

O uso do cannabis no tratamento de epilepsia pediátrica refratária ao tratamento convencional: uma revisão narrativa da literatura

Cannabis use in the treatment of pediatric epilepsy refractory to conventional treatment: a narrative review of the literature

DOI:10.34117/bjdv7n6-694

Recebimento dos originais: 29/05/2021

Aceitação para publicação: 29/06/2021

Aline Hernandez Marquez Sarafyan

Estudante de medicina do Centro Universitário FMABC
Av. Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral, Santo André – SP
E-mail: linehms64@hotmail.com

Caroline Hamati Rosa Batista

Estudante de medicina do Centro Universitário FMABC
Av. Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral, Santo André – SP
E-mail: caroline.hamati@gmail.com

Mariana Butler Poletto

Estudante de medicina do Centro Universitário FMABC
Av. Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral, Santo André – SP
E-mail: mariana.b.poletto@gmail.com

Natália D'Amore Marciano

Estudante de medicina do Centro Universitário FMABC
Av. Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral, Santo André – SP
E-mail: natidamore@gmail.com

Luciana Satiko Sawamura

Professora do Departamento de Pediatria do Centro Universitário FMABC, MSc
Av. Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral, Santo André – SP
E-mail: luciana.sawamura@fmabc.net

João Carlos Pina Faria

Professor do Departamento de Pediatria do Centro Universitário FMABC, PhD
Av. Lauro Gomes, 2000 – Vila Sacadura Cabral, Santo André – SP
E-mail: jocapf79@gmail.com

RESUMO

Introdução: Um terço das crianças e adolescentes com epilepsia possuem crises refratárias ao tratamento farmacológico habitual. Estudos mostram potencial eficácia no tratamento dos casos refratários com o uso de cannabis. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e os efeitos adversos do uso de cannabis em crianças e adolescentes com epilepsia, especialmente nos refratários aos tratamentos convencionais. **Método:** Revisão narrativa de literatura de artigos da base de dados PubMed com os descritores “cannabis”, “child” e “seizure”, combinados com o operador booleano “AND”. Foram analisados artigos que avaliaram a faixa etária pediátrica, publicados entre abril de 2010 e abril de 2020 nos idiomas inglês, espanhol e português. **Resultados:** Foram encontrados 30 artigos dos quais nove

preencheram os critérios de seleção. O uso de cannabis na epilepsia refratária em pediatria mostrou-se eficaz, com redução e até remissão de crises convulsivas. Outros benefícios foram observados como melhora na atenção, sono e interação social. Os efeitos adversos mais prevalentes foram sonolência, vômitos, irritabilidade e fadiga. Conclusão: O uso de cannabis tem se mostrado promissor e eficaz no tratamento de epilepsia pediátrica de difícil controle e seus benefícios vão além da redução de frequência das crises. Foram relatados poucos efeitos adversos com necessidade de interrupção do tratamento. Esta revisão demonstrou que há necessidade de estudos duplo cego controlado por placebo para melhor avaliação da eficácia e dos riscos do tratamento.

Palavras-chave: Cannabis, Epilepsia, Criança, Convulsões

ABSTRACT

Introduction: One third of children and adolescents with epilepsy have seizures refractory to the usual pharmacological treatment. Studies show potential efficacy in the treatment of refractory cases with the use of cannabis. **Objective:** To evaluate the efficacy and adverse effects of cannabis use in children and adolescent with epilepsy, especially in those refractory to conventional treatments. **Method:** Narrative literature review of articles in the PubMed database with the descriptors "cannabis", "child" and "seizure", combined with the Boolean operator "AND". Articles that evaluated the pediatric age group, published between April 2010 and April 2020 in English, Spanish and Portuguese, were analyzed. **Result:** Thirty articles were found, of which nine met the selection criteria. The use of cannabis in refractory epilepsy in pediatrics proved to be effective, with reduction and even remission of seizures. Other benefits were observed, such as improved attention, sleep and social interaction. The most prevalent adverse effects were drowsiness, vomiting, irritability and fatigue. **Conclusion:** The use of cannabis has shown to be promising and effective in the treatment of pediatric epilepsy with difficult to control, and its benefits go beyond reducing the frequency of crises. Few adverse effects have been reported requiring interruption of treatment. This review demonstrated that there is a need for double-blind, placebo-controlled studies to better assess the effectiveness and risks of treatment.

