

EFEITOS DO CANABIDIOL NA FREQUÊNCIA DAS CRISES EPILÉPTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Fernanda de Almeida Pereira¹, Ana Cecília Torres², Vine Oliveira Philadelpho³, Larissa Izaflor Ornellas⁴, Cícero Rodrigues Veloso¹, Geovane Porto Massa Viana⁴, Antônio de Souza Andrade Filho⁵

RESUMO

Introdução: A *cannabis* é utilizada para fins medicinais há milhares de anos, mas só recentemente tem-se produzido estudos acerca da aplicabilidade médica dos diversos compostos da planta. **Objetivo:** Determinar a segurança e eficácia do canabidiol (CBD) na redução da frequência das crises epiléticas quando utilizado em monoterapia ou tratamento complementar em pacientes com epilepsia de difícil controle. **Métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática elaborada de acordo com o protocolo Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P). Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e os artigos foram selecionados independentemente por dois revisores em três etapas: triagem por título, por resumo e por leitura integral do artigo. Para cada estudo selecionado, foi realizada coleta de dados-alvo acerca dos indivíduos estudados, seus diagnósticos, tipo de crise epilética, frequência das crises antes e após tratamento com CBD, métodos aplicados e principais resultados. Todos os artigos foram investigados quanto a sua qualidade metodológica através da escala CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trial). **Resultados:** Foram incluídos 6 artigos, 3 são ensaios clínicos duplo-cego controlados e 3 estudos experimentais em humanos não controlados. Todos os estudos demonstraram melhora na frequência das crises após uso do CBD, com redução percentual variando entre 43,9% até controle total das crises. Não foi encontrada associação entre o percentual de redução das frequências das crises e tempo de tratamento. Os efeitos adversos mais encontrados foram sonolência, hiporexia, diarreia, vômitos alterações comportamentais e tonturas. **Conclusões:** O uso terapêutico do canabidiol foi associado a redução na frequência de crises epiléticas, além de melhora global da qualidade de vida em indivíduos com epilepsia refratária. No entanto, novos estudos randomizados duplo-cego são necessários para validação interna e externa.

Palavras-chave: Canabidiol; Epilepsia; Crises epiléticas.

ABSTRACT

Introduction: *Cannabis* has been used for medicinal purposes for thousands of years, but studies have only recently been made on the medical applicability of the various compounds in the plant. **Objective:** To establish the safety and efficacy of cannabidiol (CBD) in reducing the frequency of epileptic seizures when used as monotherapy or in combination therapy in patients with difficult to control epilepsy. **Methods:** The present study is a systematic review elaborated according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis protocol (PRISMA-P). We searched the PubMed, SciELO and *Biblioteca Virtual em Saúde* databases, and the articles were independently selected by two reviewers in three stages: triage by title, by abstract and by reading the article in full. We collected objective data about the individuals studied, their diagnoses, type of seizure, frequency of seizures before and after treatment with CBD, methods applied and main results. All articles were examined for their methodological quality through the Consolidated Standard of Reporting Trial scale (CONSORT). **Results:** Six articles were included in this review. 3 were double-blind controlled clinical trials and 3 were experimental uncontrolled studies in humans. All studies showed an improvement in the frequency of seizures following CBD, with a percentage reduction ranging from 43.9% to total seizure control. The most common adverse effects were somnolence, decreased appetite, diarrhea, vomiting, behavioral changes, and dizziness. **Conclusions:** The therapeutic use of cannabidiol has been associated with a reduction in the frequency of epileptic seizures, as well as an overall improvement in the quality of life in individuals with

¹ Acadêmicos de Medicina da Universidade do Estado da Bahia

² Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Bahia

³ Acadêmica de Medicina da Faculdade UNIME

⁴ Médico Estagiário em Neurologia na Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro

⁵ Professor Titular da Universidade Federal da Bahia e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia da Bahia e do Instituto do Cérebro, de Salvador. E-mail: andradeneuro2@gmail.com

refractory epilepsy. However, further randomized double-blind controlled trials are still required for internal and external validation.

