut que receberam o tratamento com CBD, como adjuvante.⁷⁻⁹

A planta de *Cannabis* tem aproximadamente 100 fitocannabinóides e, para além do CBD, assume ainda relevância (pela sua abundância) o tetrahydrocannabinol (THC). Nos últimos anos, os estudos têm-se focado mais no potencial terapêutico do CBD, em oposição ao THC, precisamente porque este último tem importante atividade psicoativa e menor

atividade antiepilética (existem ainda estudos que referem que, em cérebro epiléticos, o THC pode ter propriedades pró-convulsivantes).^{10 11}

O objetivo desta revisão é analisar a literatura existente sobre a utilização de canabinóides no tratamento da epilepsia em idade pediátrica.

5. O sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é constituído por recetores canabinóides – recetores canabinóides 1 (CB1) e 2 (CB2) –, enzimas de síntese, degradação e transportadores (enzimas do metabolismo). No sistema nervoso central (SNC), o sistema endocanabinóide está implicado num elevado número de processos biológicos, incluindo no desenvolvimento e funcionamento cerebral: influencia a comunicação sináptica, modula a saciedade, ansiedade, aprendizagem e memória, o crescimento e o desenvolvimento.¹²

Os principais recetores canabinóides (CB1 e CB2) são recetores acoplados à família de proteínas G, no entanto diferem na sua distribuição e função no organismo. O recetor CB1 está localizado entre os lípidos das membranas celulares, principalmente em estruturas do SNC (cérebro, tronco cerebral e medula espinhal) e também no sistema nervoso periférico, embora mais escassamente. O recetor CB1 tem um papel regulador na proliferação, diferenciação e migração das células progenitoras neurais, pelo que a ativação deste recetor é importante para a cognição e memória, modulando outras atividades fisiológicas e vias de transdução de sinais. Pelo contrário, o CB2 é maioritariamente expresso nos tecidos periféricos do sistema imunitário (como o baço e gânglios linfáticos), medula óssea, células B e macrófagos, podendo a sua ativação conduzir a algum tipo de imunossupressão. Também há expressão limitada do CB2 nos neurónios do sistema nervoso central, incluindo no tronco cerebral e hipocampo, onde a sua ativação pode afetar a excitabilidade neuronal. Em conjunto, podem exercer atividade sobre os neurónios indiferenciados, envolvendo-se na regulação, proliferação, manutenção do ciclo celular e diferenciação das células neurais progenitoras. Ambos podem iniciar mecanismos de transdução típicos das proteínas às quais estão ligados, incluindo a inibição da atividade da adenil-ciclase, abertura de canais de potássio, encerramento de canais de cálcio e estimulação de proteínas cinases. No entanto, os recetores CB1 e CB2 são estruturalmente diferentes, havendo apenas 44% de homologia na sua composição.¹²

Os recetores endocanabinóides podem ainda desempenhar um papel relevante em aspetos de natureza mais sistémica, como é o caso da regulação da homeostase da glicose e do sistema cardiovascular. Ambos os recetores CB1 e CB2 influenciam a contractilidade cardíaca, a frequência cardíaca e a pressão sanguínea. A estimulação do CB1 resulta numa diminuição da contractilidade dos cardiomiócitos, enquanto do CB2 aumenta a força de contração das células musculares cardíacas. Este mesmo recetor pode exercer efeitos cardioprotetores contra a lesão provocada pela isquémia e reperfusão subsequente.¹²

Para além da clássica localização dos recetores canabinóides nas membranas plasmáticas, a presença no compartimento intracelular, como no retículo endoplasmático, endossomas, lisossomas, mitocôndrias e no próprio núcleo foi já demonstrada. A presença de recetores canabinóides na membrana mitocondrial tem sido foco de alguma investigação, que permite, assim, ligar este sistema aos processos bioenergéticos celulares. A sinalização por canabinóides no sistema nervoso entérico sugere um papel relevante na modulação da atividade neural entérica, transmissão sináptica, função mitocondrial e estabelece esta mesma via de sinalização como um possível alvo terapêutico na patologia funcional intestinal. Baixos níveis de recetores canabinóides estão também presentes em vários tipos de células hepáticas, incluindo os hepatócitos, células estreladas e células do endotélio vascular, podendo exercer alguma função na acumulação de gordura local.¹²

