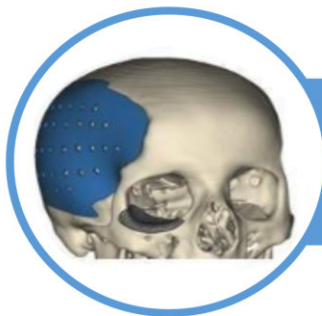




O USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRACTÁRIA INFANTOJUVENIL: REVISÃO INTEGRATIVA

Gabrielli Castro Martins¹, Danilo Tannus de Queiroz, Gianluca Thomazini¹ João Pedro de Freitas Rosmaninho, Paula Moreira de Jesus¹, Paola Dias Tagliacozzo¹, Sandro Blasi Esposito².



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n10p361-386>

Artigo recebido em 27 de Agosto e publicado em 7 de Outubro de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico prevalente, afetando cerca de 70 milhões de pessoas no mundo. Em casos refratários, especialmente em crianças com síndromes como Dravet e Lennox-Gastaut, o tratamento convencional mostra eficácia limitada. O canabidiol (CBD), um fitocanabinoide derivado da *Cannabis sativa*, tem sido estudado como potencial terapia adjuvante. **Objetivo:** Avaliar, por meio de revisão integrativa, a eficácia e segurança do CBD no tratamento da epilepsia refratária infanto-juvenil. Metodologia: A busca foi realizada nas bases PubMed, EMBASE e LILACS, utilizando a estratégia PICO e operadores booleanos, considerando publicações entre 2002 e 2023, em português, inglês e espanhol. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo envolvendo crianças e jovens de 0 a 18 anos. **Resultados:** Foram identificados 849 artigos, dos quais apenas 2 atenderam aos critérios de inclusão. Ambos demonstraram redução significativa na frequência de crises convulsivas com o uso do CBD em doses de 10 a 20 mg/kg/dia, comparado ao placebo. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência, diarreia e elevação das enzimas hepáticas, principalmente em pacientes em uso concomitante de valproato. **Conclusão:** O CBD apresenta eficácia promissora como tratamento adjuvante na epilepsia refratária infanto-juvenil, com perfil de segurança aceitável. No entanto, a escassez de estudos e a variabilidade individual reforçam a necessidade de novas pesquisas para avaliação a longo prazo.

Palavras-chave: Epilepsia, Canabidiol, Síndrome Dravet, Síndrome Lennox-Gastaut, Epilepsia refratária infanto-juvenil.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a chronic neurological disorder affecting approximately 70 million people worldwide. In refractory cases, especially in children with syndromes such as Dravet and Lennox-Gastaut, conventional treatment shows limited efficacy. Cannabidiol (CBD), a phytocannabinoid derived from *Cannabis sativa*, has been studied as a potential adjunctive therapy. **Objective:** To evaluate, through an integrative review, the efficacy and safety of CBD in the treatment of refractory epilepsy in children and adolescents. **Methods:** A search was conducted in PubMed, EMBASE, and LILACS databases using the PICO strategy and Boolean operators, including studies published between 2002 and 2023 in Portuguese, English, and Spanish. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials involving children and adolescents (0-18 years) were included. **Results:** A total of 849 articles were identified, of which only two met the inclusion criteria. Both showed a significant reduction in seizure frequency with CBD doses of 10 to 20 mg/kg/day compared to placebo. The most common adverse events were somnolence, diarrhea, and elevated liver enzymes, mainly in patients concurrently using valproate. **Conclusion:** CBD demonstrates promising efficacy as adjunctive treatment for refractory epilepsy in children, with an acceptable safety profile. However, the scarcity of studies and individual variability highlight the need for further research for long-term evaluation.

Keywords: Epilepsy, Cannabidiol, Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome, Refractory childhood epilepsy.