Keywords: Cannabidiol; Epilepsy; Seizure.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é o segundo distúrbio neurológico mais frequente em adultos jovens, atrás apenas da enxaqueca (1). Segundo estimativas do Ministério da Saúde, são diagnosticados cerca de 157.070 casos novos de epilepsia a cada ano no Brasil (2). Atualmente, mais de 20 drogas com propriedades anticonvulsivantes estão disponíveis em todo o mundo (3), todas associadas a diversos efeitos colaterais (4) e a um alto custo financeiro. O gasto por paciente com epilepsia ativa corresponde a cerca de \$900 a \$3000 dólares por ano, sendo esse valor sete vezes maior para pacientes com crises frequentes (5). Estima-se que apenas 25% dos quase 70 milhões de epiléticos no mundo tenham acesso aos fármacos convencionais (6), e desses, 20 a 30% continuam apresentando crises refratárias ao tratamento (4,6).

É muito difícil identificar a referência escrita mais antiga sobre o uso terapêutico da *Cannabis*. Muitas vezes, seu uso medicinal, sedativo e analgésico, se fundia a práticas ritualísticas, espirituais ou religiosas (7). Em 1839, o médico irlandês William O'Shaughnessy publicou o primeiro relato científico do efeito da *Cannabis* no tétano e seu potencial analgésico, trazendo grande interesse ao estudo de suas propriedades terapêuticas (8). Em 1940, foi isolado pela primeira vez o canabidiol (9), substância canabinoide mais abundante na planta. Quase 25 anos depois, em Israel, o grupo do professor Raphael Mechoulam identificou suas respectivas estruturas químicas e isolou outros componentes da *Cannabis sativa* (10). Inicialmente, o composto que recebeu a maior atenção dos pesquisadores foi o delta 9-THC, responsável pela maioria dos efeitos psicoativos da planta. Na década de 90, Mechoulam descreveu o sistema endocanabinóide com seus receptores e a anandamida, um neurotransmissor canabidioide endógeno (11).

Atualmente existem 565 compostos distintos isolados de espécies de *Cannabis* (12). Desde 1970, estudos sugerem atividade anticonvulsivante do canabidiol em ratos (13), mas outros compostos não-canabinóides também podem exercer atividade biológica nos efeitos terapêuticos da planta (14). No entanto, pelo fato de a maconha ser uma droga ilícita em muitos países, diversos interesses sociais e econômicos se contrapõem aos possíveis efeitos benéficos da planta, limitando seu estudo terapêutico e o acesso a dados epidemiológicos sobre seu uso e efeitos. Esta revisão tem como objetivo descrever os efeitos do canabidiol na

frequência das crises epiléticas. O estudo foi limitado ao canabidiol, uma vez que os outros compostos derivados da *Cannabis* foram bem menos estudados (13, 15).

