

Uso do cannabidiol no tratamento da epilepsia: Síndrome de Lennox-Gastaut, Dravet e Complexo de Esclerose Tuberosa.

 Antônio Silvinato^{1,2},  Idevaldo Floriano¹,  Wanderley Marques Bernardo^{2,3}

¹Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil

^{1,2}Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.

^{2,3}Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Resumo

Objetivo: O objetivo desta RS com meta-análise foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade a curto e longo prazo do cannabidiol (CBD), como tratamento adjuvante, em crianças e adultos com Síndrome de Dravet (DS), Síndrome Lennox-Gataut (LGS) ou Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC), inadequadamente controlados.

Métodos: Esta revisão sistemática foi realizada através de busca por evidência científica nas bases Mediline/PubMed e Central Cochrane até o mês de abril de 2022. Selecionados ensaios clínicos randomizados (ECRs) que apresentavam os desfechos: redução na frequência de crises convulsivas e crises totais (todos os tipos), número de pacientes com resposta maior ou igual a 50%, impressão de melhora clínica pelo paciente ou cuidador (CGIC) (melhora ≥ 1 categoria na escala inicial), eventos adversos (AE) e tolerabilidade ao tratamento. Esta revisão seguiu o preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)

Resultados: Foram incluídos 6 ECRs, um total de 1.034 pacientes com DS, LGS e TSC, dos quais 3 ECRs “*Open-Label Extension*” (OLE). A metanálise dos estudos, demonstrou que o uso de CBD em pacientes com crises convulsivas refratárias a medicações usuais: Reduz a frequência de crises convulsivas de 33%; Aumenta o número de pacientes com redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas em 20%; Aumenta o número de pacientes com ausência de crises convulsivas em 3%; Melhora da impressão clínica avaliada pelo cuidador ou paciente (S/CGIC) em 21%; Aumenta eventos adversos totais em 12%; Aumenta eventos adversos graves em 16%; Aumenta o risco de abandono ao tratamento em 12%; Aumenta o número de pacientes com elevação das transaminases (≥ 3 vezes a referência) em 15%, Em seguimento 1 a 3 anos: 95.8% de todos os pacientes tem pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (TEAE); A taxa de TEAE grave pode ser de até 36%; Níveis de transaminases (ALT, AST) três vezes superior ao normal podem ocorrer em 16% dos pacientes; Os TEAEs mais comumente relatados são pirexia, diarreia, vômitos, redução do apetite e sonolência; A porcentagem de pacientes que podem descontinuar permanentemente o tratamento com cannabidiol é de 9,4%.
Conclusão: Esta revisão sistemática, com meta-análise, suporta o uso do CBD, no tratamento de pacientes com crises convulsivas, originadas nas DS, LGS e TSC, resistentes a medicamentos usuais, apresentando benefícios satisfatórios na redução das crises convulsivas e toxicidade tolerável.

Introdução

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais comuns [1]. Cerca de um terço de todos os pacientes com epilepsia apresentam convulsões resistentes a medicamentos. A *International League Against Epilepsy* (ILAE) define a epilepsia resistente a medicamentos como a “falha de ≥ 2 medicamentos antiepilépticos apropriados e tolerados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar a liberdade sustentada das crises” [2]. O controle inadequado das convulsões afeta significativamente a qualidade de vida e a função cognitiva desses pacientes. As síndromes epiléticas resistentes a drogas (SERD) estão associadas a comorbidade significativa e altas taxas de comprometimento cognitivo, bem como deficiência psiquiátrica e física. As SERDs para as quais o cannabidiol (CBD) pode ser usado incluem: Lennox-Gastaut syndrome (LGS) e Dravet syndrome (DS). Tanto a LGS quanto a DS são epilepsias encefalopáticas de início precoce com prognóstico ruim e comorbidades associadas substanciais.

A LGS é uma encefalopatia epilética grave de apresentação variável e associada a altas taxas de lesão relacionada a convulsão e comprometimento cognitivo [3-5]. A LGS tem uma incidência de aproximadamente 1:4.000 nascimentos; estimativas de prevalência incertas possivelmente em torno de 15/100.000. Acredita-se que a LGS seja responsável por 1-4% de todas as epilepsias infantis [3-5].

A DS é rara, intratável, ocorre na primeira infância e é caracterizada por crises hemiconvulsivas prolongadas e recorrentes no início, com progressão para crises polimórficas generalizadas resultando em atraso no desenvolvimento, comprometimento cognitivo e aumento da mortalidade. A DS tem uma incidência de aproximadamente 1:20.000 nascimentos; estimativas de prevalência incertas possivelmente em torno de 3/100.000. Acredita-se que a DS seja responsável por aproximadamente 7% de todas as epilepsias graves iniciadas antes dos 3 anos de idade [6-8].

O cannabidiol também foi avaliado em condições com convulsões principalmente focais, como o complexo de esclerose tuberosa (TSC). O TSC é uma doença genética que pode se apresentar em qualquer órgão do corpo. As manifestações

mais comuns incluem tumores benignos na pele, cérebro, rins, pulmão e coração que podem levar à disfunção orgânica [9]. A incidência relatada varia de 1 por 5.800 a 10.000 nascidos vivos [9] e a prevalência de 1/20.000 pessoas no Reino Unido [9].

A cannabis é usada para tratar a epilepsia desde a antiguidade, e o interesse em terapias à base de cannabis aumentou na última década. O cannabidiol, que é um dos principais constituintes da planta *Cannabis sativa*, tem propriedades anticonvulsivantes e não produz efeitos colaterais eufóricos ou intrusivos [10]. A falta de regulamentação e padronização na indústria de cannabis medicinal, no entanto, levanta preocupações sobre a composição e consistência dos produtos que são dispensados [11]. A solução oral de CBD de grau farmacêutico é o primeiro produto feito diretamente da planta de cannabis, em vez de ser criado sinteticamente, para ser autorizado pelas agências reguladoras, e o primeiro de uma nova classe de medicamentos anticonvulsivantes.

OBJETIVO

O objetivo desta RS com meta-análise foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade a curto e longo prazo do cannabidiol, como tratamento adjuvante, em crianças e adultos com SD, LGS ou TSC, inadequadamente controlados.

MÉTODO

Esta revisão sistemática seguiu o *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) [12].

A dúvida clínica - qual o impacto do uso do cannabidiol nos desfechos redução na frequência de crises convulsivas e crises totais (todos os tipos), número de pacientes com resposta igual ou maior a 50%, impressão de melhora clínica pelo paciente ou cuidador, eventos adversos e tolerabilidade ao tratamento?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Paciente com pacientes com Síndromes de Drave, Lennox-Gastaut e Esclerose Tubular Complexa;
2. Tratamento com cannabidiol mais terapia usual comparado placebo mais terapia usual;
3. Desfechos - redução na frequência de crises convulsivas e crises totais (todos os tipos), número de pacientes com resposta maior ou igual a 50%, impressão de melhora clínica pelo paciente ou cuidador (CGIC) (melhora ≥ 1 categoria na escala inicial), eventos adversos e tolerabilidade ao tratamento;
4. Excluídos os desfechos – intermediários;
5. Ensaio clínico randomizado (ECR) fase III ou estudos observacionais coorte;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso;
8. Tempo de seguimento: mínimo de 16 semanas.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca - (Cannabis OR Tetrahydrocannabinol OR Cannabinoids OR Cannabinol OR Cannabidiol) AND (Epilepsy OR infantile spasms OR Epilepsies, Myoclonic OR Tuberous Sclerosis OR Lennox Gastaut Syndrome OR Dravet Syndrome OR Sturge-Weber Syndrome OR Drug Resistant Epilepsy) AND Random*; CENTRAL / Cochrane com a estratégia de busca - (Cannabis OR Tetrahydrocannabinol OR Cannabinoids OR Cannabinol OR Cannabidiol) AND (Epilepsy OR infantile spasms OR Epilepsies, Myoclonic OR Tuberous Sclerosis OR Lennox Gastaut Syndrome OR Dravet Syndrome OR Sturge-Weber Syndrome OR Drug Resistant Epilepsy) e ClinicalTrials.gov com a busca - (Cannabinol OR Cannabidiol) AND (Tuberous Sclerosis OR Lennox Gastaut Syndrome OR Dravet Syndrome OR Sturge-Weber Syndrome). A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de abril de 2022, sendo realizada revisão sistemática segundo as recomendações do PRISMA [12].