Keywords: Cannabis, Epilepsy, Child, Seizures

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma disfunção cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas. Essas crises ocorrem devido a alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hipsincronismo da atividade neuronal, manifestando-se de formas distintas, dependendo da região acometida.⁽¹⁾

As encefalopatias epilépticas são um grupo de distúrbios convulsivos caracterizado por convulsões frequentes e padrões anormais no eletroencefalograma (EEG). Estão associadas a distúrbios progressivos da função cerebral que se manifesta como estagnação ou regressão de habilidades aprendidas. Essas epilepsias são geralmente resistentes aos regimes de tratamento farmacológico convencional. Crianças com essas

condições invariavelmente experimentam deficiências neurológicas e cognitivas que prejudicam gravemente a qualidade de vida.⁽²⁾

A faixa etária pediátrica é a mais afetada pela epilepsia⁽³⁾, que acomete cinco a cada 1000 crianças, sendo mais prevalente abaixo dos 10 anos de idade.⁽⁴⁾ Isso pode ser explicado devido à imaturidade do sistema nervoso central em crianças, com pouca reação de inibição dos neurônios.⁽⁵⁾

O tratamento das epilepsias é farmacológico, geralmente com anticonvulsivantes, objetivando interromper as crises, porém esse tratamento é ineficaz em até 30% dos portadores de epilepsia.^(6,7) Epilepsia refratária ao tratamento é definida como a falência no controle de convulsões após adequadas tentativas com pelo menos duas medicações apropriadas,⁽⁸⁾ e é mais frequente em crianças que iniciam com sintomas nos primeiros anos de vida.⁽⁹⁾

Recentemente os cannabinoídeos têm sido testados para casos de difícil controle ao tratamento convencional.^(10,11) Marijuana é uma planta que cresce naturalmente contendo mais de 130 fitocanabinoídeos e 300 constituintes não canabinoídeos.^(12,13) Os componentes tetrahidrocannabinol (THC) e o não psicoativo cannabidiol (CBD) são conhecidos pela presença de propriedades anticonvulsivantes em modelos *in vitro* e em animais.^(14,15) Estudos recentes mostram potencial eficácia no tratamento de epilepsia, particularmente no grupo refratário.^(16,17) As propriedades anticonvulsivantes do CBD são conhecidas pela ciência ocidental desde 1843.⁽¹⁸⁾ Porém, as informações advindas dos estudos clínicos controlados ainda são insuficientes, impossibilitando a delimitação de doses ideais, possíveis interações medicamentosas, toxicidade e quais os principais alvos responsáveis pelos efeitos anticonvulsivantes da cannabis.⁽¹⁹⁾

Essa revisão narrativa da literatura tem como objetivo avaliar a eficácia e os efeitos adversos do uso de cannabis em crianças e adolescentes com epilepsia, especialmente nos refratários aos tratamentos convencionais.

2 MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa de literatura, por meio de artigos da base de dados PubMed. Utilizaram-se os descritores “cannabis”, “child” e “seizure”, combinados com o operador booleano “AND”.

Em seguida, foram usados quatro filtros do Pubmed: período (Data de publicação entre 27/04/2010 e 27/04/2020); artigos nos idiomas inglês, espanhol e português (English, Spanish, Portuguese); estudos em humanos (Humans); faixa etária de zero a 18

anos (Child: birth-18 years). Foram incluídos os estudos que avaliaram o uso de cannabis em crianças com epilepsia.