Instituição afiliada – ¹ Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC-SP, Sorocaba, SP, Brasil

² Docente da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC-SP, Sorocaba, SP, Brasil

Autor correspondente: Gabrielli Castro Martins

E-mail: gabimartins07@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais prevalentes, afetando cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo, com alta incidência na infância. Caracteriza-se por crises epiléticas recorrentes, resultantes de descargas elétricas anormais no cérebro, que podem se manifestar por alterações motoras, sensoriais, autonômicas, cognitivas ou psíquicas, com ou sem comprometimento da consciência. Esse quadro exerce impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, além de representar importante desafio para os sistemas de saúde.

Na infância, a epilepsia assume maior relevância por sua associação com atraso no neurodesenvolvimento, déficits cognitivos, distúrbios comportamentais e aumento da morbimortalidade. Em aproximadamente 30% dos casos, os pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com medicamentos antiepiléticos, caracterizando a epilepsia refratária, que é responsável por grande parte das complicações clínicas, emocionais e sociais da doença.

Entre as formas mais graves de epilepsia refratária, destacam-se a Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) e a Síndrome de Dravet (SD), ambas de início precoce e associadas a crises frequentes e refratárias, com prognóstico reservado. O manejo dessas síndromes representa um desafio para a prática médica, pois os tratamentos convencionais raramente proporcionam controle satisfatório e sustentado das crises.

Nos últimos anos, o canabidiol (CBD), um fitocanabinoide derivado da planta *Cannabis sativa*, tem emergido como uma alternativa terapêutica inovadora. Estudos clínicos recentes têm demonstrado potencial do CBD como adjuvante no controle das crises, especialmente em síndromes como LGS e SD. Em 2018, a *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o Epidiolex®, primeiro medicamento à base de CBD purificado, marcando um avanço significativo no tratamento da epilepsia refratária em crianças.

Apesar dos resultados promissores, persistem lacunas científicas importantes sobre o uso do CBD, incluindo sua segurança a longo prazo, interações medicamentosas e efeitos sobre o desenvolvimento infantil. Assim, este estudo tem como objetivo sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do canabidiol no tratamento da epilepsia refratária infantojuvenil, com ênfase nas síndromes de

Lennox-Gastaut e Dravet, fornecendo subsídios para a prática clínica e para futuras pesquisas.

METODOLOGIA

Foi realizada uma **revisão integrativa da literatura** com busca sistemática nas bases de dados PubMed, EMBASE e LILACS, no período compreendido entre agosto de 2022 e março de 2023. A **estratégia PICO** (Population, Intervention, Comparison, Outcomes) foi utilizada para definir os descritores e operadores booleanos, estabelecendo-se como população crianças e adolescentes com epilepsia refratária, como intervenção o uso de canabidiol (CBD), em comparação ao placebo ou tratamento convencional, e como desfecho a redução da frequência de crises convulsivas e a ocorrência de eventos adversos. A descrição do estudo foi descrita no **Fluxograma 1**.

Critérios de inclusão: foram selecionados exclusivamente **ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo**, publicados entre janeiro de 2002 e março de 2023, redigidos nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os estudos deveriam envolver **indivíduos de 0 a 18 anos**, diagnosticados com epilepsia refratária, incluindo síndromes específicas como **Lennox-Gastaut (LGS)** e **Dravet (SD)**. Além disso, era necessário que apresentassem dados quantitativos sobre a eficácia do CBD, como taxa de redução na frequência de crises, bem como informações sobre eventos adversos relacionados ao tratamento.

Critérios de exclusão: foram excluídos artigos duplicados, publicações que não apresentassem texto completo disponível, **relatos de caso, séries de casos, estudos observacionais, revisões sistemáticas ou narrativas**, editoriais, cartas ao editor e artigos cujo foco principal não fosse o uso do canabidiol como intervenção terapêutica. Também foram desconsiderados estudos que envolvessem pacientes com epilepsia não refratária ou que incluíssem, na amostra, indivíduos adultos sem apresentação de resultados separados para a população pediátrica.