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos redução na frequência de crises convulsivas e

crises totais (todos os tipos), número de pacientes com resposta igual ou maior a 50%, impressão de melhora clínica pelo paciente ou cuidador, eventos adversos, além do tempo de seguimento. Também foram extraídos os resultados da mudança percentual mediana (mínima – máxima), em relação à linha de base, na frequência mensal de crises convulsivas.

O risco de vieses para os ensaios clínicos randomizados será avaliado por meio dos itens da ferramenta RoB 2 [13], acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. Para os estudos de coorte será usada a ferramenta atualmente recomendada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estimativas de efetividade e segurança, em estudos de intervenção não randomizados ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*) [14]. A ROBINS-I avalia sete domínios de viés, classificados por momento de ocorrência. A avaliação do risco de viés será conduzida por dois revisores independentes (AS e IF), e em caso de discordâncias, um terceiro revisor (WB) pode deliberar sobre a avaliação. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do (s) estudo (s) (se não houver meta-análise) utilizando a terminologia GRADE [15] em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro [16] (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

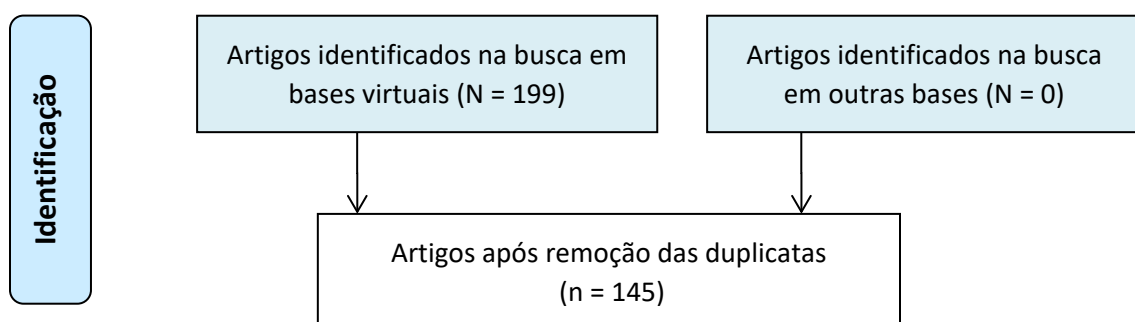
Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos através da diferença do risco entre a terapia com cannabidiol e o tratamento placebo. Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para Tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Em medidas contínuas os resultados são de diferença de média (MDs), ou diferença mediana com intervalos de confiança (IC) 95%. Os dados dos estudos observacionais são relatados como a porcentagem de participantes que experimentaram um resultado.

Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns, estes serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o software RevMan 5.4 [17], sendo a diferença de risco global com intervalos de confiança de 95% (IC) a

medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica desta avaliação. A estimativa do tamanho dos efeitos combinados foi realizada por um modelo de efeito fixo ou de efeito randômico após a avaliação dos resultados de heterogeneidade. A heterogeneidade também foi calculada usando o valor I^2 . Os resultados serão avaliados por desenho de estudo (ECRs e observacionais coorte) e apresentados de maneira individualizada.

ESTUDOS INCLUÍDOS

Na busca da evidência foram recuperados 145 artigos, sendo selecionados pelo título e resumo 15 estudos que avaliaram o uso do cannabidiol mais terapia usual no tratamento de pacientes com Síndromes de Drave, Lennox-Gastaut e Complexo de Esclerose Tuberosa, em comparação com placebo mais terapia usual ou eram estudos observacionais coorte “open-label extension” (OLE). Os 15 estudos foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade, para análise do texto completo. Desses 15 estudos foram incluídos 6 [19-24] ECRs e 3 [25-27] OLE para suportar esta avaliação, cujas características estão descritas nas Tabelas 3 e 4 (ANEXOS), respectivamente. A relação dos excluídos e os motivos estão disponíveis nas referências e Figura 1.