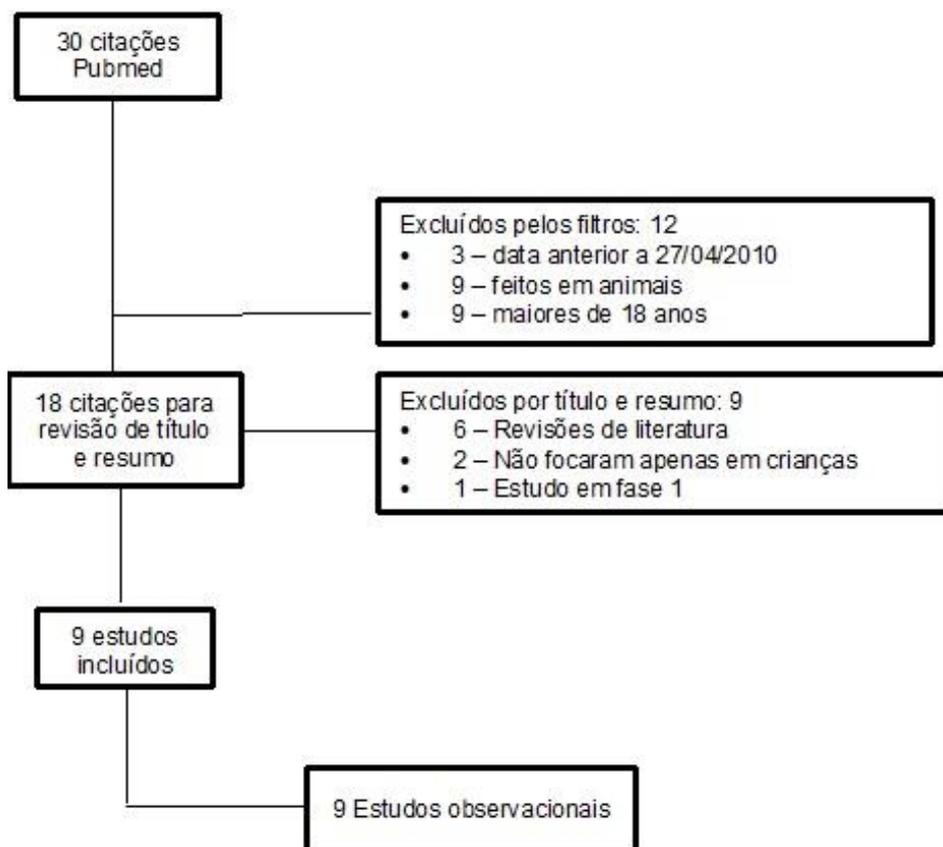
3 RESULTADOS

De acordo com os descritores usados foram encontrados 30 artigos e, destes, 12 foram excluídos na análise inicial devido filtros do PubMed: Estudos publicados antes de 27/04/2010; estudos realizados em animais; estudos em maiores de 18 anos.

Os 18 artigos selecionados nessa etapa tiveram título e resumos analisados. Nessa fase, seis foram excluídos por constituírem outras revisões de literatura, dois por abordarem outras faixas etárias e um por se tratar de um estudo em fase 1, ainda sem resultados (figura 1).

Dessa forma, foram selecionados para revisão nove estudos, sendo que todos eram do tipo observacional.^(16, 20-27)

Figura 1: Fluxograma do estudo



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para a revisão estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Estudos selecionados para revisão

Autor/ano	Amostra	Objetivo	Conclusão
Hausman-Kedem M, et al (2018) ⁽²⁰⁾	57 (1 a 20 anos)	Avaliar a eficácia do uso da cannabis no tratamento de epilepsia refratária aos tratamentos convencionais.	Adicionar extrato de cannabis enriquecido com CBD no tratamento de epilepsia refratária pode resultar em uma significativa redução na frequência de crises.
Porcari GS, et al (2018) ⁽²¹⁾	176 (menores de 18 anos)	Determinar a eficácia de CBD artesanal para tratamento de epilepsia refratária ao tratamento tradicional.	CBD artesanal é eficaz no tratamento da epilepsia refratária, e mais vantajosa quando associada a clobazam.
Tzadok M, et al (2016) ⁽²²⁾	74 (1 a 18 anos)	Descrever a experiência de cinco clínicas de epilepsia pediátrica de Israel em tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária, com óleo de cannabis medicinal.	O tratamento com CBD foi eficaz no controle da epilepsia refratária. A maioria das crianças (89%) apresentou redução na frequência das crises.
Geffrey AL, et al (2015) ⁽²³⁾	13 (4 a 19 anos)	Avaliar a associação entre clobazam e CBD.	Existe uma interação medicamentosa positiva entre CBD e clobazam. O CBD demonstra ser eficaz na epilepsia refratária quando associado ao clobazam.
Sulak D, et al (2017) ⁽²⁴⁾	51 (3 meses a 18 anos)	Avaliar a eficácia e os efeitos adversos do uso de cannabis em pacientes com epilepsia refratária à anticonvulsivantes.	Pacientes com epilepsia refratária parecem ter benefício com cannabis. Os efeitos adversos foram leves em sua maioria e até observados efeitos colaterais benéficos como melhora da cognição.
Hussain SA, et al (2015) ⁽²⁵⁾	117 (menores de 18 anos)	Avaliar a eficácia e tolerabilidade de cannabis no tratamento da epilepsia refratária de crianças com síndrome de West e/ou Lennox-Gaustaut.	Houve redução das crises na maioria dos pacientes com epilepsia refratária, com completa remissão em alguns casos. Foi relatado melhora do sono, nível de alerta e humor.
Press CA, et al (2015) ⁽²⁶⁾	75 (1 mês a 18 anos)	Avaliar a eficácia do uso de extratos orais de cannabis em pacientes pediátricos com epilepsia em um centro especializado.	O uso de extratos orais de cannabis mostrou-se eficaz em alguns pacientes pediátricos. Este estudo fornece evidências de Classe III de que o extrato de cannabis é bem tolerado por crianças e adolescentes com epilepsia.
Porter BE, et al (2013) ⁽¹⁶⁾	19 (2 a 16 anos)	Avaliar o uso de cannabis em crianças com epilepsia refratária.	O estudo sugere que o uso do cannabis nas crianças é bem tolerado e pode haver efeitos benéficos na cognição e no humor delas. Além disso, o cannabidiol enriquecido parece ter eficácia para diversos tipos de convulsões.
Treat L, et al (2017) ⁽²⁷⁾	119 (1 mês a 18 anos)	Avaliar a duração do tratamento com CBD oral em pacientes pediátricos com epilepsia.	CBD é eficaz no controle de crises, no entanto, o abandono da terapia é comum, principalmente por conta de efeitos adversos e questões psicossociais envolvendo expectativas sobre a eficácia do tratamento.