Também na pele e estruturas com ela relacionadas (fibras nervosas cutâneas, macrófagos, queratinócitos, folículos pilosos, mastócitos, fibroblastos e glândulas sebáceas e sudoríparas) se encontra descrita a presença de recetores canabinóides, sugerindo-se que possam ter atividade anti-inflamatória e anti-tumoral.¹² Estes recetores participam ainda no controlo do metabolismo energético pelas células musculares esqueléticas, na formação de novas células musculares e na regulação do alongamento ósseo. Com a demonstração da presença de recetores endocanabinóides nos sistemas respiratório, urinário e reprodutivo reforça-se também a distribuição verdadeiramente sistémica dos efeitos mediados pelos canabinóides endógenos.¹²

Os dois endocanabinóides melhor caracterizados e estudados são a anandamida e o 2-araquidonoglicerol (2-AG), funcionando como mediadores parácrinos, isto é, atuando nas células próximas do seu local de síntese, sem entrar na circulação sistémica. A título de exemplo, podem ser formados por leucócitos ou plaquetas circulantes durante um quadro de choque hipovolémico e são capazes de induzir relaxamento vascular que acompanha este fenómeno, através da ativação dos recetores CB1 na superfície das células musculares lisas. Ações parácrinas semelhantes ocorrem no cérebro, onde os endocanabinóides medeiam um mecanismo de sinalização local que permite aos neurónios serem capazes de alterar a despolarização neuronal. Os endocanabinóides produzidos difundem-se retrogradamente, ao longo da sinapse, para regular a libertação de neurotransmissores nos terminais dos axónios circundantes, um processo denominado sinalização retrógrada.¹²

A anandamida foi o primeiro endocanabinóide a ser descoberto e permanece o mais estudado. No entanto, funciona apenas como agonista parcial dos recetores canabinóides. O 2-AG é o endocanabinóide mais prevalente no cérebro e atua como agonista completo

dos referidos recetores. Ainda assim, a anandamida acumula a função de agonista completo do recetor transitório dos canais de catiões transitórios, subfamília V, membro 1 (TRPV1).¹²

O 2-AG tem função de mensageiro retrógrado em múltiplas sinapses cerebrais. Após ativação pós-sináptica, há síntese *de novo* de 2-AG, sendo de seguida libertado, ativando os recetores CB1 pré-sinápticos, ao mesmo tempo que inibe a libertação de neurotransmissores. Enquanto o 2-AG primariamente transmite um sinal rápido, retrogradamente transitório, a anandamida pode funcionar como elemento de sinalização retrógrada lenta ou como agonista do recetor vanilóide. Assim, a ativação persistente do recetor CB1 limita a libertação de neurotransmissores em múltiplas sinapses cerebrais, de onde pode resultar um conjunto diversificado de efeitos fisiológicos (ou patológicos).

As plantas do género *Cannabis* produzem canabinóides farmacologicamente ativos, capazes de se ligar e atuar nos recetores do sistema endocanabinóide. Entre os seus constituintes, os mais abundantes são o CBD e o THC, sendo, por sua vez, também os componentes mais estudados. O CBD funciona essencialmente por antagonismo indireto dos recetores, particularmente da neurotransmissão mediada pela anandamida, enquanto o THC atua principalmente como um agonista parcial desses recetores, sendo responsável por alguns dos efeitos psicoativos reconhecidos a estes compostos.¹³ Para além do seu efeito nos recetores endocanabinóides, o THC liga-se e modula vários recetores em concentrações micromolares incluindo os recetores potenciais transitórios (TRP) TRPA1, TRPV2 e TRPM8, o recetor GPR55, o recetor 5-HT3A, o recetor do peroxissoma proliferador ativado gama (PPAR- γ), os recetores opióides μ e δ , beta-adrenorecetores e alguns subtipos do recetor para o cálcio, o sódio e o potássio. Esta é a informação que subjaz ao racional que justifica a utilização destes compostos no tratamento da ERT, também em idade pediátrica.^{12,13}

6. Métodos

Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização de canabinóides como tratamento farmacológico de crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos) com diagnóstico de epilepsia. A pesquisa foi conduzida de acordo com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement*. As bases de dados Medline, Pubmed, Embase e Cochrane Library foram utilizadas para pesquisa de estudos publicados entre 2010 e 2020, em inglês ou português, utilizando-se os seguintes termos e palavras-chave: “*cannabinoids*”; “*endocannabinoids*”; “*epilepsy*”; “*children*”; “*adolescents*”. Foram aplicados os filtros relativos a ensaios clínicos (incluindo aleatorizados e controlados), estudos caso-controle, estudos de coorte e estudos de caso, em que fossem utilizados canabinóides em monoterapia ou tratamento adjuvante e em que o texto integral estivesse disponível para consulta.