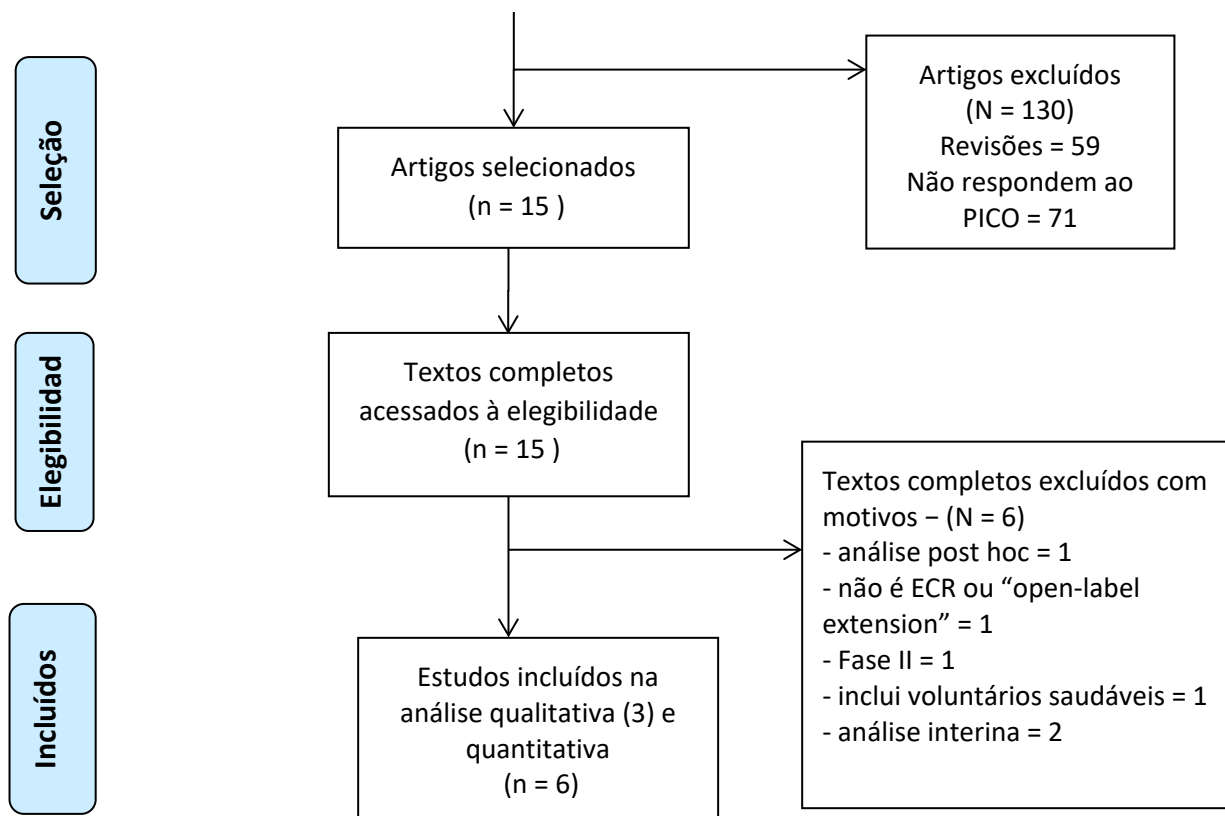


Figura 1. Diagrama de recuperação e seleção da evidência

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

A população incluída nos 6 ECRs é de 1.034 pacientes com Síndromes de Drave, Lennox-Gastaut e Complexo de Esclerose Tuberosa, sendo 485 submetidos ao tratamento com cannabidiol (todas as dosagens) e um total 325 pacientes na comparação (placebo). Essa população foi seguida para medir os desfechos redução na frequência de crises convulsivas e total de crises (todos os tipos), número de pacientes com resposta maior ou igual a 50%, impressão de melhora clínica pelo paciente ou cuidador, eventos adversos e tolerabilidade ao tratamento, até 14-16 semanas após o início do tratamento (Tabela 1-ANEXOS).

Esses pacientes que haviam participado anteriormente dos ECRs foram autorizados a continuar em um estudo de extensão aberto (“open-label extension”, OLE) para cada estudo pivotal (Tabela 3; ANEXOS), avaliando a eficácia, segurança e tolerabilidade do cannabidiol (CBD) a longo prazo (mediana em dias variando de 267 a 1090; N = 880).

Em relação ao risco de vieses dos 6 ECRs incluídos (14-19), nenhum apresentava cegamento do avaliador e um não fez cálculo amostral, podendo o risco global dos estudos ser considerado não grave (Tabela 1).

Tabela 1. Risco de Vieses dos estudos ECRs incluídos

RISCO DE VIESES EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS										
ESTUDO	Rando mi zação	Aloc. Venda da	Duplo cego	Cegamen to do Avaliador	Perdas < 20%	Carac. Prog.	Desfecho	Anal. Por ITT	Cálculo da Amostra	Inter. Precoce
Devinsky O, 2017 [19]	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Devinsky O, 2018 [20]	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde
Miller I, 2020 [21]	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Devinsky O, 2018 [22]	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Thiele EA, 2018 [23]	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Thiele EA, 2021 [24]	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

Vieses dos estudos ECRs incluídos (vermelho = ausência; verde = presença; amarelo = risco de viés pouco claro), ITT (do inglês) = análise por intenção de tratamento.

A avaliação do risco de viés dos estudos observacionais coorte OLE foi feita com o uso da ferramenta ROBINS-I. Os 3 estudos incluídos ⁽²⁵⁻²⁷⁾ apresentaram risco de viés crítico para o domínio perdas (*Bias due to missing data*), todos os demais domínios apresentaram baixo risco de viés. Portanto, o risco global de viés pode ser considerado moderado (Figura 2).

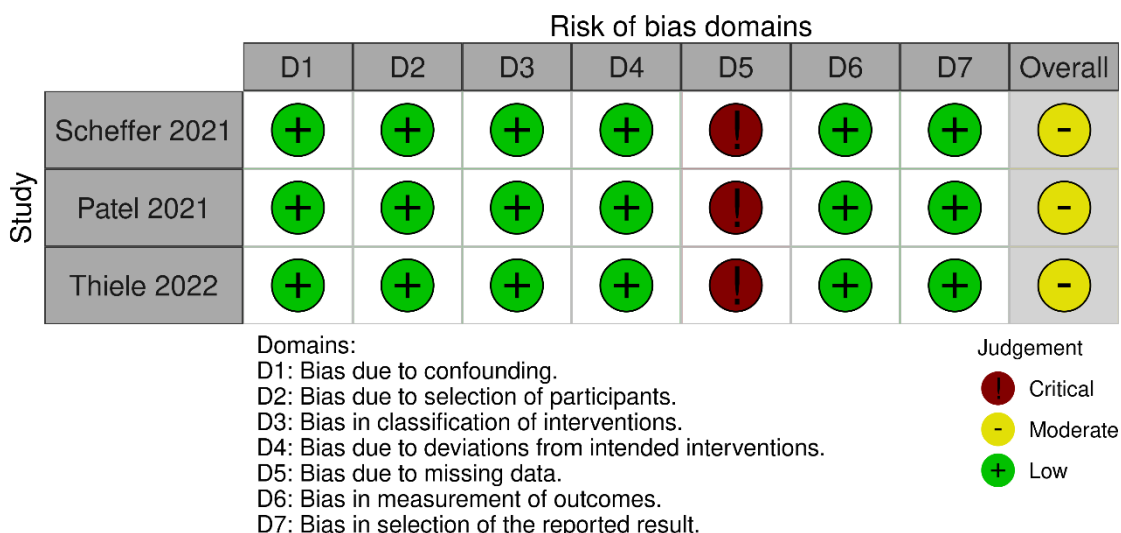


Figura 2: Risk-of-bias plot - resultado da avaliação de risco de viés dos estudos observacionais coorte (“open-label extension”) incluídos [18].

1. RESULTADOS DOS ECRs

1.1. Cinco estudos [20-24], com um total de 726 participantes, permitiram avaliar o desfecho “redução absoluta nas crises convulsivas” comparando o CBD com placebo, em seguimento por 12 a 16 semanas. Nesta análise há aumento no número de pacientes que obtiveram redução absoluta na frequência de crises convulsivas de 31% (IC95% 18% a 44%) com o uso de CBD na comparação com placebo, sendo necessário tratar cerca de 3 pacientes (NNT = 3) para um benefício, (Figura 3). Qualidade da evidência moderada.

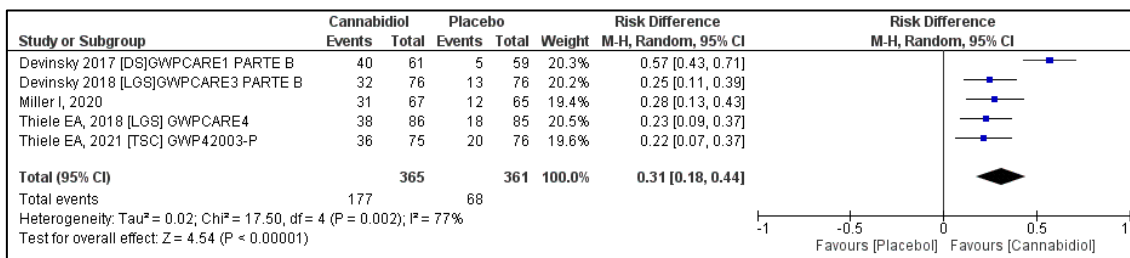


Figura 3 - Meta-análise dos resultados de redução absoluta nas crises convulsivas com CBD

1.2. Cinco estudos [20-24], com um total de 726 participantes, permitiram avaliar o desfecho “número de pacientes com redução ≥ 50% nas crises convulsivas”, comparando o CBD ao placebo, em seguimento por 12 a 16 semanas. Nesta

análise há aumento de 20% (IC95% 13% a 26%) no número de pacientes que obtiveram redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas com o uso de CBD, comparado ao placebo (NNT = 5), [Figura 4]. Qualidade da evidência alta.