MÉTODOS

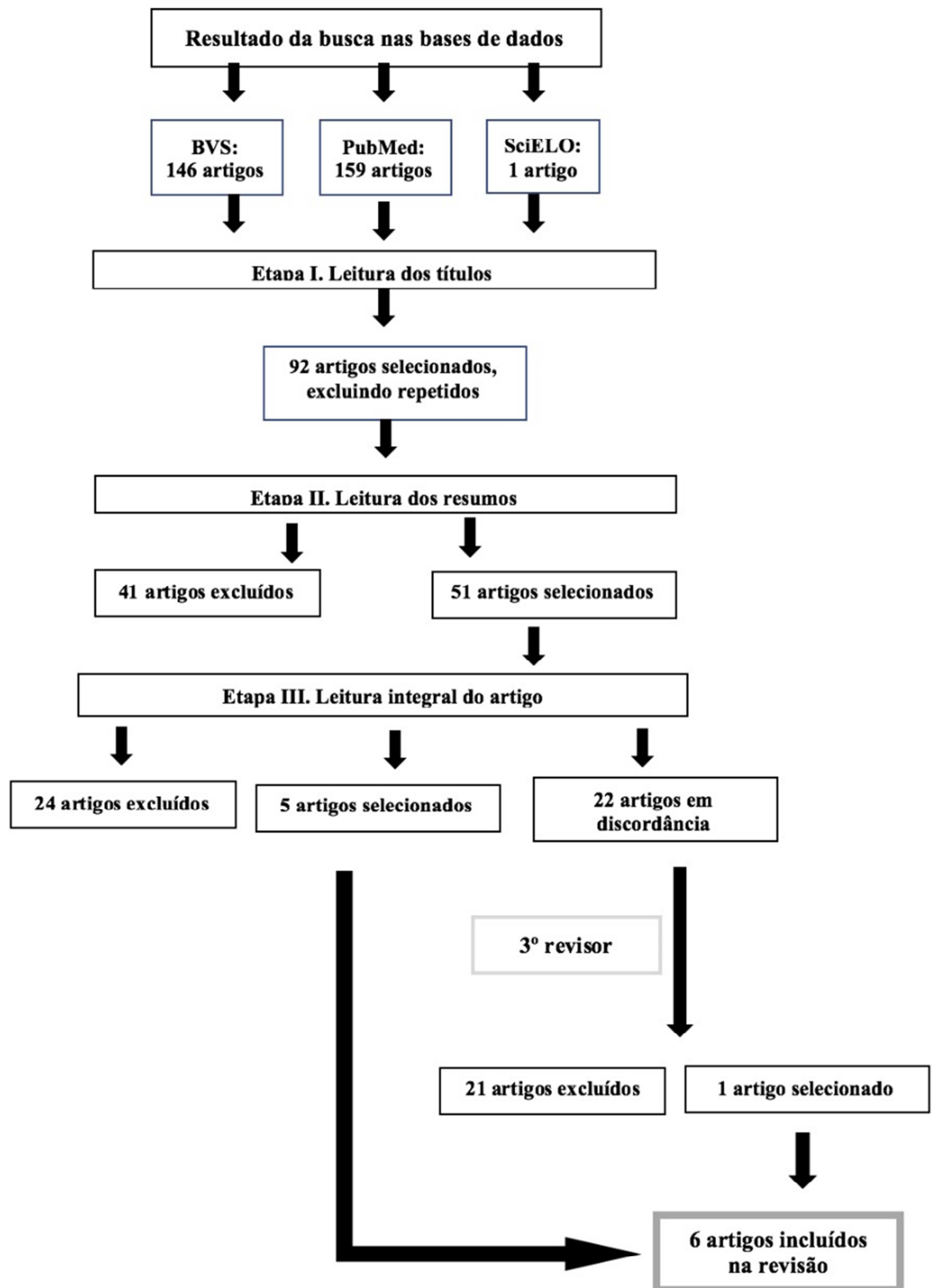
Esse estudo consistiu em uma revisão sistemática elaborada de acordo com o protocolo *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P)* (16) Os critérios de elegibilidade definidos para inclusão de um artigo nesta revisão foram tratar-se de um estudo experimental em humanos, descrever os efeitos do canabidiol na frequência de crises epiléticas, ter sido publicado em inglês, espanhol, português ou francês, e estar indexado nas bases de dados eletrônicas *Pubmed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) ou SciELO. Não foi definida data limite de publicação.

Os descritores utilizados nas buscas foram “epilepsy” e “cannabidiol”, tendo sido escolhidos com base nos termos técnico-científico MeSH (*Medical Subjective Heading*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados pelo operador booleano “AND”. A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores de forma cega e independente através da leitura dos títulos, leitura dos resumos e, por fim, leitura integral dos artigos. Quando houve discordância na seleção, foi convocado um terceiro revisor. Foram incluídos neste trabalho os artigos que atenderam completamente aos critérios de elegibilidade. O processo de seleção está descrito no **Fluxograma 1**.

De cada artigo incluído foram extraídos dados relacionados aos objetivos desta revisão, como características da amostra, grupo controle, tipo, dose, concentração e local de extração do canabidiol utilizado, uso de outros anticonvulsivantes e a frequência das crises epiléticas antes e após o uso do canabidiol. Esses dados foram computados e comparados.

A fim de analisar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, cada artigo foi avaliado por outro pesquisador a partir dos itens da escala CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*) (17, 18), iniciativa que propõe um modelo de redação de ensaios clínicos de forma a garantir a validade dos seus resultados. A pontuação na CONSORT não foi utilizada como critério de exclusão, apenas como base para discutir a qualidade metodológica dos artigos e os possíveis vieses na generalização dos seus resultados.

Fluxograma 1 - Processo de seleção de artigos



RESULTADOS

A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores de forma cega e independente. Dos 51 artigos selecionados para leitura integral, 24 foram excluídos e 5 foram

incluídos por ambos os revisores. Houve discordância quanto a 22 artigos, que foram então analisados por um terceiro revisor, que decidiu pela inclusão de 1 artigo e exclusão dos outros 21. Os motivos de exclusão dos 45 artigos após leitura na íntegra foram: ter desenho de estudo que não estudo experimental, serem estudos em animais ou não terem objetivos compatíveis com os desta revisão.