Após a identificação das referências bibliográficas, as mesmas foram transcritas para um documento único, onde se procedeu à eliminação dos títulos repetidos. Procedeu-se, de seguida, à leitura dos títulos, eliminando-se os que não faziam referência à pesquisa de interesse. Dos artigos remanescentes, foi feita a leitura do resumo, identificando os que obedeciam aos critérios de inclusão na revisão. Finalmente, após a aplicação deste critério, foi feita a leitura integral dos trabalhos remanescentes, que dão corpo a esta revisão sistemática, por dois investigadores, de forma independente. De cada um dos estudos assim identificados extraiu-se a informação relacionada com as características demográficas e clínicas da amostra, as variáveis relativas à eficácia e segurança dos canabinóides em cada um dos contextos avaliados e refletiu-se sobre potenciais fontes de enviesamento.

7. Resultados

A Figura 1 representa o fluxograma com o circuito dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática.

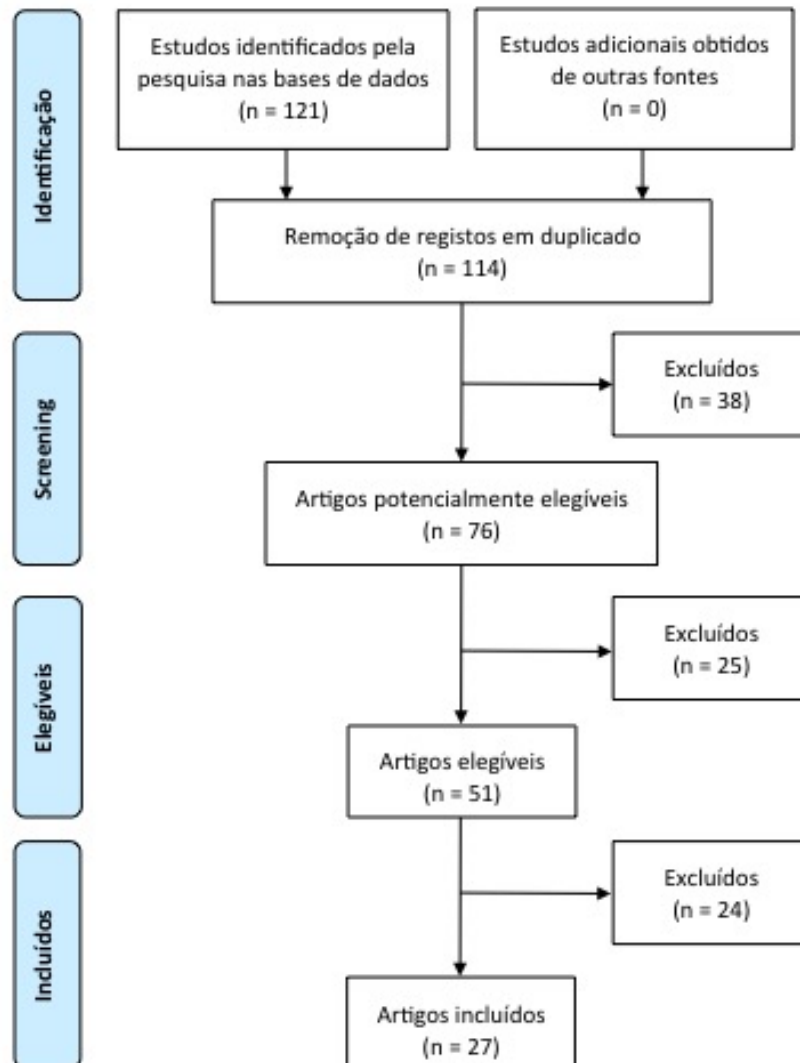


Fig.1 – Diagrama de fluxo PRISMA.

A pesquisa nas bases de dados acima mencionadas devolveu 121 (n=121) referências bibliográficas (Medline, Pubmed, Embase e Cochrane Library). Foram removidas 7 entradas, devido ao facto de se encontrarem em duplicado (n=114). Posteriormente, por se tratar de artigos de revisão (sistemática ou narrativa), comentários do autor, artigos de perspectiva e resumos de comunicações, foram excluídas 38 entradas, ficando em 76 o número de estudos potencialmente elegíveis para a revisão sistemática. Após leitura do título, foram excluídos 25 trabalhos, não preenchendo os critérios de inclusão. Já depois da leitura do resumo, foram adicionalmente excluídos 24 trabalhos, fundamentalmente por não versarem a utilização de canabinóides em humanos, particularmente em idade pediátrica. Após este processo de seleção, identificaram-se 27 artigos que constituíram a base desta revisão sistemática. A Tabela 1 apresenta um resumo da informação recolhida de cada um desses trabalhos.

