

O USO DO CANNABIDIOL EM CRIANÇAS COM EPILEPSIA RESISTENTE A MEDICAMENTO E A DIMINUIÇÃO NA FREQUÊNCIA DAS CRISES: REVISÃO RÁPIDA

THE USE OF CANNABIDIOL IN CHILDREN WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY AND THE DECREASE IN THE FREQUENCY OF SEIZURES: QUICK REVIEW

DAHMER, Daniela de Souza Vial¹

BONFANTI, Jéssica Weis²

CAMARGO, Erika Barbosa³

ELIAS, Flávia Tavares Silva⁴

1. Farmacêutica, mestre e doutoranda, docente na Universidade Estadual de Mato Grosso (UNEMAT), Membro da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Estado da Saúde-MT, danielasvial@gmail.com

2. Farmacêutica, mestre, analista de ATS, Hospital Universitário Júlio Muller. jessica.bonfanti@ebserh.gov.br

3. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, flavia.elias@fiocruz.br

4. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Uso de canabidiol (CDB) medicinal presente no óleo de cannabis. Indicação: Tratamento de crianças portadoras de epilepsia refratária resistente a medicação e síndromes graves decorrentes. **Pergunta:** O uso do canabidiol em crianças com epilepsia resistente a medicamentos apresentaria diminuição na frequência de crises convulsivas? **Objetivo:** Investigar a eficácia e a segurança do canabidiol, em comparação a placebo, na manutenção da remissão em crianças com epilepsia refratária. **Métodos:** Revisão rápida de revisões sistemáticas, por meio de buscas bibliográficas realizadas nas bases PUBMED, SCOPUS, BVS, Cochrane Library. Foram utilizadas estratégias de buscas com vocabulário padronizado e avaliação da qualidade metodológica usando o *checklist* AMSTAR 2. **Resultados:** Foram selecionadas duas revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de elegibilidade. O CDB quando comparado ao placebo reduziu 50% das convulsões para epilepsia refratária (RR 1.69 [1.20 – 2.36]), para a síndrome de Lennox-Gastaut o RR foi 2.98 (IC 95%, 1.83 - 4.85) e para a síndrome de Dravet o RR foi 2.26 (IC 95% ,1.38 - 3.70). O CDB pode resultar em uma diminuição no apetite em dosagens maiores (RR = 2,10, IC 95% [0,96–4,62], embora não apresente diferença de efeito dos grupos comparadores. **Conclusão:** Duas revisões sistemáticas recentes o CDB quando comparado ao placebo reduziu 50% das convulsões para epilepsia refratária e síndromes graves. Entretanto,

existem poucos ensaios clínicos publicados na área

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol; Epilepsia Refratária; Epilepsia Resistente a Medicamento; Crianças com Epilepsia; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Use of cannabidiol (CBD) present in cannabis oil. Indication: Treatment of children with drug-resistant refractory epilepsy and severe syndromes resulting. **Question:** Would the use of cannabidiol in children with drug-resistant epilepsy lead to a decrease in seizure frequency? **Objective:** to investigate the efficacy and safety of cannabidiol, compared to placebos, in maintaining remission in children with refractory epilepsy. **Methods:** Rapid review of systematic reviews, through a bibliographical search carried out in the PUBMED, SCOPUS, BVS, Cochrane Library databases. Predefined search strategies were followed, and the methodological quality of the included studies was evaluated using the AMSTAR 2 tool. **Results:** Two systematic reviews were selected, which met the eligibility criteria. CBD when compared to placebo reduce 50% of seizures for refractory epilepsy (RR 1.69, IC 95% [1.20 – 2.36]), for Lennox-Gastaut Syndrome the RR was 2.98 (IC 95%, 1.83 - 4.85) and for Dravet Syndrome the RR was 2.26 (IC 95%, 1.38 - 3.70). CBD may result in appetite decrease using high doses (RR = 2.10, 95% IC [0.96–4.62], with no statistical difference. **Conclusion:** Two recent systematics, CBD, when compared to placebo, presented 50% of seizures for refractory epilepsy and severe syndromes. However, there are few clinical trials published in the area.

KEYWORDS: Cannabidiol; Refractory Epilepsy; Drug-Resistant Epilepsy; Children with Epilepsy; Valproate; Systematic review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema

Único de Saúde.

CBD: Canabidiol

ERD: Epilepsia Resistente a Medicamentos

FDA: Food and Drug Administration

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PICOS: uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (population), intervenção (intervention), comparador (comparator), desfecho (outcome) e tipo de estudo (study).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de

Medicina dos Estados Unidos da América.