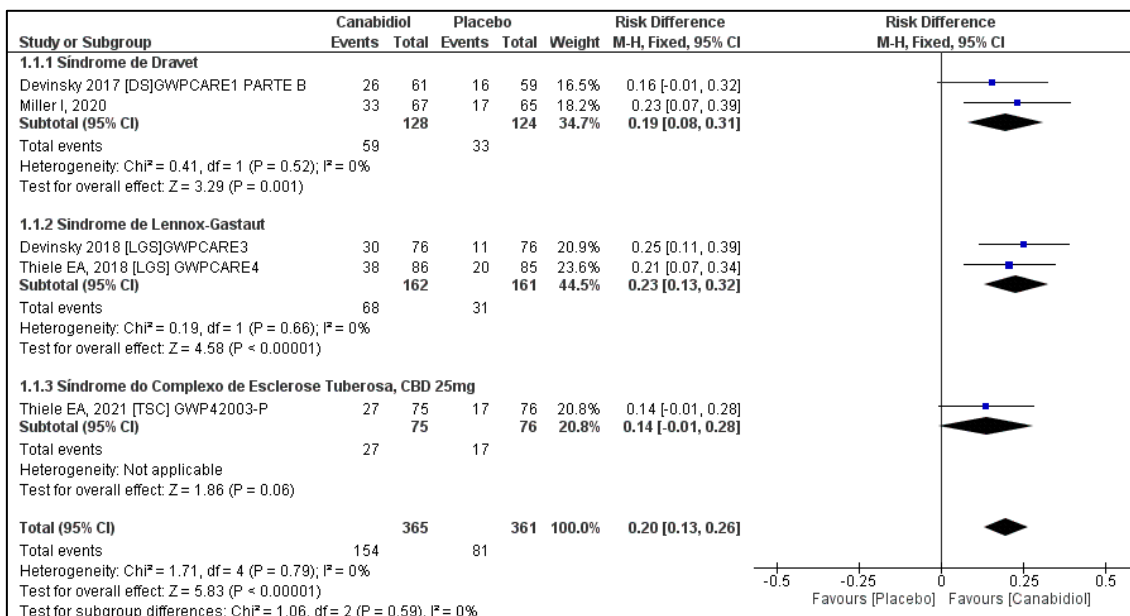


Figura 4 - Meta-análise dos resultados de redução igual ou maior a 50% nas crises convulsivas.

1.3. Cinco estudos [20-24], com um total de 726 participantes, permitiram avaliar o desfecho “número de pacientes com ausência de crises convulsivas” comparando o CBD com placebo, em seguimento por 12 a 16 semanas. O uso do CBD aumentou o número de pacientes que apresentaram “ausência de crises convulsivas” em 3% (IC95% 1% a 5%), na comparação com placebo; sendo necessário tratar cerca de 33 pacientes para obter um benefício, (Figura 5). Qualidade da evidência moderada

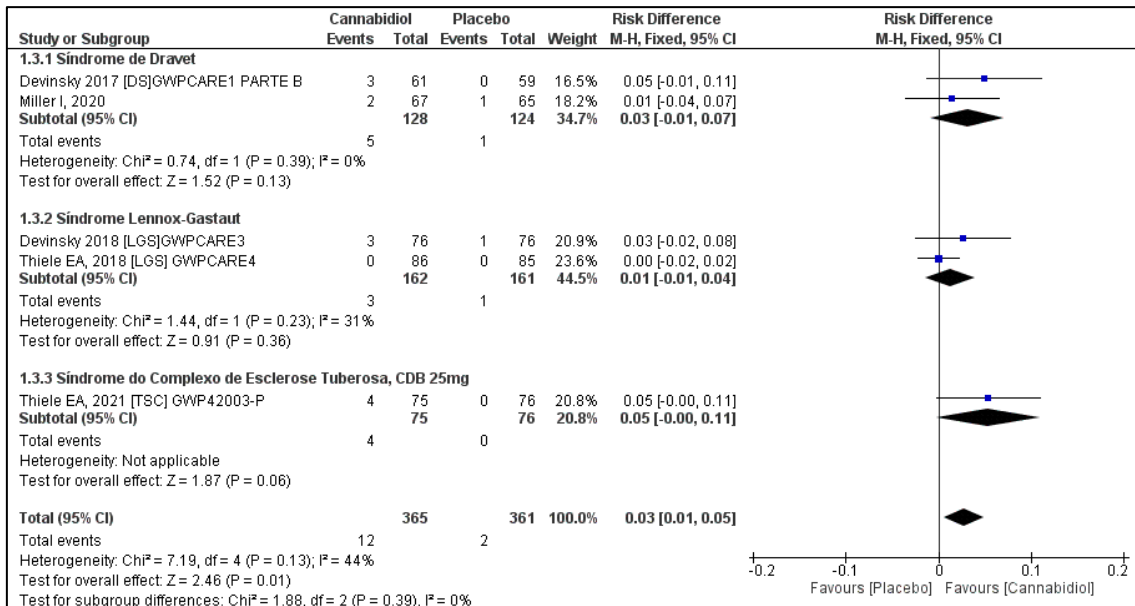


Figura 5 - Meta-análise dos resultados de pacientes com ausência de crises convulsivas e uso de CBD.

1.4. A melhora da impressão clínica avaliada pelo cuidador ou paciente (do inglês - *7-point Subject/Caregiver Global Impression of Change, S/CGIC*), foi avaliada através de um questionário com 7 itens [melhora (leve, moderada ou intensa), piora (leve, moderada ou intensa) e sem mudança]. Cinco estudos [20-24] com um total de 726 pacientes, em seguimento de 12 a 16 semanas avaliaram a S/CGIC comparando CBD versus placebo. Houve melhora clínica, em pelo menos uma categoria a partir da avaliação inicial, em 21% (IC95% 14% a 28%) dos pacientes que receberam CDB em relação ao placebo (NNT = 5), [Figura 6]. Qualidade da evidência alta.