5 EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DE ACORDO COM A ETIOLOGIA DA EPILEPSIA

Dos artigos selecionados, seis discutiram sobre a relação entre a eficácia e a etiologia da epilepsia.

Hussain SA et al, avaliaram 117 crianças com epilepsia de difícil controle em um estudo através de um questionário online sobre a impressão dos pais em relação à eficácia e aos efeitos adversos durante o uso de CBD, sendo estratificadas de acordo com a síndrome epiléptica. Os padrões de resposta foram parecidos dentro das síndromes epilépticas identificadas (síndrome de West e síndrome Lennox-Gastaut). Os autores concluíram que CBD parece ter eficácia e tolerabilidade similares nessas diferentes etiologias de epilepsia infantil refratária.⁽²⁵⁾

Sulak D et al, analisaram 272 pacientes com epilepsia refratária em Washington (47), Califórnia (225) e Maine (4). Em Washington, os participantes eram crianças entre dois e 18 anos; na Califórnia eram pacientes entre dois e 46 anos, não sendo possível determinar quantos desses eram crianças; por fim, em Maine eram quatro crianças entre três meses e 11 anos. Esse estudo mostra que não parece existir nenhum tipo específico de epilepsia com melhor resposta ao CBD ou à combinação de CBD + THC.⁽²⁴⁾

Hausman-Kedem M et al, realizaram um estudo observacional longitudinal no qual avaliaram 57 pacientes com epilepsia refratária de várias etiologias com idade entre um e 20 anos que foram tratados com extrato de óleo de cannabis (CBD/THC na razão de 20:1) por pelo menos três meses. Conclui-se neste estudo que não há diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta entre as diversas etiologias da epilepsia.⁽²⁰⁾

Tzadok M et al, avaliaram 74 pacientes de um a 18 anos com epilepsia intratável e resistente a mais de sete drogas antiepilépticas. Os pacientes incluídos no estudo foram divididos em seis grupos baseados na etiologia da epilepsia: Encefalopatia epiléptica precoce com etiologia genética conhecida; Encefalopatia epiléptica sem etiologia genética conhecida; Adquirida; Malformações cerebrais congênitas; Encefalopatia isquêmica hipóxica; Outros (etiologia não definida). Nos primeiros dois grupos (encefalopatias epilépticas com ou sem mutações genéticas conhecidas), 66% (30/45) das crianças mostraram mais de 25% de redução na frequência das crises, com 23/45 (51%) relatando redução na frequência das crises entre 50-100%. Apenas 45% (14/31) das crianças dos demais grupos de epilepsia (Adquirida; Malformações cerebrais congênitas; Encefalopatia isquêmica hipóxica; Outros) mostraram uma taxa de resposta semelhante.

É importante ressaltar que não houve diferença na gravidade de base da epilepsia entre os grupos. ⁽²²⁾

Press CA et al, realizaram estudo retrospectivo de 75 crianças entre 30 dias e 18 anos com epilepsia que receberam extratos orais de cannabis (OCE) para tratamento no Children's Hospital of Colorado até julho de 2014. Foram incluídos pacientes com epilepsia definida por profissional da saúde com a frequência de crises documentada antes de iniciar o tratamento com OCE. A taxa de resposta não variou significativamente entre os diferentes tipos de convulsão, porém, diferentemente dos outros artigos acima discutidos nesse tópico, variava com base no tipo de síndrome epiléptica: Dravet 23%, Doose 0% e Síndrome Lennox-Gastaut 88,9%. O estudo fez uma ressalva com relação à alta resposta nos casos de Síndrome Lennox-Gastaut afirmando não estar claro se essa resposta é devido a um verdadeiro efeito do OCE ou secundária a uma amostra pequena. ⁽²⁶⁾

Treat L et al, analisaram 119 pacientes de 30 dias a 18 anos que usavam OCEs para tratar epilepsia refratária. Aqueles com Síndrome de Lennox-Gastaut foram os únicos com taxa de resposta estatisticamente significativa aos OCEs. Já os pacientes com Síndrome de Dravet e Doose apresentaram taxas muito baixas de resposta. ⁽²⁷⁾

Apesar dos estudos demonstrarem taxas variáveis de eficácia do tratamento com CBD para diferentes tipos de convulsão, em sua maioria foi observado benefício no seu uso.