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos.

Autores	Amostra	Diagnóstico clínico	Desenho de estudo	Idades	Fármaco	Objetivo	Resultados
Mitelpunkt A, et al. ¹	N=16	Epilepsias fármaco-resistentes, com falência a pelo menos 4 fármacos	<i>Open label</i>	Média de 9.1 anos	PTL-101 (formulação oral de canabidiol altamente purificado), dose máxima de 25 mg/kg	Redução da frequência mensal de crises	56% dos doentes diminuíram pelo menos 50% a frequência mensal de crises
Tzadok M, et al. ⁵	N=74	Epilepsias refratárias a tratamento com mais de 7 antiepiléticos	<i>Open label</i> , retrospectivo e multicêntrico	1-18 anos	Extratos orais de <i>Cannabis</i> enriquecidos com CBD (1-20 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	Em 89% dos casos houve redução da frequência mensal de crises: 18% reportaram uma redução de 75-100%; 34% uma redução de 50-75%; 12% uma redução de 25-50%; e 26% uma redução <25% na frequência mensal de crises; em 7% dos casos houve agravamento da frequência de

							crises, levando à descontinuação do tratamento
Devinsky O, et al. ⁶	N=214	Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut	<i>Open label</i>	1-30 anos	CBD, até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia	Análise de eficácia (redução na frequência mensal de crises convulsivas) e segurança	Redução mediana de 36.5% na frequência mensal de crises convulsivas; os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência (25%), anorexia (19%) e diarreia (19%)
Devinsky O, et al. ⁸	N=120	Síndrome de Dravet	Aleatorizado e controlado com placebo	2-18 anos	CBD, 20 mg/kg/dia	Redução da frequência mensal de crises	Redução mediana de 22.8% na frequência mensal de crises convulsivas, em comparação com placebo; 43% dos doentes que receberam CBD tiveram uma redução igual ou superior a 50% na frequência mensal de crises (vs. 27% com placebo)
Devinsky O, et al. ⁹	N=225	Síndrome de Lennox-Gastaut	Aleatorizado e controlado com placebo	2-55 anos	CBD, 10 ou 20 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises atônicas durante o período	Redução de 41.9% na frequência de crises atônicas para a dose de 20 mg/kg/dia; redução de 37.2% para a dose de 10 mg/kg/dia; redução de

						de tratamento	17.2% para o placebo (diferenças estatisticamente significativas para ambas as doses vs. placebo)
Porter BE, et al. ¹⁰	N=19	Síndromes de Lennox-Gastaut, Doose e Dravet; epilepsia idiopática (sem outra especificação)	Questionário aos pais, retrospectivo	2-16 anos	Extrato de <i>Cannabis</i> enriquecido com CBD	Redução da frequência de crises	Em 16 casos (84%), os pais reportaram uma diminuição da frequência de crises; destes, em 2 casos (11%) reportou-se a ausência de crises sob CBD, em 8 (42%) uma redução superior a 80% e em 6 (32%) uma redução de 25-60% da frequência mensal de crises
Hausman- Kedem M, et al. ¹¹	N=57	Epilepsia refratárias	Observacional	1-20 anos	Óleo de <i>Cannabis</i> oral (ratio CBD/THC de 20:1)	Redução na frequência mensal de crises	56% dos doentes tiveram uma redução de ≥50% na frequência mensal de crises; crianças com menos de 10 anos experimentaram uma melhor resposta ao tratamento; foram reportados efeitos adversos em 46% dos doentes

Wheless JW, et al. ¹⁴	N=61	Crianças com diagnóstico de epilepsia fármaco-resistente	<i>Open label</i>	Média de 7.6 anos	CBD (dose única de 5, 10 ou 20 mg/kg no dia 1; doses de 10 mg/kg, 20 mg/kg e 40 mg/kg repartidas em 2 tomas, do dia 4 ao dia 10 de exposição	Perfil farmacocinético do CBD	Atinge concentrações plasmáticas estáveis em 2-6 dias com administração duas vezes ao dia; é genericamente bem tolerado e os efeitos adversos mais comuns são sonolência (21.3%), anemia (18.0%) e diarreia (16.4%)
Gofshteyn JS, et al. ¹⁵	N=7	FIRES (síndrome epilético relacionado com infecção febril)	<i>Open label</i>	Média de 7 anos	Epidiolex® (dose máxima de 25 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	Redução média de 90.94% na frequência de crises 4 semanas após a introdução do CBD; redução média de 71.8% da frequência de crises às 48 semanas de tratamento com CBD
Thiele EA, et al. ¹⁶	N=171	Síndrome de Lennox-Gastaut	Aleatorizado e controlado com placebo	2-55 anos	CBD, 20 mg/kg	Redução da frequência mensal média de crises atônicas	No grupo a receber canabidiol, diminuição de 43.9% na frequência média de crises atônicas mensais (vs. 21.8% no grupo placebo)