Após a triagem inicial dos títulos e resumos, os artigos elegíveis foram avaliados integralmente por dois revisores independentes, visando garantir a consistência na aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os dados extraídos — como

características metodológicas, tamanho da amostra, dose utilizada de CBD, duração do tratamento, desfechos clínicos e perfil de segurança — foram analisados **de forma descritiva**, devido ao número reduzido de estudos incluídos e à heterogeneidade metodológica encontrada. O Fluxograma 1 resume essa sequência de trabalhos.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Epilepsia na Infância: definição, impacto e epidemiologia

A epilepsia é definida pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) como uma condição caracterizada pela ocorrência de duas ou mais crises epiléticas não provocadas, separadas por um intervalo mínimo de 24 horas, ou por uma única crise associada a risco de recorrência superior a 60%, ou ainda pelo diagnóstico de uma síndrome epilética específica [3].

Em crianças, apresenta incidência global estimada entre 41 e 187 casos por 100.000 habitantes/ano [1,3]. Essa população é particularmente vulnerável, pois a imaturidade do sistema nervoso central aumenta o risco de complicações, como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldades de aprendizado e estigmatização social. Além do impacto clínico e cognitivo, a epilepsia infantil impõe um importante fardo econômico e emocional às famílias e ao sistema de saúde, destacando-se como problema relevante de saúde pública [1].

2. Epilepsia refratária: diagnóstico e relevância clínica

A epilepsia refratária, também chamada farmacorresistente, é diagnosticada quando pelo menos dois medicamentos antiepiléticos (MAEs), adequadamente escolhidos, tolerados e administrados, falham em controlar de forma sustentada as crises [2]. Estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia apresentem esse perfil, permanecendo com crises frequentes que comprometem o desenvolvimento neuropsicomotor, aumentam o risco de status epilepticus e elevam a mortalidade, inclusive por morte súbita relacionada à epilepsia (SUDEP) [2].

Dentre os quadros mais graves de epilepsia refratária na infância, destacam-se duas síndromes principais:

Síndrome de Dravet (SD): epilepsia genética rara, frequentemente associada a mutações no gene *SCN1A*, que afeta canais de sódio neuronais. Possui prevalência estimada de 1 em 16.000 nascidos vivos e início típico entre 1 e 2 anos de idade. As crises começam geralmente como episódios febris prolongados e evoluem para crises polimórficas graves e resistentes ao tratamento. O curso clínico inclui regressão do desenvolvimento, distúrbios motores e cognitivos, além de alta taxa de mortalidade [4,5].

Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS): representa cerca de 3% dos casos de epilepsia infantil e é caracterizada por uma tríade clássica: crises tônicas, atônicas e ausências atípicas, associadas a eletroencefalograma com padrão característico de ponta-onda lenta. O início ocorre geralmente antes dos 8 anos de idade, com pico entre 3 e 4 anos. O prognóstico é reservado, com comprometimento intelectual e motor severo, além de alto risco de quedas e lesões decorrentes das crises [6].

3. Tratamentos convencionais e limitações

O tratamento tradicional da epilepsia é baseado no uso de medicamentos antiepilépticos (MAEs) que atuam em diferentes mecanismos de modulação da excitabilidade neuronal, como ácido valpróico, clobazam, topiramato, levetiracetam, lamotrigina e benzodiazepínicos [2].

Entretanto, em síndromes como SD e LGS, esses fármacos frequentemente não proporcionam controle satisfatório e sustentado das crises. Além disso, os MAEs podem causar efeitos adversos significativos, como sedação, alterações comportamentais, hepatotoxicidade e prejuízos cognitivos, especialmente em crianças expostas a uso prolongado [2].

Essa combinação de eficácia limitada e risco de toxicidade reforça a necessidade de terapias inovadoras que ofereçam maior segurança e impacto clínico.

4. Canabidiol: histórico, mecanismo e potencial terapêutico

O uso medicinal da *Cannabis sativa* é descrito desde o terceiro milênio a.C., principalmente pelas suas propriedades analgésicas e anticonvulsivantes [9]. Em 1964, Mechoulam e Gaoni isolaram e identificaram o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), principal

componente psicoativo da planta [10]. Posteriormente, foi descoberto o **canabidiol (CBD)**, que não possui efeito psicoativo, mas apresenta amplo potencial farmacológico, incluindo efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos, antipsicóticos e neuroprotetores [11,12].