QI: quociente de Inteligência

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SD: Síndrome de Dravet

LGS: Síndrome de Lennox-Gastaut

SUS: Sistema Único de Saúde.

THC: Tetrahydrocannabinol

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças crônicas mais comuns que acomete o cérebro afetando aproximadamente 70 milhões de pessoas pelo mundo. Muitos pacientes com epilepsia podem alcançar remissão sustentada, em contrapartida, uma pequena parcela apresenta episódio de convulsões apesar de cumprir a linha de tratamento padronizada. Embora muitos novos medicamentos tenham sido aprovados nas últimas décadas, a carga da epilepsia resistente a medicamentos (ERD) permaneceu estável ao longo dos anos.¹

As consequências da epilepsia resistente a medicamentos (ERD) na infância, com crises frequentes, prejudica o desenvolvimento neurológico e cognitivo e a qualidade de vida. Embora os anticonvulsivantes sejam a base do tratamento, eles geralmente são ineficazes na redução de convulsões e estão associados a vários eventos adversos. Adicionalmente, incidem altos custos para o sistema de saúde.^{1,2}

O interesse pelo uso de tratamentos à base de cannabis medicinal para epilepsia na infância tem aumentado devido a casos bem-sucedidos relatados em estudos observacionais com o Nine-delta-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) que receberam a maior atenção como potenciais agentes antiepilépticos³. Na prática, as propriedades psicoativas do THC podem limitar seu potencial como tratamento antiepiléptico, especialmente em crianças. Em contraste, o CBD tem pouco efeito psicoativo e, em modelos animais, é protetor contra vários tipos de convulsão.²

A falta de regulamentação e de padronização na indústria de cannabis medicinal, no entanto, levanta preocupações sobre a composição e consistência dos produtos que são disponibilizados.

Recentemente, uma formulação de CBD chamada *Epidiolex*[®] purificada, derivada de plantas, foi aprovada em 2018 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet (SD) e à síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) em pacientes acima de dois anos de idade.⁴ Na União Europeia foi aprovado em conjunto com clobazam para as mesmas síndromes e faixa de idade³.

O *Epidiolex*[®] é o primeiro medicamento de uma nova classe de anticonvulsivantes e a única formulação farmacêutica derivada da planta de cannabis que passou por revisão através dos processos de aprovação e recebeu autorização de comercialização para essas síndromes epiléticas difíceis de tratar.

OBJETIVO

O objetivo primário desta rápida revisão sistemática da literatura é investigar a eficácia e a segurança do canabidiol, em comparação a placebo na manutenção da remissão em crianças com epilepsia resistente aos medicamentos convencionais e aquelas que apresentam síndromes graves que resultam em episódios de epilepsia.

MÉTODOS

Esta é uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) do tipo revisão rápida. Foi elaborada de acordo com o método proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)^{6,7} e o PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020⁸. Utilizou-se com referência para as informações de tratamento, a Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018 que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia,

Os métodos desta revisão rápida foram estabelecidos antes da condução da investigação e seguiram o protocolo (link: <https://osf.io/s2n43/>) registrado no Opens Science Framework, que incluiu a questão de pesquisa, as estratégias de busca, os critérios de inclusão e exclusão, os métodos de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos e estrutura de extração de dados.

Questão clínica

O uso do canabidiol medicinal em crianças com formas raras e graves de epilepsia resistente a medicamentos apresentaria diminuição na frequência das crises convulsivas?

Estratégia PICOS

População

A população selecionada foram crianças com epilepsia refratária de 2 a 12 anos que apresentam formas raras e graves da doença, que realizaram tratamento e apresentaram resistência aos medicamentos convencionais, cujos critérios são a ineficácia dos medicamentos do esquema terapêutico que compõem o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT). Os Medicamentos que compõem o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para os tratamentos da epilepsia são: Ácido valproico (solução e xarope de 50 mg/mL); Carbamazepina (suspensão oral de 20 mg/mL); Clonazepan (solução oral 2,5 mg/ml); Etossuximida (xarope de 50 mg/mL); Fenitoína (suspensão oral 20 mg/mL); Fenobarbital (solução oral 40 mg/mL); Levetiracetam (solução oral 100 mg/mL).