Características dos estudos incluídos

Todos os seis artigos incluídos foram estudos experimentais, sendo três deles ensaios clínicos duplo-cego. Os outros três estudos não utilizaram grupo controle. Do total, quatro estudos foram realizados exclusivamente nos Estados Unidos (EUA). Um estudo foi realizado nos EUA, Holanda e Polônia. Outro, no Brasil e em Israel. Todos os artigos incluídos foram publicados em inglês.

Em conjunto, os artigos avaliaram 534 indivíduos com epilepsia de difícil controle. Do total, 315 indivíduos fizeram uso do canabidiol. Durante o estudo, todos os participantes utilizaram outras drogas anticonvulsivantes além do CBD, dentre as quais clobazam, levetiracetam e ácido valproico foram as mais frequentes. Também foram utilizadas lacosamida, etossuximida, lamotrigina, rufinamida, vigabatrim, primidona, trimetadiona, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína e fenobarbital.

As doses de cannabidiol utilizadas variaram entre 20-50mg/kg/dia. Os pacientes receberam uma formulação farmacêutica de canabidiol purificado de 100 mg/mL da GW Pharmaceuticals (Cambridge, Reino Unido) em solução oral diária ou solução placebo. A amostra padrão da GW Pharmaceuticals foi a mesma em 5 estudos, exceto em CUNHA et al. (1980), onde as amostras vieram do laboratório de Rafael Merchoulan em Israel e utilizou doses fixas de 200 a 300 mg/dia para todos os participantes. O tempo de duração dos estudos variou entre 12 a 18 semanas, com exceção de HESS et al. (2016), que durou 1 ano.

Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos

	Devisnky O, et al. (2017)	Thiele EA, et al.	Kaplan EH, et al.	Devisnky O, et al. (2016)	Hess EJ, et al.	Cunha JM, et al.
Desenho de estudo						
Ensaio clínico controlado	X	X				X
Estudo experimental não controlado			X	X	X	
Origem						
Estados Unidos	X	X	X	X	X	
Brasil						X
Outro		X				X
Diagnóstico						
Struge-Weber			X			
Dravet	X			X		
Lennox-Gastaut		X		X		
Esclerose Tuberosa					X	
Outro						X
Tipo de crise						
Focal	X		X	X	X	X
Tônica	X	X		X	X	
Atônica	X	X	X			
TCG	X		X	X	X	X
Espasmos	X				X	
Outros anticonvulsivantes						
Levetiracetam	X	X	X			
Clobazam	X	X		X	X	
Ácido Valproico	X	X	X	X	X	
Outro	X	X	X		X	X
Dose de CBD	20 mg/kg/dia	20 mg/kg/dia	2-25 mg/kg/dia	2-50 mg/kg/dia	5-50 mg/kg/dia	200-300 mg/dia

Tabela 2 – Qualidade metodológica dos estudos

ITENS	Devinsky O, et al. (2017)	Thiele EA, et al.	Kaplan EH, et al.	Devinsky O, et al. (2016)	Hess EJ, et al.	Cunha JM, et al.
Título e resumo	X	X				
Introdução	X	X	X	X	X	X
Desenho de estudo	X	X	X			X
Participantes	X	X	X	X	X	
Intervenções	X	X		X		X
Desfechos	X	X	X	X		
Tamanho da amostra	X	X			X	
Randomização – Sequência e Geração	X	X				X
Randomização - Alocação	X	X		X		
Randomização – Implementação	X	X				
Cegamento	X	X			X	
Métodos estatísticos	X	X	X	X		X
Fluxo de participantes	X	X				X
Recrutamento	X	X		X		
Dados de base	X	X	X	X		X
Números analisados	X	X	X	X	X	X
Desfechos e estimativa	X	X				X
Análises auxiliares	X	X	X	X	X	X
Danos	X		X	X	X	X
Limitações	X	X	X	X	X	
Generalização					X	X
Interpretação	X	X	X	X	X	X
Registro	X	X	X	X		X
Protocolo	X	X	X	X		X
Financiamento	X	X	X	X	X	X
Total	24	23	14	16	11	16

Apesar de o CONSORT ser uma ferramenta destinada para ensaios clínicos, foi o instrumento escolhido para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos nesta revisão. O instrumento contém 25 itens, divididos em subitens. Foram considerados apenas os itens integralmente preenchidos, considerando 1 ponto para cada. O escore médio foi de 17,33 ($\pm 4,68$) pontos, e apenas um artigo obteve pontuação inferior a 13. Título e Implementação da randomização foram os critérios menos preenchidos, visto que apenas os ensaios clínicos randomizados puderam preencher esses quesitos. Todos os seis artigos apresentaram revisão

da literatura e objetivos, divulgação dos números analisados e de outras análises, interpretação dos resultados e divulgação quanto a financiamento.