O mecanismo anticonvulsivante do CBD envolve a modulação indireta do sistema endocanabinoide, com redução da excitabilidade neuronal, inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores [8,11,12]. Essas propriedades justificam seu potencial uso no tratamento de epilepsias refratárias.

5. Evidências clínicas sobre o CBD

Nos últimos anos, ensaios clínicos randomizados têm investigado a eficácia do CBD no controle de crises refratárias. Em 2018, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o **Epidiolex®**, primeiro medicamento à base de CBD purificado, indicado como terapia adjuvante em crianças com LGS ou SD a partir de dois anos de idade [8,13,14].

Estudos demonstram que o CBD, em doses de 10 a 20 mg/kg/dia, reduz significativamente a frequência das crises convulsivas, com aproximadamente 43% dos pacientes apresentando redução superior a 50% na frequência das crises [13]. Os eventos adversos mais comuns incluem sonolência, diarreia, diminuição do apetite, fadiga e elevação das enzimas hepáticas, sendo esta última especialmente observada em pacientes em uso concomitante de ácido valpróico [13,15].

Apesar dos resultados promissores, as evidências disponíveis apresentam limitações, como número reduzido de participantes, curta duração do seguimento e falta de dados sobre efeitos a longo prazo, especialmente no neurodesenvolvimento infantil [15].

6. Cenário regulatório e desafios futuros

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou a fabricação, importação e prescrição de produtos à base de cannabis para fins medicinais por meio da **RDC nº 327/2019**, que estabelece critérios para controle de qualidade,

dispensação e monitoramento [17]. Essa medida representou um avanço importante, mas o acesso ainda é restrito, com barreiras financeiras e estruturais que dificultam a utilização em larga escala.

Além disso, persistem desafios científicos e clínicos, como a padronização das doses ideais, a determinação da duração segura do tratamento, a identificação dos grupos de maior benefício e a avaliação rigorosa dos efeitos adversos a longo prazo. A ampliação de estudos multicêntricos e independentes é fundamental para consolidar o papel do canabidiol como terapia eficaz e segura para epilepsias refratárias na infância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 849 artigos nas bases PubMed/MEDLINE, EMBASE e BVS/LILACS, dos quais, após a aplicação dos filtros de idade, idioma e ano de publicação e a exclusão de duplicatas e artigos de conferência, restaram 381 para triagem. A leitura crítica, conduzida em etapas independentes por duas pesquisadoras e posteriormente validada por um terceiro revisor, resultou na inclusão final de apenas dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que atendiam integralmente aos critérios estabelecidos. Os trabalhos analisados foram descritos na **Tabela 01**. Ambos os estudos, conduzidos pelo grupo GWPCARE, focaram exclusivamente em pacientes com síndrome de Dravet em idade pediátrica e utilizaram canabidiol (CBD) como tratamento adjuvante em doses de 10 a 20 mg/kg/dia.

Entre os trabalhos avaliados, destaca-se que Devinsky et al. (2017) [24] participou de dois braços do estudo GWPCARE1. A Parte A, voltada exclusivamente à farmacocinética e segurança (identificando o 7-COOH-CBD como principal metabólito circulante), foi excluída por não atender ao objetivo de avaliar eficácia. A Parte B [13], incluída nesta revisão, recrutou 120 crianças com síndrome de Dravet não controlada, em uso estável de ao menos um anticonvulsivante (valproato, clobazam, topiramato ou levetiracetam), com histórico de ≥ 4 crises convulsivas no período basal. Durante 14 semanas, a dose de 20 mg/kg/dia de CBD reduziu em 38,9% a frequência de convulsões em relação à linha de base, diferença de 22,8% em relação ao placebo – **Figura 01**.. Desfechos secundários reforçaram a eficácia: 43% dos participantes atingiram $\geq 50\%$ de redução de crises, três tornaram-se livres de convulsões, e 62% dos cuidadores relataram melhora global (CGIC), sem mudança significativa em escalas de qualidade de vida ou Vineland II.