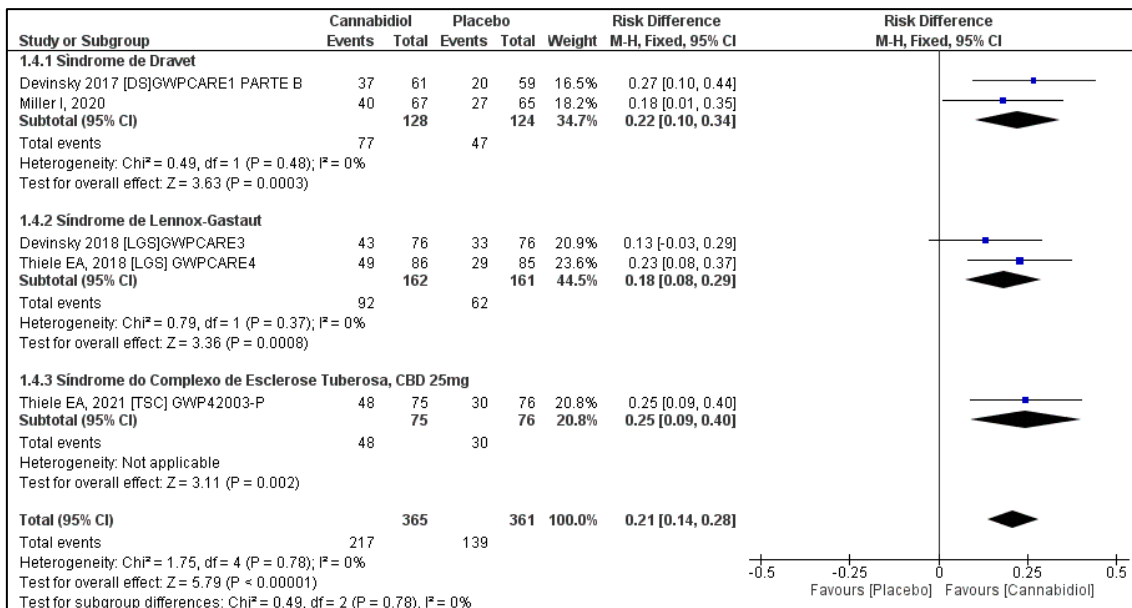


Figura 6 - Meta-análise dos resultados da impressão de melhora clínica pelo paciente ou cuidador.

1.5. Seis estudos [19-24], com um total de 733 pacientes, avaliaram “frequência de eventos adversos totais” (qualquer) em um período de 4 a 16 semanas, comparando uso do CBD a placebo. Nesta análise há aumento no risco de eventos adversos de 12% (IC95% 0% a 23%) com o uso do CBD; NNH = 8, (Figura 7). Qualidade da evidência muito baixa.

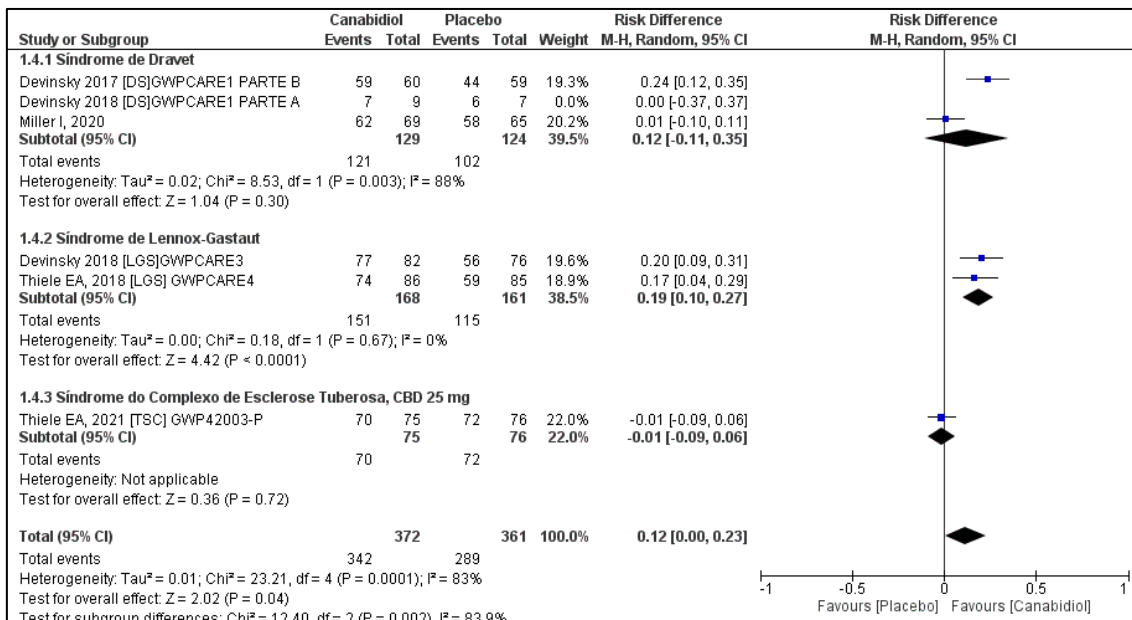


Figura 7 - Meta-análise dos resultados de eventos adversos totais.

1.6. A frequência de “eventos adversos graves” foi avaliada em cinco estudos [20-24], com um total de 727 participantes, em seguimento de 12 a 16 semanas.

Nesta análise há aumento no risco de eventos adversos graves com o uso do CBD quando comparado ao placebo: 16% (IC95% 7% a 26%); NNH = 6, (Figura 8). Qualidade da evidência moderada.

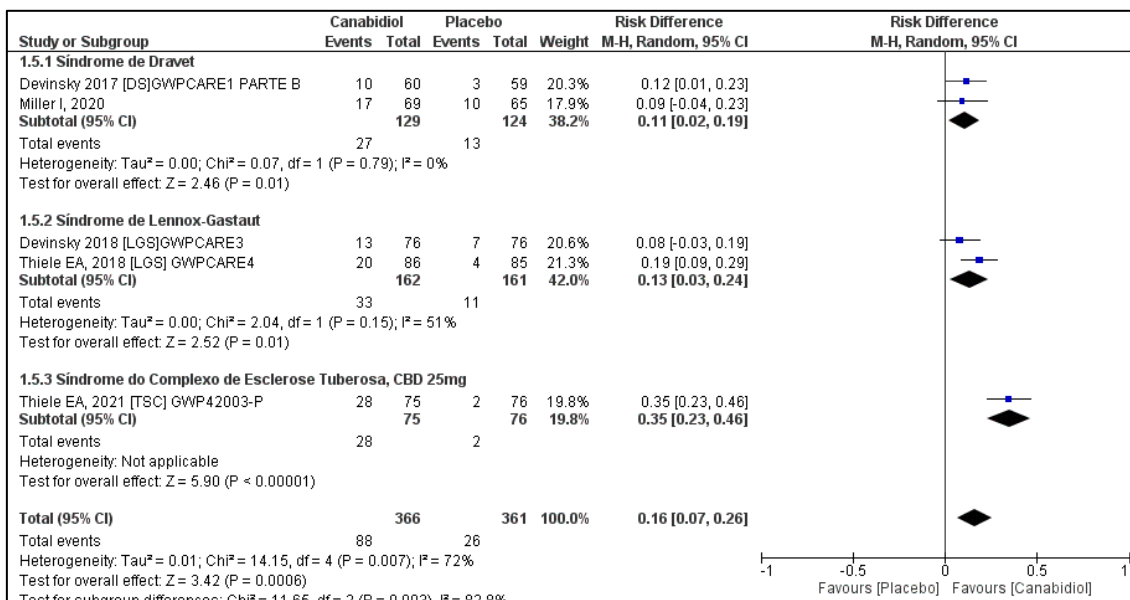


Figura 8 - Meta-análise dos resultados de eventos adversos graves com CBD

1.7. O “risco de abandono ao tratamento” foi avaliado em seis estudos [19-24], com um total de 741 pacientes, em seguimento 4 a 16 semanas. O CBD aumentou o risco de abandono ao tratamento em 12% (IC95% 6% a 17%) na comparação ao placebo; com um abandono para cada 8 pacientes tratados (NNH = 8), (Figura 9). Qualidade da evidência alta.