Laux LC, et al. ¹⁷	N=607	Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet	<i>Open label</i>	1.7-51 anos	Epidiolex®	Eficácia e tolerabilidade de Epidiolex® solução oral; redução do número médio de crises mensais	Às 12 semanas de tratamento, 44% dos indivíduos reduziram o número de crises em 50% ou mais; às 96 semanas, 53%, 23% e 6% tiveram uma redução de ≥50%, ≥75% e 100%, respectivamente; 20% dos indivíduos abandonaram o estudo por falta de eficácia. Sonolência (30%) e diarreia (24%) foram os principais efeitos adversos
-------------------------------	-------	--------------------------------------	-------------------	-------------	------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Szaflarski JP, et al. ¹⁸	N=70 crianças; N=62 adultos	Epilepsias fármaco-resistentes	<i>Open label</i>	Crianças: idade média de 10.1 anos à data da inclusão	Epidiolex®, máximo de 50 mg/kg/dia	Análise da segurança, efeitos adversos frequência e gravidade das crises	Para doses de CBD entre 20 e 30 mg/kg/dia, registou-se uma redução de 63.6% na frequência mensal de crises, à semana 12 do estudo (dados combinados para crianças e adultos). Para a população pediátrica, exclusivamente, essa redução foi de 66.5% à semana 12. Às 48 semanas de seguimento, os resultados
-------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------	-------------------------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							foram relativamente semelhantes.
Szaflarski JP, et al. ¹⁹	N=80	Doentes com epilepsia, tratados com Epidiolex®	Observacional	Média de 19 anos (mínimo de 1; máximo de 62)	Epidiolex®	Perfil socioeconómico dos doentes tratados	Idade mais avançada e rendimentos baixos associam-se a pior qualidade de vida nos doentes tratados, apesar da disponibilização gratuita de Epidiolex®
Poisson K, et al. ²⁰	N=3	Epilepsia da infância com crises focais migratórias associadas a mutação do gene <i>KCNT1</i>	<i>Open label</i>	Média de 27 meses, ao diagnóstico	Epidiolex®, 25-30 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Em dois doentes registou-se um aumento de crises (+13% e +20%) e num terceiro doente não houve alterações às 12 semanas de tratamento, comparando com a <i>baseline</i> . Para doses de 25 mg/kg/dia e após 16 semanas de tratamento, 1 doente registou uma redução de 12% na frequência mensal de crises.
Gaston TE, et al. ²¹	N=132	Epilepsia fármaco-resistente	<i>Open label</i>	Média de 19.5 anos	Epidiolex® + clobazam	Interação farmacológica	Não se registou uma diferença significativa na frequência de crises mensais comparando os

grupos CBD+Clobazam e CBD-Clobazam, às 12 semanas de tratamento

Thiele E, et al. ²²	N=366	Síndrome de Lennox-Gastaut	Extensão em <i>open label</i> dos ensaios aleatorizados e controlados conduzidos previamente	2-55 anos	Epidiolex®, máximo de 30 mg/kg/dia	Eficácia e segurança de CBD a longo termo	Redução média de 48-60% na frequência mensal de crises atônicas, às 48 semanas de tratamento; redução média de 48-57% na frequência mensal de qualquer tipo de crise, às 48 semanas de tratamento; 88% dos doentes e cuidadores reportaram melhorias nas escalas utilizadas; os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (26.8%) e sonolência (23.5%)
Devinsky O, et al. ²³	N=264	Síndrome de Dravet	Extensão em <i>open label</i> dos ensaios aleatorizados e controlados conduzidos	Média de 9.8 anos à entrada no estudo	Epidiolex®, dose média de 21.2 mg/kg/dia	Eficácia e segurança de CBD a longo termo	44% de redução na frequência mensal de crises convulsivas às 48 semanas; 51% de redução na frequência mensal de todo o tipo de crises às 48 semanas; 85% dos doentes e cuidadores reportaram

previamente

melhorias nas escalas utilizadas; os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (34.5%) e febre (27.3%)