Resultados individuais de cada estudo

Autor (país, ano)	Amostra	Dose de CBD	Diagnóstico (tipo de crise)	Desenho do estudo e resultados individuais
Thiele (EUA, Holanda e Polônia, 2018)	Amostra: 86 Controle: 85	20 mg/kg/dia	Síndrome de Lennox-Gastaut (crises tônicas e atônicas)	Ensaio clínico duplo-cego randomizado. Houve redução percentual média na frequência mensal das crises de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo em 14 semanas de tratamento.
Kaplan (EUA, 2017)	Amostra: 5	2-25 mg/kg/dia	Síndrome de Struge-Weber (crises focais simples e complexas, atônicas e TCG)	Estudo experimental não controlado. 3 dos 5 pacientes (60%) obtiveram melhora de 50% na frequência das crises no período de 14 semanas de tratamento, sendo que os 2 restantes desistiram do estudo por falta de eficácia.
Devinsky (EUA, 2016)	Amostra: 214 ITT: 137	2-50 mg/kg/dia	Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut (crises focais, tônicas e TCG)	Estudo experimental não controlado. 37% dos pacientes tiveram redução de 50% ou mais nas crises, 22% tiveram melhora de 70% ou mais e 8% com redução de 90% ou mais, em período de 12 semanas de tratamento.
Hess (EUA, 2016)	Amostra: 18	13-50 mg/kg/dia	Esclerose Tuberosa (espasmos, crises focais, tônicas e TCG)	Estudo experimental não controlado. A mudança percentual média na frequência total das crises semanais foi de 48,8% após 3 meses de tratamento. Em pacientes com uso concomitante de clobazam, a resposta foi de 58,3%, em comparação com 33,3% nos que não faziam uso.

Cunha (Brasil e Israel, 1980)	Amostra: 8 Controle: 7	200-300 mg/dia	Variadas epilepsias refratárias (crises focais e generalizadas) – Epilepsia do lobo temporal - crises focais combinadas	Estudo experimental não controlado (fase 1) e ensaio clínico duplo-cego não randomizado (fase 2). 4 participantes tiveram ausência de crises epiléticas, 1 obteve ausência de crises generalizadas e 3 não tiveram diminuição na frequência.
Devinsky (EUA, 2017)	Amostra: 61 Controle: 59	20 mg/kg/dia	Síndrome de Dravet (crises focais, tônicas, TCG e atônicas)	Ensaio clínico duplo-cego randomizado. 43% dos pacientes do grupo CBD e 27% do grupo controle diminuíram a frequência das crises, em período de tratamento de 14 semanas.

Síntese dos resultados

Todos os estudos demonstraram melhora na frequência das crises após uso do canabidiol (CBD), com redução percentual variando entre 43,9% até mais de 90%, quando comparado à frequência anterior. Não há relação entre porcentagem de diminuição das crises e tempo de tratamento ao comparar os trabalhos.

O experimento de CUNHA et. al (1980) (19) avaliou numa primeira fase o uso em pacientes saudáveis, sem alterações nos exames clínicos e laboratoriais (EEG, hemograma, bilirrubina, transaminases, creatinina e exame de urina). Os pacientes foram randomizados e não houve relato de nenhum efeito psicotrópico e nenhuma alteração nos exames clínicos e laboratoriais. Numa segunda fase avaliou o padrão eletroencefalográfico de 15 pacientes epiléticos refratários à medicação convencional, divididos em grupo placebo e de intervenção, observando diminuição da frequência das crises ao longo do estudo, com melhoria do padrão do traçado nos pacientes em uso de canabidiol 200 a 300 mg ao dia. Houve falha metodológica quanto a análise estatística.