Intervenção

Canabinóides medicinais (tetrahydrocannabinol, canabidiol e outros derivados de cannabis), solução oral 20mg/ml em crianças com episódios recorrentes de convulsão em pacientes resistentes aos medicamentos convencionais.

Comparador - Placebo

Outcomes – Desfechos

- Desfechos primários: remissão das crises;
- Desfechos secundários: eventos adversos;

Tipos de estudos

Revisões sistemáticas (RS) com meta-análises publicadas a partir de 2018, ano de registro no FDA e ECRs (Ensaio Clínico Randomizado) publicados após a coleta de dados da revisão sistemática mais recente.

Métodos de busca para identificação de estudos

Buscas eletrônicas

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, Embase, Biblioteca Cochrane, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SCOPUS. O critério temporal de filtragem foi aplicado considerando RS com estudos clínicos publicados a partir de 2018, pois foi a data de aprovação do primeiro medicamento composto de um ingrediente ativo Canabidiol para tratar formas raras e graves de epilepsia na infância.

Buscas em outros recursos

Foram feitas pesquisas adicionais no PROSPERO (registro de protocolos de RS) e em dois principais registros de protocolos de ECRs (*ClinicalTrials.gov Register*, *EU Clinical Trials Register*) não encontrando novos ensaios clínicos.

Estratégias de busca

Os termos de busca foram selecionados para cada elemento da estratégia PICOS, exceto os desfechos, a partir dos termos constantes em *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores e seus sinônimos foram combinados usando operadores booleanos. A estratégia de busca completa pode ser consultada nos Apêndices (Apêndice I – Estratégias de busca utilizadas para busca por revisões sistemáticas).

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS publicadas a partir de 2018, ano de aprovação do primeiro medicamento composto de um ingrediente ativo derivado do canabidiol

para tratar formas raras e graves, indicação para epilepsia refrataria resistente a medicamentos convencionais em crianças de 2 a 12 anos e comparados a placebo. Também foram incluídos pacientes com encefalopatia epiléptica resistente ao tratamento com a síndrome de *Lennox-Gastaut* (LGS), *Dravet* síndrome (SD) ou com complexo de esclerose tuberosa.

Critérios de exclusão

Revisões integrativas, narrativas e RS que incluíam estudos publicados antes de 2018, ou que utilizaram ensaios clínicos não randomizados, ou com combinações de tratamentos, estudos com indivíduos com epilepsia que respondiam ao tratamento convencional.

Coleta e análise de dados

Os títulos e resumos dos estudos identificados foram analisados após remoção das duplicatas usando o software MENDELEY^{9,10}, depois selecionados pelo software Rayyan^{11,12}; e, em seguida, os estudos foram analisados quanto aos critérios de inclusão e exclusão por revisores de forma independente^{13,14}. Os estudos selecionados para inclusão nesta revisão rápida foram descritos com os resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a ferramenta AMSTAR-25^{15,16} (Apêndice II – Avaliação detalhada AMSTAR2).