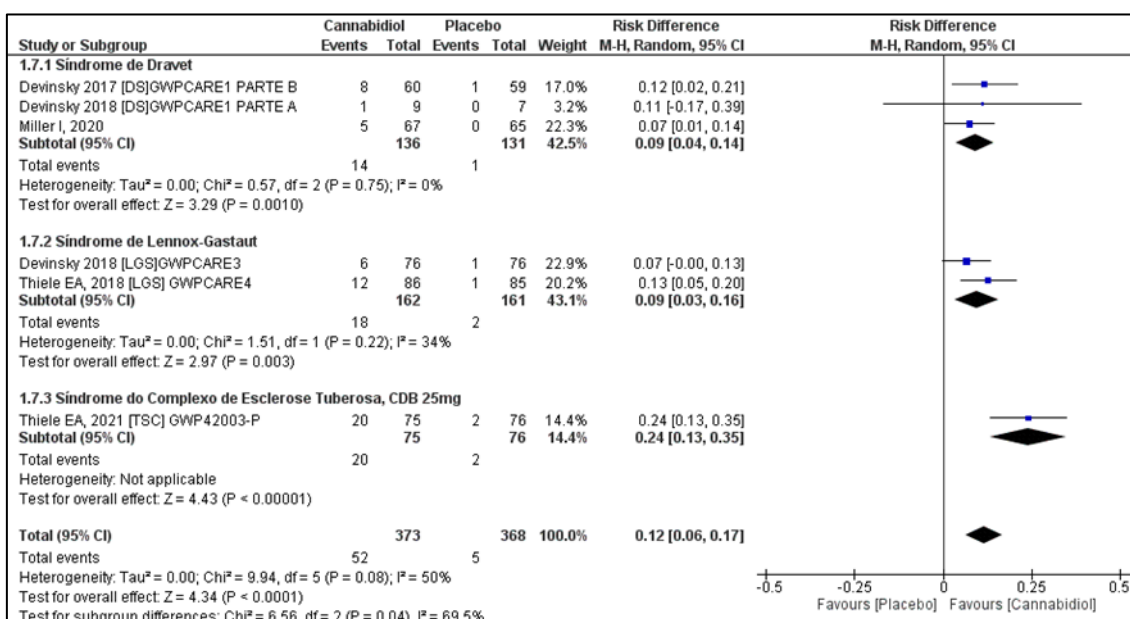


Figura 9 - Meta-análise dos resultados do risco de abandono ao tratamento com CBD

1.8. Seis estudos [19-24], com um total de 721 pacientes, em seguimento por um período de 4 a 16 semanas, avaliaram o número de pacientes com “elevação das transaminases (≥ 3 vezes a referência)” comparando o uso do CBD a placebo. Nesta análise há aumento no risco de elevação das transaminases igual ou maior que 3 vezes o valor de referência com o uso do CBD, na comparação com placebo: 15% (IC95% 5% a 24%); um paciente com elevação para cada 6 tratados (NNH =6), [Figura 10]. Qualidade da evidência baixa.

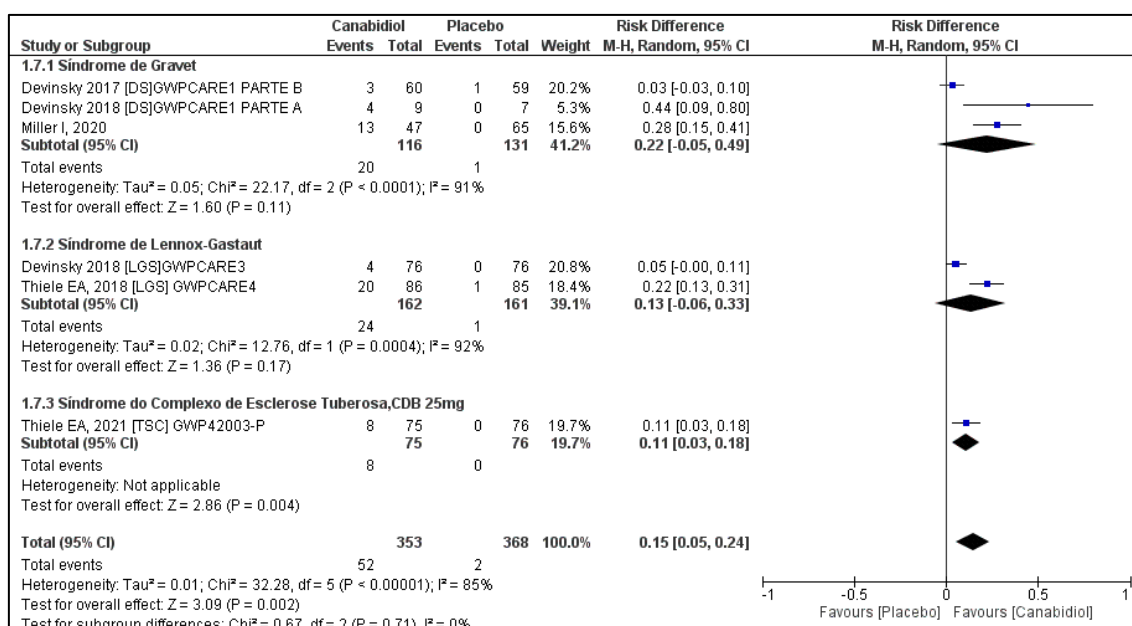


Figura 10 - Meta-análise dos resultados da elevação de transaminases ≥ 3 vezes a referência.

2. RESULTADOS DOS ESTUDOS “OPEN-LABEL EXTENSION”

2.1. SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Três estudos “Open-Label Extension” (OLE) [25-27] permitem avaliar eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) com cannabidiol, no tratamento de diferentes tipos de convulsão primária, à longo prazo (tempo de tratamento (mediana) entre os estudos variando de 267 a 1.090 dias). Os eventos adversos para as populações LGS, DS e TSC agrupadas estão resumidos por patologia na Tabela 2.

A maioria (95.8%) de todos os pacientes teve pelo menos um TEAE durante o seguimento; não houve diferença significativa entre os grupos de doenças (97% na DS, 96,4% na LGS e 92% na TSC).

A incidência de TEAEs graves foi muito menor no grupo TSC (29 [15%]) em comparação com os grupos DS (132 [42%]) e LGS (155 [42.3%]); resultado semelhante ocorreu com a elevação das transaminases (>70% estavam com ácido valpróico associado). Entretanto, devemos considerar que o tempo de seguimento para TSC [mediana (intervalo) de 267 (18 – 910) dias] foi menor na comparação com DS [444 (18 – 1.535)] e LGS [1.090 (3 – 1.421)].

Os TEAEs mais comumente relatados foram pirexia e TEAEs relacionados ao trato gastrointestinal, incluindo diarreia, vômitos e redução do apetite, mas também TEAEs neurológicos incluindo sonolência.

No geral, os TEAEs relatados, incluindo as frequências e gravidade observadas, são comparáveis com observações anteriores dos ensaios pivotais.

A porcentagem de pacientes que descontinuaram permanentemente o tratamento com cannabidiol foi de 9,4% (n = 83). Os motivos mais comuns foram convulsões e aumento das enzimas hepáticas. Ambos são eventos conhecidos por causar descontinuação do tratamento com CBD.

Tabela 2. Resumo de eventos adversos emergentes do tratamento com cannabidiol para populações de LGS, DS e TSC agrupadas (OLE) com seguimento, mediana, entre os estudos variando de 267 a 1.090 dias.