Reithmeier D, et al. ²⁴	N=28	Crianças com epilepsias fármaco-resistentes	Protocolo de um estudo em <i>open label</i>	1-10 anos	Extrato de óleo de <i>Cannabis sativa</i> enriquecido com CBD	Análise de eficácia e segurança	Inexistentes
Devinsky O, et al. ²⁵	N=34	Síndrome de Dravet	Aleatorizado e controlado com placebo	4-10 anos	CBD, nas doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/dia	Farmacocinética da solução oral de CBD e respetiva segurança	Exposição ao CBD e seus metabolitos aumentam proporcionalmente com a dose; observou-se interação com o clobazam; os efeitos adversos mais frequentes foram febre, sonolência e anorexia
Saade D, et al. ²⁶	N=1	Epilepsia maligna com crises parciais migratórias da infância	Relato de caso	10 meses	CBD, na dose de 25 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Melhoria do estado geral e desenvolvimento, com redução da frequência de crises de 10-20 por dia para 5 por semana, tendo havido 9 dias sem crises, em 6 meses de

							acompanhamento clínico
Kaplan EH, et al. ²⁷	N=5	Síndrome de Sturge-Weber	<i>Open label</i>	2-19 anos	Epidiolex®, na dose máxima de 25 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises, tolerabilidade e qualidade de vida	2 indivíduos foram retirados do estudo por falta de eficácia; redução de 10-90% na frequência mensal de crises à semana 14 de tratamento; todos os indivíduos reportaram melhoria na qualidade de vida; os efeitos adversos mais frequentes foram o aumento transitório do número de crises e alterações do comportamento
Treat L, et al. ²⁸	N=119	Epilepsias fármaco-resistentes em idade pediátrica	Questionário aos pais, retrospectivo	30 dias - 18 anos	Extratos orais de <i>Cannabis</i>	Auto-percepção de melhoria, duração do tratamento e tolerabilidade	O tempo médio de utilização foi de 11.7 meses; 24% dos doentes melhoraram (50% ou mais de redução na frequência mensal de crises, de acordo com as respostas dos pais); a sonolência e o aumento da frequência de crises foram os efeitos adversos mais descritos
Hussain	N=117	Epilepsia	Questionário	Média de 6	CBD oral (dose	Redução da	85% dos pais referiram uma

SA, et al. ²⁹	pais	fármaco-resistente em crianças, incluindo espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut	<i>online</i>	anos, ao início do tratamento	mediana de 4.3 mg/kg/dia)	frequência de crises	redução na frequência de crises; 14% reportaram ausência de crises sob terapêutica; o tempo mediano de exposição foi de 6.8 meses
Press CA, et al. ³⁰	N=75	Síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Doose	Relatos de pais	30 dias - 18 anos	Extratos orais de <i>Cannabis</i>	Redução da frequência de crises e tolerabilidade	57% reportaram uma redução na frequência de crises e 33% uma diminuição de ≥50% na frequência mensal de crises; como efeitos adversos, 13% referiram aumento da frequência de crises e 12% sonolência/fadiga
Neubauer D, et al. ³¹	N=66	Epilepsias fármaco-resistentes com início na infância	Observacional	Mediana de 8 anos, à inclusão no estudo	CBD, na dose de 8 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Em 48.5% houve uma redução ≥50% na frequência mensal de crises; 21.2% dos doentes ficaram livres de crises; 22.7% não responderam ao tratamento
Gaston TE,	N=42	Epilepsias	<i>Open label</i>	Média de	Epidiolex®, com	Interação	A utilização de doses

et al. ³²	crianças; N=39 adultos	fármaco- resistentes, com falência a 4 ou mais fármacos, em doses adequadas		10.4 anos para a população pediátrica	dose máxima de 50 mg/kg/dia	farmacológica de Epidiolex® com outros fármacos	crescentes de Epidiolex® levou a aumentos das concentrações plasmáticas de Topiramato, Rufinamida e N- desmetilclobazam; do mesmo modo, registou-se uma diminuição dos níveis séricos de Clobazam
Knupp KG, et al. ³³	N=21	Encefalopatias epiléticas, epilepsia generalizada idiopática e epilepsia focal	Observacional e prospetivo	Mediana de 10.3 anos (mínimo de 1 mês; máximo de 21 anos)	Extratos orais de <i>Cannabis</i>	Redução da frequência de crises	24% tiveram uma redução de 50% ou mais na frequência de crises às 8 semanas de tratamento, em comparação com a frequência basal

Legenda: CBD, canabidiol; FIRES, síndrome epilético relacionado com infecção febril; THC, tetrahydrocannabinol.