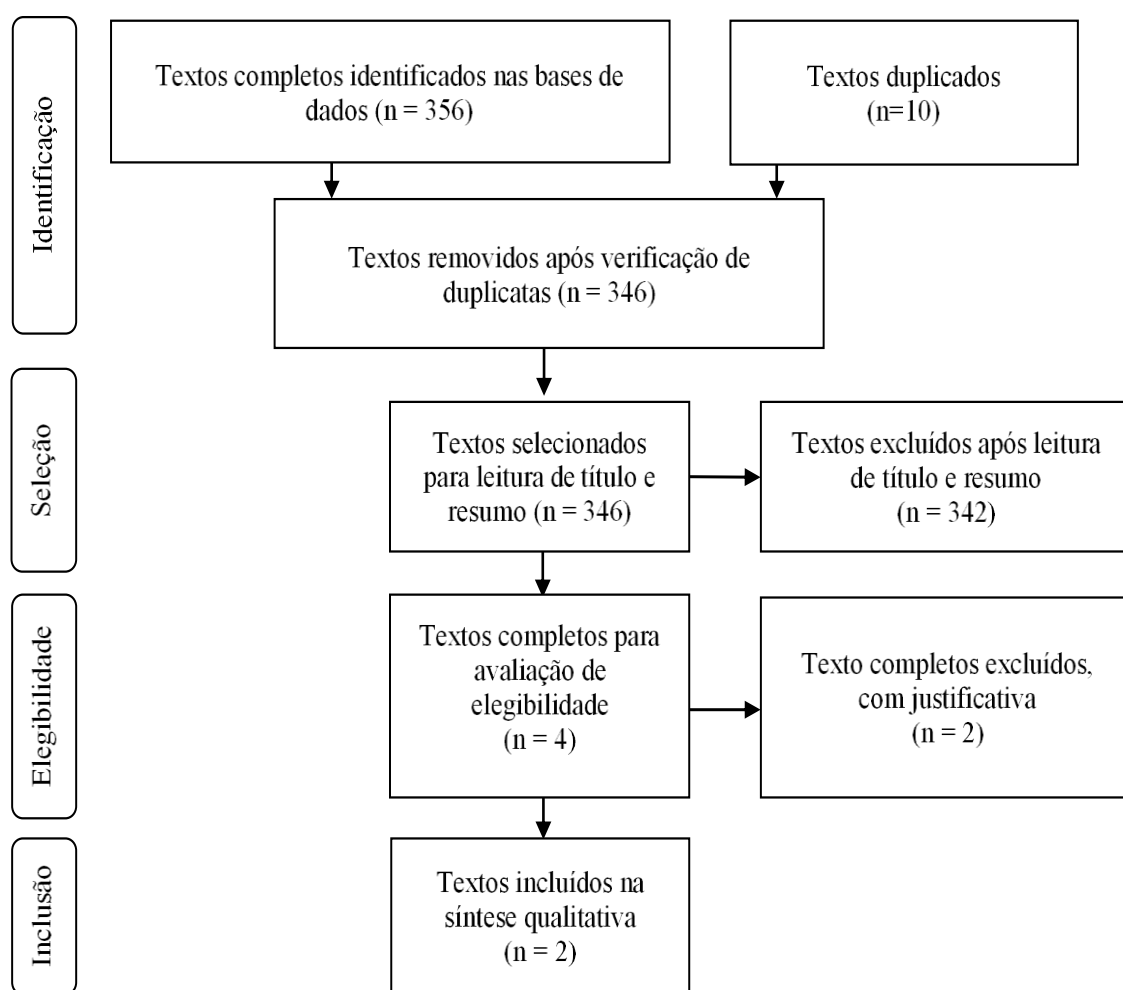
A extração dos seguintes dados foi realizada por dois pesquisadores: autor, ano de publicação, objetivo, número de estudos/desenho do estudo, país de realização dos estudos primários, características dos participantes (número, idade, sexo), intervenções e comparadores (formulação, dose, frequência, duração do tratamento), desfechos avaliados, resultado do AMSTAR 2.

RESULTADOS

A busca bibliográfica foi realizada no dia 6 de março de 2023. Inicialmente foram encontrados 356 registros (títulos e resumos) de potenciais revisões sistemáticas para serem incluídas. Após eliminação das duplicatas e elegibilidade na avaliação de título e resumo, quatro registros foram avaliados na íntegra, sendo dois Lanttanzi *et al*⁴ e Elliott *et al*² excluídos por abarcar os mesmos ensaios clínicos das revisões atuais. Outras duas revisões sistemáticas mais atuais^{17,18} foram lidas

integralmente e selecionadas para inclusão na revisão rápida pois atendiam integralmente aos critérios de elegibilidade. O processo completo de seleção está representado no diagrama de fluxo da Figura 1.

Figura 1 – Processo de seleção dos estudos incluídos.



As características dos estudos incluídos, com os resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a escala AMSTAR-2¹¹, foram apresentadas no Quadro 1. Observa-se que a RS de Treves N et al, 2021¹⁷ e Talwar A et al, 2023¹⁸ possuem baixa qualidade metodológica (Quadro1).

Os ensaios clínicos aleatorizados e duplo cego foram realizados em sua maioria nos Estados Unidos da América (EUA). Ambas as RS utilizaram três principais ECR, sendo que Treves N et al¹⁷ incluiu outras formulações de Cannabidiol e indicações do medicamento em crianças e adolescentes para reduzir convulsões, e Talwar et al¹⁸ avaliou diferentes dosagens e incluindo a Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) (2 ECR) e Tuberous sclerosis complex (TSC) (1 ECR), cujo quadro clínico caracteriza-se por formas graves de epilepsia refrataria a uso de medicações (Quadro 1).