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ASSOCIAÇÃO DO CANNABIDIOL E MEDICAMENTOS CONVENCIONAIS

Dois estudos analisaram as interações medicamentosas entre o CBD e as drogas convencionais para epilepsia.

No estudo realizado por Hausman-Kedem M et al, observou-se uma redução significativa na frequência de convulsões nos pacientes quando o CBD foi associado ao tratamento em uso: 56% dos pacientes tiveram redução de até 50% na frequência média mensal de crises, enquanto, que em 35% dos pacientes a taxa de redução foi superior a 75%. ⁽²⁰⁾

Geffrey AL et al, descreveram uma interação positiva entre CBD e clobazam, com redução no número de crises e boa tolerabilidade. O CBD inibe as enzimas CYP2C19 e CYP3A4, as quais são responsáveis por catalisar o metabolismo do norclobazam (substância ativa do clobazam), levando ao aumento do nível sérico desta substância. Já

o clobazam parece não afetar o metabolismo de CBD. Quanto à redução da frequência de epilepsias, a porcentagem de redução não foi muito diferente entre os grupos que tiveram as doses de clobazam reduzidas (com redução na frequência das crises de 55%) para os participantes que não tiveram doses de clobazam reduzidas (com redução na frequência das crises de 50%).⁽²³⁾

7 EFEITOS COLATERAIS DO USO DE CANNABIS

7.1 EFEITOS POSITIVOS

Foram encontrados sete estudos que mencionaram efeitos colaterais positivos do uso de cannabis, além da redução de crises de epilepsia pediátrica refratária. Os principais efeitos positivos e respectivos estudos em que foram relatados estão dispostos na tabela 2.

No estudo de Hausman-Kedem M et al, os benefícios mais frequentemente relatados foram: melhora de comportamento, comunicação, sono e espasticidade, mas não foi referida a frequência em que esses efeitos positivos apareceram.⁽²⁰⁾ Tzadok M et al, relataram efeitos colaterais positivos em 44 dos 74 pacientes (59,5%), sendo que os principais benefícios observados foram melhora de comportamento e atenção (33,8%), linguagem (14,9%), comunicação (14,9%), habilidades motoras (14,9%) e sono (10,8%).⁽²²⁾ Press CA, et al, verificaram melhora do estado de alerta (33%) e do comportamento (33%), linguagem melhorada (10%), habilidades motoras melhoradas (11%) e melhora do sono (7%).⁽²⁶⁾ Porter BE et al, citaram melhora de humor (79%), aumento do estado de alerta (74%), melhora do sono (68%) e autoestimulação aumentada (32%).⁽¹⁶⁾ Hussain SA et al, descreveram observou-se melhora no sono (53%), nível de alerta (71%) e humor (63%).⁽²⁵⁾ Sulak D et al, observaram melhora do estado de alerta, no humor, no sono, na resistência física ao participar de terapia física ou ocupacional, menos uso de medicação de resgate e menos idas a hospitais/prontos-socorros. Como não é possível identificar se os resultados deste estudo ocorreram em crianças ou adultos, esses dados não foram incluídos na tabela 2.⁽²⁴⁾ Porcari GS et al, verificaram melhora do estado de alerta (18,8%), melhora do humor (4,2%), comunicação verbal melhorada (10,4%), melhora na interação social (6,3%), melhora na espasticidade (2,1%) e melhora da função motora (4,2%).⁽²¹⁾

Tabela 2. Efeitos adicionais positivos associado ao uso de cannabis em crianças com epilepsia refratária.

Efeitos positivos	Nº de estudos	Estudos e frequências quando referidas.
-------------------	---------------	---