Eventos Adversos Emergentes do Tratamento durante a OLE				
Tipo de Evento Adverso	Dravet syndrome (N = 315) n (%)	Lennox-Gastaut syndrome (N = 366) n (%)	Tuberous Sclerosis Complex (N = 199) n (%)	Total (N = 880) n (%)
Todos TEAEs	306 (97)	353 (96.4)	184 (92)	843 (95.8)
TEAEs graves	132 (42)	155 (42.3)	29 (15)	316 (36)
Abandono devido a eventos adversos	28 (9)	43 (11.7)	12 (6)	83 (9.4%)
Transaminases hepáticas elevadas* (ALT	69 (22%); 58 dos quais (84%) com uso	55 (15%); 40 dos quais (73%) com uso	17 (9%);	141 (16)

ou AST) >3 × superior	concomitante de ácido valpróico.	concomitante de ácido valpróico.	12 dos quais (71%) com uso concomitante de ácido valpróico	
-----------------------	----------------------------------	----------------------------------	--	--

TEAE, *treatment-emergent adverse event*; * As elevações das enzimas hepáticas incluem apenas aquelas relatadas como evento adverso.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Ensaios clínicos randomizados

O uso de cannabidiol em pacientes com Síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Complexo de Esclerose Tuberosa na comparação com placebo, em seguimento de 12 a 16 semanas:

- Mostra uma redução absoluta na frequência de crises convulsivas de 33%; sendo necessário tratar 3 pacientes para um benefício (NNT = 3). Qualidade da evidência moderada.
- Aumenta o número de pacientes com redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas em 20%; NNT = 5. Qualidade da evidência alta.
- Aumenta o número de pacientes com ausência de crises convulsivas em 3%; NNT = 33. Qualidade da evidência moderada.
- Melhora da impressão clínica avaliada pelo cuidador ou paciente (S/CGIC) em 21%; NNT = 5. Qualidade da evidência alta.
- Aumenta eventos adversos totais em 12%, sendo necessário tratar 8 pacientes para obter um dano (NNH = 8). Qualidade da evidência muito baixa.
- Aumenta eventos adversos graves em 16%; NNH= 6. Qualidade da evidência foi moderada.
- Aumenta o risco de abandono ao tratamento em 12%; NNH=8. Qualidade da evidência alta.
- Aumenta o número de pacientes com elevação das transaminases (≥ 3 vezes a referência) em 15%; NNH=6. Qualidade da evidência baixa.

2. Estudos observacionais coorte “open-label extension”

No tratamento com cannabidiol de diferentes tipos de convulsão primária, à longo prazo (seguimento, mediana, entre os estudos variando de 1 a 3 anos):

- 95.8% de todos os pacientes tem pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (TEAE) com cannabidiol;
- A taxa de TEAE grave pode ser de até 36%;
- Níveis de transaminases (ALT, AST) três vezes superior ao normal podem ocorrer em 16% dos pacientes;
- Os TEAEs mais comumente relatados são pirexia, diarreia, vômitos, redução do apetite e sonolência;
- A porcentagem de pacientes que podem descontinuar permanentemente o tratamento com cannabidiol é de 9,4%. Os motivos mais comuns são convulsões e aumento das enzimas hepáticas.

Esses resultados têm qualidade da evidência muito baixa.

Recomendação

Esta revisão sistemática, com meta-análise, suporta o uso do cannabidiol, no tratamento de pacientes com crises convulsivas, originadas nas síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Complexo de Esclerose Tuberosa, resistentes a medicamentos usuais, apresentando benefícios satisfatórios na redução das crises convulsivas e toxicidade tolerável.

REFERÊNCIAS

1. Wężyk K, Słowik A, Bosak M. Predictors of remission in patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2020; 54(5): 434–439, doi: 10.5603/ PJNNS.a2020.0059, indexed in Pubmed: 32757204.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–1077, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x, indexed in Pubmed: 19889013.

3. Resnick T, Sheth RD. Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *J Child Neurol* 2017; 32:947-955. doi: 10.1177/0883073817714394. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28689466.
4. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 4:4-9. doi: 10.1111/epi.12567. PMID: 25284032.
5. Montouris GD, Wheless JW, Glauser TA. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014 ;55 Suppl 4:10-20. doi: 10.1111/epi.12732. Erratum in: *Epilepsia* 2015; 56:984. PMID: 25284033.
6. Wirrell E. Infantile, Childhood, and Adolescent Epilepsies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016;22(1 Epilepsy):60-93. doi: 10.1212/CON.0000000000000269. PMID: 26844731.
7. Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol* 2013; 111:627-33. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00065-8. PMID: 23622210.
8. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs* 2016; 18:197-208. doi: 10.1007/s40272-016-0171-7. PMID: 26966048.
9. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001. PMID: 24053982.
10. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014;55:791-802. doi: 10.1111/epi.12631. Epub 2014 May 22. PMID: 24854329.
11. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:787-90. doi: 10.1111/epi.12635. Epub 2014 May 22. PMID: 24854434.
12. 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. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
13. 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* 2019; 366: l4898.

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* 2019; 366: I4898.
15. GRADE WORKING GROUP. Disponível em <<http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>>. Acessado em: agosto 2021
16. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.
17. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
18. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.
19. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017 17;377:699-700. doi: 10.1056/NEJMc1708349. PMID: 28813226.
20. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018 3;90:e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254. PMID: 29540584.
21. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al; GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020 1;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 May 1; 77:655. PMID: 32119035.
22. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018 17;378:1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631. PMID: 29768152.
23. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 17;391:1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. PMID: 29395273.
24. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant

- Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021 1; 78:285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607. PMID: 33346789.
25. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021;62:2505-2517. doi: 10.1111/epi.17036. PMID: 34406656.
26. Patel AD, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021;62:2228-2239. doi: 10.1111/epi.17000. PMID: 34287833.
27. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2022;63:426-439. doi: 10.1111/epi.17150. PMID: 34957550.

ESTUDOS EXCLUÍDOS (motivos)

Wu JY, Cock HR, Devinsky O, Joshi C, Miller I, Roberts CM, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia*. 2022 Feb 17. doi: 10.1111/epi.17199. PMID: 35175622. (Análise Post hoc de desfecho secundário de um estudo incluído)

Park YD, Linder DF, Pope J, Flamini JR, Moretz K, Diamond MP, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy Behav* 2020;112:107474. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107474. PMID: 33181893. (Não é ECR)

VanLandingham KE, Crockett J, Taylor L, Morrison G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(10):1304-1313. doi: 10.1002/jcph.1634. PMID: 32652616. (Fase II)

Taylor L, Crockett J, Tayo B, Checketts D, Sommerville K. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy Behav.* 2020;104(Pt A):106938. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106938. PMID: 32036242. (Voluntários saudáveis)

Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia.* 2019;60:419-428. doi: 10.1111/epi.14670. PMID: 30740695 (Análise interina)

Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia.* 2019;60:294-302. doi: 10.1111/epi.14628. PMID: 30582156. (Análise interina)

ANEXOS

Tabela 3. Características dos estudos clínicos avaliando uso de cannabidiol em pacientes com Síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Complexo de Esclerose Tuberosa