Quadro 1: Características das revisões sistemáticas incluídas

Autor / ano	Objetivo	No. de estudos incluídos / desenho dos estudos	País dos estudos primários (no. de estudos), financiamento	Características dos participantes	Intervenção e comparador	Desfechos	Qualidade da RS (AMSTAR)
Treves N et al, 2021 (17)	Examinar eficácia e segurança de cannabis medicinal para várias indicações em crianças e adolescentes comparado a placebo	8 ensaios clínicos, sendo 3 ECR relacionados a epilepsia refrataria (Síndrome de Dravet), com duplo cegamento, placebo como comparador (Devinsky et al., 2017; Devinsky et al., 2018; Miller et al., 2020)	2/Estados Unidos da América 1/multicêntrico (EUA, Austrália, Holanda, Israel, Polónia e Espanha), todos com financiamento da indústria	Devinsky et al., 2017 (N=120, 2.3–18.4 anos) Devinsky et al., 2018 (N=34, 4.0–10.9 anos) Miller et al., 2020 (N=199, 2.0–18.0 anos)	Extrato de cannabidiol (10, 20 mg/kg/dia solução oral) indicado para epilepsia refrataria vs. placebo Nabilone (synthetic THC) vs. placebo para Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)	Redução de 50% na taxa de convulsão em relação a linha de base definida pela escala de Impressão Global de Mudança do Cuidador (CGIC). Eventos adversos gastrointestinais (hiperatividade gástrica, vômitos, náuseas e perda de apetite).	Baixa qualidade
Talwar A et al, 2023 (18)	Examinar a eficácia e segurança do CBD oral para tratar epilepsia refratária em pacientes com Syndrome of Dravet (SD), Lennox-Gastaut syndrome (LGS) e Tuberous sclerosis complex (TSC)	6 ECR (Devinsky et al., 2017; Devinsky et al., 2018a; Miller et al., 2020; Devinsky et al., 2018b; Thiele et al., 2018; Thiele et al., 2021)	5/Estados Unidos da América 1/multicêntrico (EUA, Austrália, Holanda, Israel, Polónia e Espanha), todos com financiamento da indústria	3 studies are duplicate with TREVES et al (2023) Other are: Thiele et al., 2018 (171), Devinsky et al., 2018b (225) and Thiele et al., 2021 (224) TOTAL=972	CBD oral solution at a dose of 10 or 20 mg/kg per day (DS and LG Syndrome) Oral CBD at 25 mg/kg/day (TSC)	Eficácia definida como pelo menos 50% de redução na frequência de convulsões em relação às convulsões de linha de base relatadas. Agregado de eventos adversos	Baixa qualidade

Na RS de Treves N et al (2021)¹⁷, a metanálise de 2 ECR (Devinsky, 2017 e Miller, 2020) mostrou risco relativo combinado em que o CBD foi eficaz na redução de 50% na taxa de convulsão desde o início (RR = 1,69, 95% CI [1,20–2,36], p-valor = 0,002), sem heterogeneidade entre os estudos (I²=0%).

A análise de subgrupo de produtos de CBD puro com 3 ECR (Devinsky, 2017, Devinsky, 2018 e Miller, 2020) sugeriu que tais produtos provavelmente diminuem os eventos convulsivos relatados versus placebo (RR = 0,59, IC 95% [0,36 -0,97], valor p = 0,03, I²= 16%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Resumo dos efeitos das tecnologias em cada desfecho de eficácia e segurança.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: Redução de 50% nas convulsões no tratamento com CBD vs. Placebo			
CBD ¹⁷	Placebo	(+)	RR 1.69 [1.20 – 2.36]; I ² =0%, τ ² =0.0005
CBD (DS) ¹⁸	Placebo (DS)	(+)	RR 2.26 [1.38 - 3.70]; I ² = 0%, τ ² =0.00
CBD (LGS) ¹⁸	Placebo (LGS)	(+)	RR 2.98 [1.83 - 4.85]; I ² = 0%, τ ² =0.00
CBD (TSC) ¹⁸	Placebo (TSC)	(+)	RR 1.99 [1.06 - 3.76]; I ² = 0%, τ ² =0.00
Desfecho: Eventos de convulsões relatados em produtos de CBD vs. Placebo			
CBD ¹⁷	Placebo	(+)	0.59 [0.36 – 0.96]; I ² =16%, τ ² =0.0484
Desfecho: Eventos adversos graves no canabidiol medicinal vs. Placebo			
CBD ¹⁷	Placebo	(+)	1.63 [0.80 – 3.29]; I ² =0%, τ ² =0.2075
CBD ¹⁸	Placebo	(+)	2.86 [1.63 - 5.05]; I ² =29%, τ ² =0.14

(+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (?) incerteza de efeito sobre a intervenção. CBD: Canabidiol; Dravet syndrome (DS); Lennox-Gastaut syndrome (LGS); Tuberos sclerosis complex (TSC); D-9-Tetrahydrocannabinol (THC).