Melhora na atenção	6	Porcari (18,8% no grupo só com CBD e 9,3% no grupo com CBD + Clobazam) ⁽²¹⁾ , Tzadok (33,8%) ⁽²²⁾ , Press (33%) ⁽²⁶⁾ , Hussain (71%) ⁽²⁵⁾ , Porter (74%) ⁽¹⁶⁾ , Sulak ⁽²⁴⁾
Melhora no sono	5	Hausman ⁽²⁰⁾ , Tzadok (10,8%) ⁽²²⁾ , Hussain (53%) ⁽²⁵⁾ , Press (7%) ⁽²⁶⁾ , Porter (68%) ⁽¹⁶⁾
Melhora de comportamento/ interação social	4	Hausman ⁽²⁰⁾ , Porcari (6,3% no grupo só com CBD e 3,7% no grupo com CBD + Clobazam) ⁽²¹⁾ , Tzadok (33,8%) ⁽²²⁾ , Press (33%) ⁽²⁶⁾
Melhora na comunicação	3	Hausman ⁽²⁰⁾ , Porcari (10,4% no grupo só com CBD e 5,6% no grupo com CBD + Clobazam) ⁽²¹⁾ , Tzadok (14,9%) ⁽²²⁾
Melhora de humor	3	Porcari (4,2% no grupo só com CBD e 3,7% no grupo com CBD + Clobazam) ⁽²¹⁾ , Hussain (63%) ⁽²⁵⁾ , Porter (79%) ⁽¹⁶⁾
Melhora habilidades motoras	3	Tzadok (14,9%) ⁽²²⁾ , Press (11%) ⁽²⁶⁾ , Porcari (4,2% no grupo só com CBD) ⁽²¹⁾
Melhora na linguagem	2	Tzadok (14,9%) ⁽²²⁾ , Press (10%) ⁽²⁶⁾
Melhora espasticidade	2	Hausman ⁽²⁰⁾ , Porcari (2,1% no grupo só com CBD) ⁽²¹⁾
Autoestimulação aumentada	1	Porter (32%) ⁽¹⁶⁾

7.2 EFEITOS ADVERSOS

O uso da cannabis como tratamento alternativo para epilepsia refratária pediátrica também evidenciou alguns efeitos colaterais negativos, os quais em parte foram responsáveis pela interrupção do tratamento. Dos nove estudos selecionados para a discussão, oito citaram efeitos colaterais negativos. Os principais efeitos adversos e respectivos estudos em que foram citados, bem como suas frequências quando referidas, estão apresentados na tabela 3.

No estudo de Hausman-Kedem M et al, as reações adversas estiveram presentes em 46% dos pacientes e foi a principal razão para abandono no tratamento (58% dos motivos relatados pelo abandono ao tratamento). As principais reações adversas referidas foram: sonolência (14%), seguida por agressividade (9%), perda do apetite concomitante à perda de peso (9%), vômitos (9%), irritabilidade (7%) e ganho de peso (3,5%). Foi observado que houve melhora dos efeitos colaterais quando se reduziu dose e tempo do tratamento em alguns dos pacientes.⁽²⁰⁾

Segundo o estudo de Tzadok M et al, 34 (46%) relataram algum tipo de efeito colateral negativo, sendo que os principais foram: sonolência (22%), fadiga (22%), distúrbios gastrointestinais (7%) e irritabilidade (7%). Esses efeitos colaterais levaram à retirada do uso de cannabis em cinco dos 34 pacientes.⁽²²⁾

Efeitos adversos ocorreram em 44% dos pacientes do estudo de Press CA, et al, sendo os mais relatados fadiga/sonolência (12%), sintomas gastrointestinais (11%), irritabilidade (5,3%), movimentos anormais (2,7%), regressão do desenvolvimento (2,7%), ansiedade (1,3%), atrofia cortical (1,3%), hipotonia (1,3%), aumento do uso de

medicamentos de resgate (1,3%), insônia (1,3%), rabdomiólise (1,3%), status epiléptico com necessidade de intubação (1,3%), colecistite (1,3%), hemiparesia transitória (1,3%), opistótono (1,3%) e óbito (1,3%).⁽²⁶⁾

O estudo de Treat L et al, relatou efeitos adversos em 19% dos pacientes, sendo o mais frequente sonolência, embora a frequência não tenha sido descrita.⁽²⁷⁾

Porter BE et al, descreveram que os principais efeitos adversos foram sonolência (37%), fadiga (16%) e diminuição do apetite (5%).⁽¹⁶⁾

No estudo de Hussain SA et al, os principais efeitos adversos foram comparados em dois momentos (antes do CBD e depois do CBD). Houve aumento de apetite (antes do CBD - 12,8% e depois do CBD - 29,9%), ganho de peso (antes do CBD - 17,9% e depois do CBD - 29,1%). Foram relatados em menor frequência: fadiga (9,4%), náusea (6,8%), vômitos (2,6%), diminuição do apetite (6%), perda de peso (4,3%), irritabilidade (9,4%), ansiedade (3,4%), insônia (5,1%), confusão mental (0,9%), comportamento obsessivo (2,6%) e comportamento agressivo (4,3%).⁽²⁵⁾