DEVINSKY et al. (2016) avaliou o percentual de redução mensal por tipos de crise, sendo a melhor resposta com a crise focal (55%), seguida da atônica (54,3%), tônica (36,5%) e tônico-clônica (16%). Já DEVINSKY et al. (2017) (21) selecionou pacientes de Dravet e encontrou uma redução de 38.9% das crises no grupo de canabidiol contra 13.3% de redução no grupo controle. No mesmo estudo, 62% dos cuidadores relataram melhora na impressão geral do paciente versus 34% do grupo placebo, foi utilizada a *Caregiver Global Impression*

of Change scale. Sonolência (33%) foi o principal efeito colateral, seguido de diarreia (31%) que foi observada em doses maiores que 15mg/kg.

O estudo de HESS et al. (2016) (22) analisou pacientes com epilepsia refratária e esclerose tuberosa. Após 3 meses de tratamento com CBD, a taxa de resposta foi de 50%, com uma média de mudança na frequência de crises de 48,8%. Melhorias cognitivas e comportamentais relatadas durante o tratamento foram documentadas através dos relatos de pais, que relataram ganhos cognitivos em 85,7% dos casos de atrasos globais de desenvolvimento e comportamentais, além de melhorias em 66,7% dos casos com problemas comportamentais.

O estudo de KAPLAN et al. (2017) (23) envolveu pacientes com Síndrome de Sturge-Weber, mas apenas 5 pacientes foram incluídos. Eles foram acompanhados por cerca de 14 semanas. Um indivíduo retirou-se por falta de resposta e os outros quatro permaneceram por mais de 60 semanas. Os resultados não fornecem evidência para tirar conclusões quanto à eficácia neste grupo de pacientes, por conta da amostra não significativa, mas sugere que o CBD tem boa tolerabilidade nos referidos pacientes.

O experimento de THIELE et al. (2018) (24) utilizou pacientes com Síndrome de Lennox Gastaut e demonstrou com significância estatística uma redução da quantidade de crises mensais no grupo do CBD, quando comparado ao grupo placebo, com mediana de 41,2% e 13,7% em relação ao valor de base, respectivamente. Um paciente foi a óbito, que não foi atribuído ao ensaio clínico randomizado, entretanto o autor não deixa claro a justificativa e quais critérios utilizados para descartar a relação causal com o desfecho.

Os efeitos adversos encontrados foram sonolência, diarreia, diminuição do apetite, alterações comportamentais, vômitos, pirexia, irritabilidade, agitação, alterações do peso, qualidade do sono diminuída, confusão mental, aumento temporário das crises, protrusão do olho direito, cansaço, dor epigástrica, sudorese, hepatotoxicidade, alteração de marcha e mudança da concentração de drogas antiepilépticas associadas.

THIELE et al. (2018) notaram efeitos colaterais mais expressivos no grupo que utilizou o clobazam associado. DEVINSKY et al. (2016) (25) identificaram que o CBD altera as concentrações de drogas antiepilépticas – no caso, clobazam e valproato. Houve aumento dos efeitos colaterais em doses acima de 15mg/kg/dia, de acordo com DEVINSKY et al. (2016) e de 25mg/kg/dia, no estudo de KAPLAN et al. (2017)(26).

CONCLUSÕES

A epilepsia refratária continua a ser um desafio em todo o mundo e, apesar do crescente número de possibilidades terapêuticas, aproximadamente 1 em cada 3 pacientes continua apresentando crises. Nesse cenário, o canabidiol (CBD), um dos muitos constituintes da planta *Cannabis sativa*, recebe interesse significativo para tratamento da epilepsia. Apesar de seu uso terapêutico ainda necessitar de aprovação em diversos países, e da dificuldade de aceitação perante o estigma social da droga, ensaios clínicos randomizados controlados sobre os efeitos medicamentosos do CBD estão sendo continuamente produzidos.

Foi encontrada uma média de redução de mais de 50% das crises convulsivas em todos os estudos que envolveram síndromes epiléticas graves, refratárias e de difícil controle, onde os pacientes já vinham fazendo uso de até 7 medicações disponíveis para tratamento e ainda sem controle efetivo das crises. Nesse contexto é relevante citar os 9 pacientes que ficaram livres de algum tipo de crise e 11 pacientes completamente livres de crises convulsivas, de um total de 315 que fizeram uso de canabidiol com intenção de tratamento. Outros fatores positivos foram os relatos subjetivos de melhora do comportamento e cognição, o baixo custo comparado aos demais fármacos, boa tolerabilidade e efeitos colaterais compatíveis com as demais DAE (drogas antiepiléticas). Não foi possível precisar quantos pacientes pioraram das crises convulsivas, apenas o estudo de Hess et al. (2016) mostrou um paciente com piora das crises e Thiele et al. (2017) retirou 2 pacientes do grupo de canabidiol por motivos não descritos.