A RS de Talwar et al¹⁸ estimou a razão de chances de reduzir pelo menos 50% das convulsões em diferentes dosagens de CBD em comparação com o placebo, mostrando que o CBD tinha mais do que o dobro das chances de redução de 50% nas convulsões entre os pacientes recebendo 10 mg/kg/dia (OR = 2,65, IC 95%: 1,54–4,55), 20 mg/kg/dia (OR = 2,69, 95% CI: 1,87–3,88) e 50 mg/kg/dia (OR = 2,29, 95% CI:1.12–4.67). Reportam que estudos adicionais são necessários para explorar as diferenças na eficácia e segurança do CBD com concomitante clobazam e outros anticonvulsivantes. Uma análise agrupada de vários eventos adversos – desde diarreia, redução de apetite, constipação e vômitos, até sonolência, letargia, pirexia e sedação – mostrou OR de 1,81 (95%, 1,33-2,46, $p < 0,00001$), com alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 68\%$). Diarreia foi o evento mais comum em pacientes com Síndrome de Dravet Tuberos sclerosis complex TSC, enquanto sonolência foi mais comum na síndrome de Lenox-Gastaut.

DISCUSSÃO

As duas revisões sistemáticas mais recentes foram incluídas nesta revisão rápida mostrando eficácia para redução de episódios de convulsão para crianças e adolescentes com formas raras e graves de epilepsia caracterizada pela resistência e refratariedade aos medicamentos convencionais usados na linha de cuidado.

Em outras duas revisões de 2018, o Cannabidiol (CBD) apresentou eficácia e segurança no tratamento das epilepsias refratárias, Lantanzi et al 2018 a eficácia do Cannabidiol ocorreu na redução da frequência de convulsões de todos os tipos em pelo menos 50% ocorreu sendo 37,2% dos pacientes no grupo de utilizou 20 mg de CBD e 21,2% dos participantes tratados com placebo [razão de risco (RR) 1,76, IC 95% 1,07–2,88; $p = 0,025$]⁴, porém Elliott et al. 2018 houve uma redução significativa na frequência das crises convulsivas mensais com Cannabidiol em comparação com placebo (-19,8%, 95% CI = -27,0% a -12,6%; 3 RCTs) a redução foi de aproximadamente 50% (RR = 1,76, 95% CI = 1,07-2,88; 1 RCT) e diarreia (RR = 2,25, IC 95%

= 1,38-3,68; 3 RCTs)². Morte e estado de mal epilético foram relatados com pouca frequência. Não haviam registros de efeitos colaterais graves, os efeitos colaterais que foram registrados foram: náusea e vômito, diarreia, sonolência, diminuição de apetite e aumento da aminotransferase hepática^{2,4}.

Os efeitos do CBD e de outros produtos à base de cannabis em outros resultados ainda não foram elucidados, compreensão dos possíveis benefícios e danos nessa população será refinada à medida que os dados dos estudos em andamento forem disponibilizados. Em particular, atualmente há informações clínicas limitadas sobre os benefícios e malefícios dos produtos à base de cannabis com alto teor de THC².

Foi observada que a redução das crises convulsivas é significativa quando o CBD é associado ao medicamento clobazam, que é um ansiolítico e anticonvulsivante, pertencente à classe dos benzodiazepínicos¹, sendo assim uma vez que o Cannabidiol eleva o nível plasmático do metabólito ativo, a biodisponibilidade do fármaco no organismo aumenta, resultando na potencialização do tratamento².

O CBD controlou as crises epiléticas, melhorando a cognição, percepção, diminuição da ansiedade e fadiga¹, testes realizados apresentaram resultados em efeito não psicótico nenhuma diferença significativa foi detectada no quociente de inteligência (QI), os resultados são instigadores, pois despertam uma promissora opção de tratamento, porém estudos complementares para monitoramento de longo prazo sobre este aspecto devem ser realizados.²

Cerca de 30% dos pacientes com epilepsia apresentando convulsões refratárias, epilepsias graves e de difícil tratamento respondem mal aos medicamentos atualmente disponíveis. O cannabidiol tornou-se uma opção viável no tratamento da epilepsia, pois é um anticonvulsivante promissor para convulsões refratárias em crianças, especialmente com epilepsia e condições como LGS, DS e TSC.