Os efeitos adversos referidos no estudo de Sulak D et al, foram leves. No estado de Washington, em que a população de estudo era exclusivamente pediátrica, os efeitos colaterais mais comuns referidos foram sonolência (20%), diminuição do apetite (15%) e fadiga (15%). Além disso, um paciente também relatou aumento de infecções respiratórias superiores. Já no estado da Califórnia, cuja população de estudo não era exclusivamente pediátrica, os efeitos adversos mais relatados incluíram sedação, diminuição do apetite e distúrbios do sono.⁽²⁴⁾

O estudo de Porcari GS et al, comparou dois grupos (uso exclusivo do CBD e uso da associação de CBD e clobazam). Foi observado que o grupo que usava a associação tinha mais efeitos adversos do que o grupo que usava o CBD isoladamente. Os efeitos adversos mais frequentes no grupo que usava apenas o CBD foram: tontura/instabilidade (2,1%) e náusea (2,1%). Já no grupo que fazia uso da associação de CBD com clobazam, os efeitos adversos mais relatados foram: sedação (7,4%), tremor (1,9%), rash cutâneo (1,9%) e refluxo (1,9%).⁽²¹⁾

Tabela 2. Efeitos adicionais negativos associado ao uso de cannabis em crianças com epilepsia refratária.

Efeitos negativos	Nº de estudos	Estudos e frequências quando referidas.
Sonolência/ Sedação	8	Hausman (14%) ⁽²⁰⁾ , Tzadok (22%) ⁽²²⁾ , Press (12%) ⁽²⁶⁾ , Treat ⁽²⁷⁾ , Porter (37%) ⁽¹⁶⁾ , Hussain (12,8%) ⁽²⁵⁾ , Sulak (20%) ⁽²⁴⁾ , Porcari (7,4% no grupo com CBD + Clobazam) ⁽²¹⁾

Vômitos, náuseas e outros distúrbios gastrointestinais	5	Hausman (9%) ⁽²⁰⁾ , Tzadok (7%) ⁽²²⁾ , Press (11%) ⁽²⁶⁾ , Hussain (6,8% náuseas e 2,3% vômitos) ⁽²⁵⁾ , Porcari (2,1% no grupo só com CBD) ⁽²¹⁾
Irritabilidade	4	Hausman (7%) ⁽²⁰⁾ , Tzadok (7%) ⁽²²⁾ , Press (5,3%) ⁽²⁶⁾ , Hussain (9,4%) ⁽²⁵⁾
Fadiga	4	Tzadok (22%) ⁽²²⁾ , Press (12%) ⁽²⁶⁾ , Porter (16%) ⁽¹⁶⁾ , Sulak (15%) ⁽²⁴⁾
Diminuição do apetite	4	Porter (5%) ⁽¹⁶⁾ , Sulak (15%) ⁽²⁴⁾ , Hausman (9%) ⁽²⁰⁾ , Hussain (6%) ⁽²⁵⁾
Agressividade	2	Hausman (9%) ⁽²⁰⁾ , Hussain (4,3%) ⁽²⁵⁾
Perda de peso	2	Hausman (9%) ⁽²⁰⁾ , Hussain (4,3%) ⁽²⁵⁾
Ganho de peso	2	Hausman (3,5%) ⁽²⁰⁾ , Hussain (29,1%) ⁽²⁵⁾
Aumento de apetite	1	Hussain (29,9%) ⁽²⁵⁾

7.3 EXACERBAÇÃO DE CRISES.

Sete estudos relataram aumento do número de convulsões em crianças que utilizaram cannabis. A frequência dessa ocorrência variou de 2,1% à 13%.^(20-22, 24-27) Entretanto, não é possível afirmar se essas exacerbações são secundárias ao uso da CBD ou se apenas seguiram o curso natural da doença de base, com o aumento no número de crises. A ocorrência do agravamento de crises foi um fator importante que levou à retirada do uso de cannabis em alguns pacientes. Estudos prospectivos e controlados são necessários para elucidar a real causa no aumento no número de convulsões em crianças que utilizaram CBD.

8 EXPECTATIVA DO TRATAMENTO E SUA INFLUÊNCIA NA EFICÁCIA E ADESÃO

Além dos efeitos adversos, existem alguns fatores psicossociais como peças essenciais na adesão no uso de CBD. Dois dos estudos incluídos nesta revisão mostram que a percepção dos familiares sobre a melhora no quadro é essencial para não interrupção da terapia.^(26,27) Quando essas expectativas não são correspondidas, gera-se grande frustração e abandono do tratamento relativamente cedo.