Nos estudos aleatorizados e controlados analisados foram incluídos, no total, 550 doentes. Estes estudos foram realizados sobretudo em indivíduos com encefalopatias epiléticas graves e resistentes ao tratamento, nomeadamente síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Os doentes incluídos nestes estudos estavam a receber entre 1 a 6 (média de 3) fármacos antiepiléticos em concomitância (incluindo clobazam e ácido valpróico/valproato de sódio), mantendo, ainda assim, crises epiléticas frequentes. Estes estudos demonstraram a eficácia do CBD, em associação aos fármacos já em uso (e não em monoterapia) na redução da frequência de crises, particularmente tendo como *endpoint* primário a redução em pelo menos 50% na frequência mensal desses mesmos eventos paroxísticos. Demonstrou-se uma maior eficácia do CBD em doses de, pelo menos, 20 mg/kg/dia, sendo o benefício atribuível a esta dose rapidamente observado, nas primeiras 4 semanas de tratamento.^{8,9,16,25}

Ainda assim, foi também possível observar que o tratamento com CBD se associou à detecção de mais efeitos adversos (em comparação com o grupo tratado com placebo), particularmente sonolência (agravada pela utilização simultânea de clobazam), diminuição do apetite, fadiga, diarreia e elevação da atividade sérica de enzimas hepatocitárias (particularmente quando utilizado o CBD em associação ao ácido valpróico). Não obstante, estes efeitos adversos foram graduados como ligeiros a moderados, resolvendo-se durante o período de seguimento, nos estudos.

Nos vários estudos incluídos na revisão foi ainda possível validar o benefício associado à utilização do CBD em concomitância com outros fármacos antiepiléticos na melhoria de algumas métricas relacionadas com a qualidade de vida dos doentes e da família.^{10,19,28,30} Ainda que tenham sido utilizados diferentes instrumentos e diferentes metodologias para as recolher, destacam-se as melhorias observadas na *Caregiver Global Impression of Change*, na escala de sonolência de Epworth, no *Childhood Epilepsy Questionnaire* e na escala de comportamento adaptativo de Vineland.

8. Discussão

O tratamento da epilepsia em idade pediátrica pode revelar-se um verdadeiro desafio clínico, particularmente se considerados os casos de entidades fármaco-resistentes (independentemente da classificação etiológica). A possibilidade de utilização de canabinóides na abordagem terapêutica destas situações tem proporcionado um debate interessante, que tem extravasado para a opinião pública. No entanto, a evidência recolhida permite apenas uma afirmação cientificamente válida: somente o benefício associado à utilização do CBD (e não de outros canabinóides) se encontra comprovado no tratamento de epilepsias em idade pediátrica, nomeadamente de casos de Síndrome de Dravet ou Síndrome de Lennox-Gastaut, como adjuvante (nunca em monoterapia), em doses próximas de 20 mg/kg/dia. Todas as (eventuais) utilizações clínicas adicionais não têm suporte bibliográfico, pelo que não podem, à luz do conhecimento atual, ser recomendadas.

Os estudos com maior controlo experimental, tanto relativamente ao canabinóide usado como à respetiva dose, demonstram que o fármaco é genericamente bem tolerado e eficaz, nos síndromes epiléticos supracitados. Adicionalmente, nesse mesmo contexto clínico, a eficácia do CBD no controlo das crises pode ser potenciada pela utilização de outros antiepiléticos, assumindo especial relevo o clobazam (que também é de metabolização hepática, requerendo-se mais estudos para que se possa melhor compreender a relação entre estes dois fármacos e a sinergia que poderão proporcionar, em termos clínicos).

Os estudos não aleatorizados ou controlados que foram revistos não permitem, pelas suas características, aprofundar os dados de eficácia documentados pelos ensaios clínicos, mas poderão ser importantes para compreender o impacto que a utilização dos canabinóides pode ter em algumas métricas de qualidade de vida (da criança epilética e da própria família). A sua leitura, contudo, permite a identificação de algumas fontes de enviesamento. Desde logo, existe um viés de seleção e participação nestes estudos *open label*, sendo que o *self-report* tende a incrementar a magnitude dos efeitos benéficos e a minimizar os eventuais efeitos adversos que tenham surgido. Os casos com melhor resposta ao tratamento tendem a manter-se mais tempo no protocolo de seguimento, o que poderá amplificar o potencial benefício clínico associado. Para além disso, parece existir um importante viés de etnia na população incluída nos vários estudos, pois praticamente todos os casos se referem a crianças de raça caucasiana, não sendo automaticamente generalizável para outras populações o eventual benefício clínico encontrado. Finalmente,

não é possível avaliar a magnitude do efeito placebo nestes estudos, pois a grande maioria não é controlada dessa forma. Sabemos, contudo, que é absolutamente expectável que ele exista, tanto mais que o produto em investigação é mediático e não consensual, podendo não haver isenção suficiente de quem avalia o seu efeito, particularmente em métricas pouco tangíveis e subjetivas.