Em relação a incorporação no Brasil, o cannabidiol 20mg/ml no SUS para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos não foi recomendado para cobertura no SUS, conforme a 94ª reunião ordinária da Comissão Nacional

de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), de fevereiro de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes, apresentaram benefício clínico questionável, aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados.

A ANVISA, em 2019/2020 concedeu autorização para a fabricação e a importação, aplicando requisitos para comercialização e fiscalização de produtos com origem na cannabis para algumas indicações medicinais (Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 327), não abarcando ainda a epilepsia refratária²⁰.

No entanto, processos judiciais impetrados mostram a demanda social para a população afetada devido a gravidade da doença e seus aspectos incapacitantes em crianças e adolescentes²¹.

CONCLUSÃO

Estudos demonstram que o uso do cannabidiol (CDB) reduz as convulsões em crianças com epilepsia resistente a medicamentos e no momento, as bases de evidências científicas são limitadas no estudo do cannabidiol, portanto a redução na frequência das crises, é um achado clinicamente importante. Os efeitos encontrados no CDB não devem ser estendidos aos produtos à base de cannabis que incluem tetra-hidrocanabidiol (THC).

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos, ou mesmo associação de pacientes. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

FINANCIAMENTO

Projeto: Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal, chamada: PROEP/GEREB, Estratégias

para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal; número do processo:440207/2019-3

REFERÊNCIAS

1. Lattanzi S, Trinka E, Russo E, Striano P, Citraro R, Silvestrini M, Brigo F. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2019 Mar;55(3):177-196. doi: 10.1358/dot.2019.55.3.2909248. PMID: 30938373.
2. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, Alexander C, Repetski AE, Shukla V, McCoy B, Wells GA. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019 Jan;60(1):6-19. doi: 10.1111/epi.14608. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515765.
3. de Carvalho, L. A., Cruz, M. D. M., De Oliveira, P. H. F., De Carvalho, N. O., Peres, F. M., & Mendonça, I. S. Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil Systematic review on the effects of canabidiol in infantile epilepsy. *Brazilian Journal of Development*, 2021, 7(6), 63347-63361.
4. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.
5. Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy. *Farm Hosp*. 2020 Jun 30;44(5):222-229. English. doi: 10.7399/fh.11390. PMID: 32853128.
6. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: A JBI position statement. *JBI Evid Synth* [Internet]. 2022 Apr 9 [cited 2023 Feb 24];20(4):944–9. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00371>
7. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. 2020th ed. North Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2021. 1–487 p. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>

8. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0512-z>
9. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];130:13–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2023 Feb 24];18(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
11. Ferreira LS. Tutorial completo para o Zotero 5.0 [Internet]. Rio de Janeiro: Planeta Zotero; 2018:68. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/29589/2/va_Simonini_Leonardo_ICICT_2018.pdf
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Feb 24];366:l4898. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2023 Mar 2];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
16. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-

analysis. PLOS Med [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Mar 2];17(4):e1003082. Available from:<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003082>

17. Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, Matok I. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Dec 6;11(1):23462. doi: 10.1038/s41598-021-02770-6. PMID: 34873203; PMCID: PMC8648720.
18. Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Exp Neurol*. 2023 Jan 1;359:114238.
19. Ministério da Saúde (BR) Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. Brasília, 2021.
20. ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019.; 2019. www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072
21. Da Silva, Marcela Damas; Teodoro, Marina. O direito a saúde e a sua judicialização em relação ao uso do canabidiol: The right to health and its judicialization in relation to the use of cannabidiol. *Latin American Journal of Development*, v. 4, n. 3, p. 791-803, 2022.

APÊNDICE

APÊNDICE I – Estratégias de busca utilizadas para busca por revisões sistemáticas