ESTUDO	DESENHO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO	TEMPO DE SEGUIMENTO
Devinsky 2017 [DS] GWPCARE1 PARTE B	ECR	Estudo pivotal fase 3; pacientes (N =120) com diagnóstico de Síndrome de Dravet; 2 a 18 anos; com crises epiléticas não controladas, usando mais de um medicamento anticonvulsivante, por mais de 4 semanas. Multicêntrico (EUA, UK, Polônia)	Dose escalonada 5,10 até 20mg/kg/dia divididas em 2 vezes ao dia. Doses de manutenção por 12 semanas: 20mg/kg/d.	Placebo	Primário: redução na mediana da frequência mensal de convulsões. Secundário: Mudança da impressão global dos cuidadores e pacientes (S/CGIC); redução em porcentagem do número de crises convulsivas (25,50,75 e 100%); eventos adversos (número, tipo e gravidade).	14 semanas
Miller 2020 [DS] GWPCARE2	ECR	Estudo pivotal fase 3; pacientes (N =199) com diagnóstico de Síndrome de Dravet; 2 a 18 anos; em uso de mais de 1 medicamento anticonvulsivante por mais de 4 semanas. Multicêntrico (EUA, Espanha, Polônia, Holanda, Austrália e Israel)	Dose escalonada 5,10 até 20mg/kg/dia, divididas em 2 vezes ao dia. Doses de manutenção por 12 semanas: 10 ou 20mg/kg/d	Placebo	Primário: redução na frequência do número de convulsões. Secundário: Mudança da impressão global dos cuidadores e pacientes (S/CGIC); redução em porcentagem do número de crises convulsivas (25, 50, 75 e 100%); eventos adversos (número, tipo e gravidade).	14 semanas
Devinsky 2018 [DS] GWPCARE1 PARTE A GWPCARE3	ECR	Pacientes (N = 34); idade entre 4 e 10 anos; com Síndrome de Dravet. Avaliação da farmacocinética e segurança do canabidiol.	Dose escalonada 5,10 ou 20mg/kg/dia divididas em 2 vezes ao dia; tratamento mantido por 3 semanas.	Placebo	Titulação de dose e eventos adversos	4 semanas
Devinsky 2018 [LGS] GWPCARE3 PARTE B	ECR	Estudo pivotal fase 3; pacientes (N=225) com Síndrome de Lennox-Gastaut; idade 2 a 55 anos; diagnosticados por alterações eletroencefalográficas; em uso de medicamentos anticonvulsivantes por mais de 4 semanas, sem controle das convulsões.	Dose escalonada 5,10 até 20mg/kg/dia divididas em 2 vezes ao dia. Doses de manutenção por 12 semanas: 10 ou 20mg/kg/d	Placebo	Primário: redução mediana do número de “drop seizures” e total de crises mensais. Secundário: Mudança da impressão global pelos cuidadores e pacientes (S/CGIC); redução em porcentagem do número de crises convulsivas (25,50,75 e 100%); eventos adversos (número, tipo e gravidade).	14 semanas
Thiele EA, 2018 [LGS] GWPCARE4	ECR	Estudo pivotal fase 3; pacientes (N=171) com Síndrome de Lennox-Gastaut; idade 2 a 55 anos; diagnosticados clinicamente através de eletroencefalograma (incluindo histórico documentado de eletroencefalogramas lentos [$<3\cdot0$ Hz]), associado a mais de um tipo de convulsão generalizada, incluindo quedas, por no mínimo 6 meses anteriores; em uso de medicamentos anticonvulsivantes por mais de 4 semanas.	Dose escalonada 5,10 até 20mg/kg/dia divididas em 2 vezes ao dia. Doses de manutenção por 12 semanas: 20mg/kg/d.	Placebo	Primário: redução mediana do número de “drop seizures” e total de crises mensais. Secundário: Mudança da impressão global dos cuidadores e pacientes (S/CGIC); redução em porcentagem do número de crises convulsivas (25, 50, 75 e 100%); eventos adversos (número, tipo e gravidade).	14 semanas

<p>Thiele EA, 2021 [TSC] GWP42003-P</p>	<p>ECR</p>	<p>Estudo Pivotal fase 3; pacientes (N =255) com diagnóstico de complexo de Esclerose Tuberosa; idade entre 1 e 65 anos; em uso de mais que 1 medicamento anticonvulsivante, por mais de 4 semanas. Multicêntrico (Polônia, Austrália, Espanha, Holanda, Reino Unido e Estados Unidos).</p>	<p>Dose escalonada, com aumento de 5mg, até 25 ou 50mg/kg/dia, divididas em 2 doses ao dia. Doses de manutenção por 12 semanas: 25 ou 50mg/kg/d</p>	<p>Placebo</p>	<p>Primário: redução do número de convulsões. Secundários: proporção de pacientes com redução de 50% no número de convulsões, Mudança da impressão global dos pacientes e cuidadores (S/CGIC) e eventos adversos.</p>	<p>14 semanas</p>
---	------------	---	---	----------------	---	-------------------

Tabela 4. Qualidade da evidência (GRADE)

Cannabidiol comparado a placebo para crises convulsivas

Paciente ou população: Síndrome de Lennox-Gastaut, Dravet e Complexo de Esclerose Tuberosa

Contexto: Eficácia, segurança e tolerabilidade

Intervenção: cannabidiol

Comparação: placebo

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo	Diferença de risco com cannabidiol
Redução absoluta nas crises convulsivas seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas	726 (5 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	não estimável	188 por 1000	188 menos por 1000 (188 menos para 188 menos)
Número de pacientes com redução igual ou maior que 50% nas crises convulsivas seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas	726 (5 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 1.88 (1.50 para 2.35)	224 por 1000	197 mais por 1000 (112 mais para 303 mais)
Número de pacientes com ausência de crises convulsivas seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas	726 (5 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	RR 4.29 (1.24 para 14.87)	6 por 1000	18 mais por 1000 (1 mais para 77 mais)
Melhora da impressão clínica avaliada pelo paciente ou cuidador (S/CGIC) seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas	726 (5 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 1.54 (1.32 para 1.80)	385 por 1000	208 mais por 1000 (123 mais para 308 mais)
Eventos adversos totais seguimento: variação 4 semanas para 16 semanas	733 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	RR 1.15 (1.00 para 1.32)	801 por 1000	120 mais por 1000 (0 menos para 256 mais)
Eventos adversos graves seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas	727 (5 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	RR 3.25 (1.56 para 6.74)	72 por 1000	162 mais por 1000 (40 mais para 413 mais)
Risco de abandono do tratamento seguimento: variação 4 semanas para 16 semanas	741 (6 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 8.70 (3.80 para 19.89)	14 por 1000	105 mais por 1000 (38 mais para 257 mais)

Cannabidiol comparado a placebo para crises convulsivas

Paciente ou população: Síndrome de Lennox-Gastaut, Dravet e Complexo de Esclerose Tuberosa

Contexto: Eficácia, segurança e tolerabilidade

Intervenção: cannabidiol

Comparação: placebo

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo	Diferença de risco com cannabidiol
Número de pacientes com elevação das transaminases igual ou maior 3 vezes a referência seguimento: variação 4 semanas para 16 semanas	721 (6 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^e	RR 11.20 (4.03 para 31.16)	5 por 1000	55 mais por 1000 (16 mais para 164 mais)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Heterogeneidade igual 77%

b. Intervalo de confiança largo

c. Heterogeneidade igual 83%

d. Heterogeneidade igual a 72%

e. Heterogeneidade igual a 85%