Press CA et al, relataram que muitas famílias mudam de cidade para ficarem próximos aos centros de tratamento. O custo do tratamento, mudança de moradia e os processos legais e burocráticos induzem uma expectativa nos pais de que o tratamento seja realmente eficaz, o que pode induzir um viés nos relatos dos familiares quanto à real eficácia do uso de CBD, podendo inclusive indicar um possível efeito placebo nestes pacientes.⁽²⁶⁾

9 CONCLUSÃO

O uso de cannabis tem se mostrado promissor e eficaz no tratamento de epilepsia pediátrica de difícil controle e seus benefícios vão além da redução de frequência das crises. Alguns estudos relataram melhora na atenção, na qualidade do sono e na interação social das crianças e adolescentes em tratamento com CBD.

Foram relatados poucos efeitos adversos com necessidade de interrupção do tratamento, como a sonolência, vômitos, irritabilidade e fadiga.

Esta revisão demonstrou que há necessidade de estudos duplo cego controlado por placebo para melhor avaliação da eficácia e dos riscos do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ENGEL JR, Jerome. Concepts of epilepsy. **Epilepsia**, v. 36, p. 23-29, 1995.
- HANI, Abeer J.; MIKATI, Mohamad A. Current and emerging therapies of severe epileptic encephalopathies. In: **Seminars in pediatric neurology**. WB Saunders, 2016. p. 180-186.
- FONSECA, Gleiciane da Silva et al. Aspectos epidemiológicos da epilepsia refratária em uma unidade hospitalar de pediatria. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 1466-1473, 2016.
- CUKIERT, Arthur. Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. In: **Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle**. 2002. p. 394-394.
- LIMA, C. C.; POLES, K.; MARQUES, S. M. Cuidados de enfermagem a crianças em crises convulsivas. **Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 142-9, 2011.
- DALIC, Linda; COOK, Mark J. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 12, p. 2605, 2016.
- POHLMANN-EDEN, Bernd; WEAVER, Donald F. The puzzle (s) of pharmacoresistant epilepsy. **Epilepsia**, v. 54, p. 1-4, 2013.
- SCHUELE, Stephan U.; LÜDERS, Hans O. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 6, p. 514-524, 2008.
- WHELESS, James W. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. **Journal of child neurology**, v. 24, n. 8_suppl, p. 24S-32S, 2009.
- DEVINSKY, Orrin et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.
- LEO, Antonio; RUSSO, Emilio; ELIA, Maurizio. Cannabidiol and epilepsy: rationale and therapeutic potential. **Pharmacological research**, v. 107, p. 85-92, 2016.
- ELSOHLY, Mahmoud A.; SLADE, Desmond. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. **Life sciences**, v. 78, n. 5, p. 539-548, 2005.
- CUNHA, Jomar M. et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 175-185, 1980.
- CONSROE, Paul et al. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. **European journal of pharmacology**, v. 83, n. 3-4, p. 293-298, 1982.
- ROSENBERG, Evan C. et al. Cannabinoids and epilepsy. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 747-768, 2015.

PORTER, Brenda E.; JACOBSON, Catherine. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 3, p. 574-577, 2013.

FRENCH, Jacqueline; THIELE, Elizabeth; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, Maria; *et al.* Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled trial (GWPCARE4) (S21.001). **Neurology**, v. 88, n. 16 Supplement, p. S21.001, 2017.

MALCHER-LOPES, Renato. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 43-59, 2014.

CARLINI, Conselho E. A.; MOLSKA, Graziella; MAIA, Lucas; ZANATTO, Rafael; MAIA, Coordenação Lucas; CARLINI, Supervisão Geral E. A.; MAIA, Por Lucas. Boletim Maconhábros. [S. l.], 2014.

HAUSMAN-KEDEM, Moran; MENASCU, Shay; KRAMER, Uri. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. **Brain and Development**, v. 40, n. 7, p. 544-551, 2018.

PORCARI, Giulia S.; FU, Cary; DOLL, Emily D.; *et al.* Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. **Epilepsy & Behavior**, v. 80, p. 240-246, 2018.

TZADOK, Michal; ULIEL-SIBONI, Shimrit; LINDER, Ilan; *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. **Seizure**, v. 35, p. 41-44, 2016.

GEFFREY, Alexandra L.; POLLACK, Sarah F.; BRUNO, Patricia L.; *et al.* Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 56, n. 8, p. 1246-1251, 2015.

SULAK, Dustin; SANETO, Russell; GOLDSTEIN, Bonni. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 328-333, 2017.

HUSSAIN, Shaun A.; ZHOU, Raymond; JACOBSON, Catherine; *et al.* Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v. 47, p. 138-141, 2015.

PRESS, Craig A.; KNUPP, Kelly G.; CHAPMAN, Kevin E. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 45, p. 49-52, 2015.

TREAT, Lauren; CHAPMAN, Kevin E.; COLBORN, Kathryn L.; *et al.* Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. **Epilepsia**, v. 58, n. 1, p. 123-127, 2017.