MEDLINE/ PUBMED

((((("Cannabidiol"[Mesh] OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans) OR (Epidiolex)) AND ("Cannabidiol"[Mesh] OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans) OR (Epidiolex))) AND ("Cannabis"[Mesh]" 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))) AND ("Drug Resistant Epilepsy"[Mesh] OR (Drug Resistant Epilepsies) OR (Epilepsies, Drug Resistant) OR (Resistant Epilepsies), OR (Drug) OR (Resistant Epilepsy, Drug) OR (Epilepsy, Drug Resistant) OR (Medication Resistant Epilepsy) OR (Epilepsies, Medication Resistant) OR (Epilepsy, Medication Resistant) OR (Medication Resistant Epilepsies) OR (Resistant Epilepsies, Medication) OR (Resistant Epilepsy, Medication) OR (Intractable Epilepsy) OR (Epilepsies, Intractable) OR (Intractable Epilepsies) OR (Epilepsy, Drug Refractory) OR (Epilepsy, Intractable) OR (Refractory Epilepsy) OR (Epilepsies, Refractory) OR (Epilepsy, Refractory) OR (Refractory Epilepsies) OR (Drug Refractory Epilepsy) OR (Drug Refractory Epilepsies) OR (Epilepsies, Drug Refractory) OR (Refractory Epilepsies, Drug) OR (Refractory Epilepsy, Drug))) AND ("Child Welfare"[Mesh]" OR (Welfare, Child) OR (Adolescent Welfare OR (Welfare, Adolescent))) AND ("Child Welfare"[Mesh]" OR (Welfare, Child) OR (Adolescent Welfare OR (Welfare, Adolescent)))
Filters applied: Abstract, Free full text, Full text, Systematic Review, in the last 5 years, Humans. Clear all

BVS (BIBLIOTECA VIRTUAL EN SALUD)

(mh:"canabidiol" OR (canabidiol) OR (canabidiol) OR mh:d02.455.849.090.100*) OR (mh:"Cannabis" OR (cannabis) OR (cannabis) OR (bague) OR (cannabi) OR (cannabis chinensis) OR (cannabis indica) OR (cannabis indicas) OR (cannabis sativa) OR (cannabis sativa indica) OR (cannabis sativas) OR (cânabe) OR (cânabis) OR (cânave) OR (cânhamo) OR (cânhamo-da-índia) OR (ganja) OR (haxixe) OR (linho-cânhamo) OR (maconha) OR mh:b01.650.940.800.575.912.250.859.937.055.500* mh:hp4.018.189.201* mh:hp4.018.189.205*) AND (mj:("Canabidiol" OR "Anticonvulsivantes" OR "Extratos Vegetais" OR "Epilepsia Resistente a Medicamentos") AND type_of_study: ("systematic_reviews")) AND (year_cluster:[2018 TO 2023])

SCOPUS

(TITLE-ABS-KEY (canabidiol) AND TITLE-ABS-KEY (cannabis) AND TITLE-ABS-KEY (droga AND resistente AND epilepsia) AND TITLE-ABS-KEY (droga AND resistente AND epilepsias) AND TITLE-ABS-KEY (crianças))

COCHRANE LIBRARY

#1 Cannabidiol MeSH (19)

#2 Cannabis MeSH (65)

#3 Drug Resistant Epilepsy MeSH (86)

#4 Seizures Mesh (513)

#5 Refractory Epilepsy MeSH (68)

#6 Epilepsy MeSH (301)

#7 Child (193073)

#8 (Cannabidiol):ti,ab,kw OR (Cannabis):ti,ab,kw AND (Children):ti,ab,kw AND (Refractory Epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) (1020)

PROSPERO (SYSTEMATIC REVIEW REGISTER)

Cannabidiol and Refractory Epilepsy

APÊNDICE II – ANÁLISE DETALHADA AMSTAR2

AMSTAR 2	Treves N	Ashna Talwar
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificava algum desvio significativo do protocolo?	Sim, protocolo no PROSPERO	Não
3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Inicialmente deixaram ECR e Ensaio clínico com grupo controle não randomizado	Sim, Somente ECR
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Embase, Pubmed, Clinical trial, referencias (parcial)	Sim, PubMed, Embase, Web of Science, and ClinicalTrials.gov
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata?	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos de forma adequada e detalhada?	Sim	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão	Sim (Risco de vies da Cochrane, e no final do ECR)	Sim
10. Os autores da revisão informaram sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Sim, todos da indústria	Sim, nem todos os estudos sejam financiados pelo fabricante GW Pharmaceuticals.

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Sim, usaram network metanalise para desfechos de eventos adversos graves	Sim, Cochrane Collaboration's Review Manager software (RevMan 5.3) was used for conducting the meta-analysis.
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidência?	Não	Não
13. Os autores da revisão consideraram a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Sim	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não
15. Se realizassem síntese quantitativa, os autores da revisão realizavam uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiam seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não sei, apenas reportam que fizeram enao mostram no suplemento	Não sei, apenas reportam que fizeram enao mostram no suplemento
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Sim
TOTAL	Baixa	Baixa