Os dois ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados incluídos nessa revisão encontraram associação entre redução na frequência de crises epiléticas e uso do canabidiol. Ambos, DEVINSKY et al. (2017), ao estudar pacientes com Síndrome de Dravet, e THIELE et al. (2017), estudando pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut, adquiriram significância estatística. CUNHA et al. (1980), ensaio clínico duplo-cego controlado não randomizado, avaliou indivíduos com variadas epilepsias refratárias e também encontrou redução da frequência de crises epiléticas associada ao uso de canabidiol. Entretanto, não foi obtida significância estatística pois houve deficiência metodológica nos cálculos e detalhes críticos sobre o cegamento do grupo placebo.

DEVINSKY et al. (2016) e HESS et al. (2016), ambos estudos experimentais não controlados, evidenciaram redução da frequência de crises epiléticas em resposta ao uso de CBD em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Dravet, e Esclerose

Tuberosa, respectivamente. DEVINSKY et al. (2016) também avaliou as diferentes respostas por tipo de crise, sendo a crise focal a de melhor redução percentual mensal (55%), seguida da atônica (54,3%), tônica (36,5%) e tônico-clônica (16%). KAPLAN et al. (2017) também estudo experimental não controlado, mostrou boa tolerabilidade para o uso de CBD em pacientes com Síndrome de Struge-Weber, mas não obteve resultados estatisticamente significantes por conta da sua amostra reduzida (n=5). Ele discorre sobre a dificuldade em recrutar indivíduos que preencheram os critérios de entrada para este estudo, limitação comum nos estudos com doenças raras.

Os efeitos adversos foram o principal motivo para descontinuidade de alguns pacientes nos estudos, sendo os mais comuns a sonolência, diarreia, diminuição do apetite, alterações comportamentais e aumento das transaminases, evidenciado quando uso combinado ao valproato. Sabe-se que o canabidiol é um potente inibidor do citocromo P450 e (CYP2C19), responsáveis pelo metabolismo de drogas como clobazam, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, tiagabina e valproato, entre outras. Efeitos esses que podem explicar parcialmente a toxicidade e a eficácia do canabidiol em sujeitos que utilizam, por exemplo, o clobazam. Assim, dado o potencial de interações medicamentosas, pacientes em uso de canabinóides devem ser constantemente monitorizados, sendo necessário traçar o perfil bioquímico do CBD e dosar os níveis séricos dos outros medicamentos utilizados. Os artigos incluídos nessa revisão não descreveram os níveis séricos do CBD ou das outras drogas antiepilépticas (DAE) utilizadas.

Além disso, as doses de CBD e DAE administradas nos pacientes ao longo do tempo foram inconsistentes e diferentes para cada estudo, impossibilitando a realização de metanálise, além de dificultar o estabelecimento de forte correlação entre dose, tempo e resposta, especialmente para os tipos de crises menos comuns. Também não foi esclarecido se a redução na frequência das crises se deu por ação direta do CBD ou se foi mediada por interações medicamentosas.

Possivelmente a melhor compreensão do mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos a longo prazo sejam as principais carências atuais do canabidiol para introdução definitiva como tratamento médico num cenário mundial de pouco incentivo à sua pesquisa, quando comparado a outras drogas recentemente descobertas (25, 26, 27).

A principal limitação para essa revisão foi o processo sistemático de busca, que por se restringir a três bases de dados, pode ter deixado de incluir outros artigos que se adequariam

aos critérios de elegibilidade deste estudo, mas não foram disponibilizados nas bases de dados pesquisadas. Outra limitação foi a não uniformidade dos dados, o que impediu a realização de metanálise. Existiram variações entre o tamanho da amostra, idades dos pacientes, diferentes estágios de epilepsia e de comorbidades associadas ao quadro. São poucos os estudos experimentais realizados em humanos sobre o tema, sendo a maioria dos artigos disponíveis sobre pesquisas em animais. Dentre os estudos em humanos, há pouca clareza na descrição das fases do ensaio clínico e suas intervenções, como observado ao aplicar a ferramenta CONSORT.