Um último aspeto que merece comentário diz respeito à utilização de formulações artesanais de *Cannabis* em alguns dos estudos (extratos orais). Tal introduz uma variabilidade indesejável na avaliação do efeito terapêutico, pois a composição em fitocanabinóides é também muito variável, na própria planta, não sendo possível atribuir a um determinado composto um efeito biológico preciso, nem saber a que doses foram as crianças submetidas, para avaliar os eventuais efeitos adversos que possam surgir.

É, assim, evidente que o CBD se poderá tornar um instrumento terapêutico interessante, a curto prazo, no tratamento de crianças com diagnóstico de Síndrome de Dravet ou Síndrome de Lennox-Gastaut. Todavia, serão necessários vários estudos para poder alargar (ou não) o leque de epilepsias que poderão ser tributárias desta estratégia terapêutica, no futuro. Tal só será possível se forem considerados todos os aspetos do método científico que permitem a obtenção de dados robustos e de qualidade, com isenção e objetividade.

9. Conclusão

São poucos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados que permitem fazer uma avaliação cuidada do benefício dos canabinóides no tratamento de crianças com epilepsia. Todavia, existe evidência que suporta a utilização do CBD no tratamento de dois síndromes epilépticos específicos (o de Dravet e o de Lennox-Gastaut), na infância. Mais estudos serão necessários para se poder eventualmente alargar a possibilidade de utilização destas substâncias no tratamento de outras condições clínicas (como o complexo da esclerose tuberosa, uma doença genética que pode cursar com crises epiléticas refratárias à terapêutica e cuja indicação para tratamento canabinóide se encontra em avançado estado de apreciação regulamentar). Até ao cabal esclarecimento da dimensão do binómio benefício/risco dos canabinóides nessa ou em qualquer outra indicação, a prescrição médica deve apenas pautar-se pela evidência científica existente.

10. Referências bibliográficas

1. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy Behav.* 2019;98:233-237. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.007
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
4. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open.* 2017;2(1):76-83. doi:10.1002/epi4.12036
5. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* 2016;35:41-44. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.004
6. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270-278. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
7. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154(March):13-20. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015
8. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/nejmoa1611618
9. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-1897. doi:10.1056/NEJMoa1714631

10. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(3):574-577. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.037
11. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev.* 2018;40(7):544-551. doi:10.1016/j.braindev.2018.03.013
12. de Fonseca FR, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* 2005;40(1):2-14.
13. Wong SS, Wilens TE. 6.54 Medical Uses of Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(10):S295. doi:10.1016/j.jaac.2017.09.399
14. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs.* 2019;33(6):593-604. doi:10.1007/s40263-019-00624-4
15. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol.* 2017;32(1):35-40. doi:10.1177/0883073816669450
16. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
17. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015
18. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav.* 2018;87:131-136. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.020

19. Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP. Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt B):364-369. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.033
20. Poisson K, Wong M, Lee C, Cilio MR. Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: An open-label, prospective, interventional study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;25(xxxx):77-81. doi:10.1016/j.ejpn.2019.12.024
21. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, et al. Drug–drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in an open-label Expanded Access Program. *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):201-206. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.008
22. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Published online 2019. doi:10.1111/epi.14670
23. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia.* 2019;60(2):294-302. doi:10.1111/epi.14628
24. Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: A phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):1-9. doi:10.1186/s12887-018-1191-y
25. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018;90(14):e1204-e1211. doi:10.1212/WNL.0000000000005254
26. Saade D, Joshi C. Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report. *Pediatr Neurol.* 2015;52(5):544-547. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.008
27. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;71:18-23.e2. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009
28. Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia.* 2017;58(1):123-127. doi:10.1111/epi.13617

29. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015;47:138-141. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.009
30. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;45(July 2014):49-52. doi:10.1016/j.yebeh.2015.02.043
31. Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav.* 2018;81:79-85. doi:10.1016/j.yebeh.2018.02.009
32. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2017;58(9):1586-1592. doi:10.1111/epi.13852
33. Knupp KG, Rice JD, Helmkamp LJ, et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure.* 2019;72(February):23-27. doi:10.1016/j.seizure.2019.09.007