O uso da planta associado a baixos relatos de toxicidade e os efeitos positivos descritos pelos estudos não descartam a necessidade de ensaios clínicos randomizados duplo-cego com extratos de óleo padronizado e purificado antes que o canabidiol ou outros compostos de *Cannabis* sejam usados com segurança na prática médica (26, 28). É importante salientar que a segurança a longo prazo do canabidiol não foi estabelecida, e existem preocupações significativas com relação aos potenciais efeitos negativos do uso crônico de *cannabis* no desenvolvimento do cérebro, função cognitiva e desempenho escolar (29, 30), particularmente em crianças com epilepsia resistente a medicamentos, que podem ter maior vulnerabilidade a tais efeitos. Contudo, é essencial uma descrição criteriosa dos estudos, de forma padronizados e com a significância estatística que permita alcançar a validação externa, possibilitando-se resultados de eficácia, segurança, farmacocinética e tolerabilidade do fármaco na população estudada.

REFERÊNCIAS

1. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, Min LL, Cendes F, Guerreiro MM., *et al.* Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2003 Dez; 61(4): 1045-1070.
2. Machado MF, Neto OGR, Carvalho JRSA. Epilepsia em remissão: estudo da prevalência e do perfil clínico-epidemiológico. Rev Neurocienc. 2007; 15 (2): 135-40.
3. Abou-Khalil BW. Antiepileptic drugs. Continuum (Minneapolis Minn). 2016 Feb; 22(1 epilepsy): 132-56.
4. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2012; 78: 1548-54.
5. Begley CE, Beghi E. The economic cost of epilepsy: a review of the literature. Epilepsia. 2002; 43 (suppl 4): 3-9.

6. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano A, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure Eur J Epilep*. 2018 Mar; 56: 67-72.
7. Zuardi AW. History of *cannabis* as a medicine: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2006 June; 28(2): 153-57.
8. Russo EB. *Cannabis* in India: ancient lore and modern medicine. In: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as therapeutics*. 2005 edition. Basel: Birkhäuser; 2005. p 1-22.
9. Adams R, Hunt M, Clark JH. Estrutura do canabidiol, um produto isolado do extrato de maconha do cânhamo selvagem de Minnesota. *J Am Chem Soc*. 1940; 62: 196-200.
10. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963; 19(12): 2073-8.
11. Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci*. 1999; 65(6-7): 573-95.
12. ElSohly M, Gul W. Constituents of *cannabis sativa*. In: Pertwee R, editor. *Handbook of cannabis*. Oxford: Oxford University Press, 2014. p 3-22.
13. Carlini EA, Leite Jr., Tanhauser M, Berardi AC. O extrato de canabidiol e *cannabis sativa* protege ratos e camundongos contra agentes convulsivos. *J Pharm Pharmacol*. 1973; 25(8): 664-5.
14. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct; 12(4): 669-730.
15. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2008 Sep; 30(3): 271-80.
16. Carlini EA, Leite Jr., Tanhauser M, Berardi AC. O extrato de canabidiol e *cannabis sativa* protege ratos e camundongos contra agentes convulsivos. *J Pharm Pharmacol*. 1973; 25(8): 664-5.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009.
18. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001, 285(15): 1987-91.
19. Altman DG, Schulz KR, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001 Apr; 134(8): 663-94. [1]

20. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980; 21: 175–85.
21. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Cannabidiol in Dravet syndrome study group. Trial of cannabidiol for drug resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2011–20.
22. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional study. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 270–8.
23. Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016; 57: 1617–24.
24. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017; 71: 18–23.
25. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018.
26. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 531–42.
27. D. Gloss and B. Vickrey, “Cannabinoids for epilepsy,” *Cochrane database of systematic reviews*, vol. 6, Article ID CD009270, 2012.
28. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched *cannabis* use in pediatric treatment resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec; 29(3): 574-7.
29. Aguirre-Velazquez CG. Report from a survey of parents regarding the use of cannabidiol (medicinal *cannabis*) in Mexican children with refractory epilepsy. *Neurol Res Int*. 2017; 2017: 2985729.
30. Zadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. CBD-enriched medical *cannabis* for intractable epilepsy. *Seizure*. 2016; 35: 41–4.
31. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1246–51.