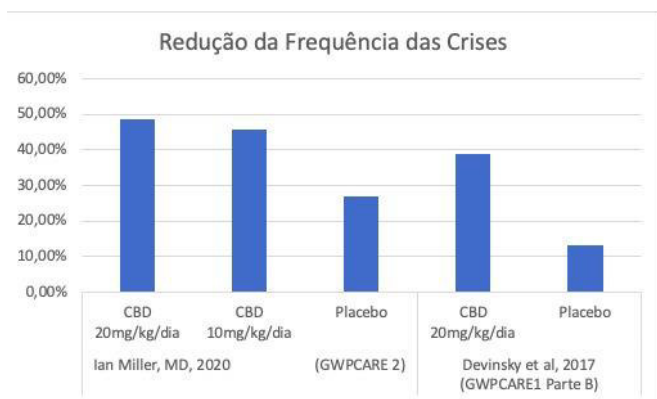


Figura 01 – Redução da frequência das crises

Fonte: Modificada pelas pesquisadoras; autores - (OSHIRO; CASTRO, 2022); Eficácia do CBD. Redução na frequência de crises durante o tratamento de 14 semanas dos 2 ensaios clínicos randomizados

Tabela 2 – Características e resultados dos ensaios GWPCARE1B e GWPCARE2;

NOME	<i>Devinsky et al, 2017 (GWPCARE1B)</i>	<i>Ian Miller, MD, 2020 (GWPCARE2)</i>
Nº Ensaio Clínico	NCT02091375	NCT02224703
Design do Estudo	Randomizado; duplo cego; placebo controlado	Randomizado; duplo cego; placebo controlado
Período de tratamento	14 semanas	14 semanas
População	Síndrome Dravet 2 a 18 anos	Síndrome Dravet 2 a 18 anos
	> 4 crises/mês > 1 medicamento 120 randomizados	> 4 crises/mês 1 -4 medicamentos 198 randomizados
Dosagem	20 mg/kg/dia	10; 20 mg/kg/dia
Desfecho Primário	Redução percentual da linha de base de convulsões	Redução percentual da linha de base de convulsões
Resultados 1	-38.9% CBD20 Desvio padrão de -22.8 (CBD - Placebo)	-48.7% CBD10 -45.7% CBD20 DP -29.8% Placebo-CBD10 DP -25.7% Placebo-CBD20
Desfecho Secundário	Redução ≥50% frequência	Redução ≥50% frequência

Resultados	43% CBD20 27% placebo 3 pacientes CBD ficaram livres de convulsões	43.9% CBD10; 49.3% CBD10 26.2% placebo 6 pacientes ficaram livres de convulsões: 1 placebo; 2 CBD10; 3 CBD20
Anticonvulsivantes em uso	valproato de sódio, clobazam, topiramato, levetiracetam	valproato (todas formas), clobazam, estiripentol, topiramato e levetiracetam
Efeitos Adversos	Fadiga; febre; diarreia; vômito ; redução do apetite convulsão; letargia; sonolência; IVAS	Redução do apetite; diarreia; febre; sonolência; fadiga; vômito; nasofaringite; estado epilético; Elevação das transaminases (ALT/AST)
Conclusão	Importante redução na frequência das convulsões, quando comparado com o placebo, em crianças e adultos jovens com DV durante as 14 semanas de tratamento adjuvante, associado a maior incidência de eventos adversos	A eficácia entre 10 e 20 mg/kg/d foi semelhante, embora a menor dose esteja relacionada a um melhor perfil de segurança e tolerabilidade, sugerindo um melhor risco benefício. Entretanto, devido à resposta individual variada, estima-se que a dose de 20 mg/kg/dia seja melhor para aqueles que requerem um melhor controle de suas convulsões
Limitações	Novos estudos devem determinar a eficácia e segurança a longo termo do uso do CBD em DV.	Limitação infanto-juvenil; maioria branco; variedade de medicamentos em uso concomitante, dificultando a percepção das interações; eficácia e segurança de doses abaixo de 10mg/kg/d ficou desconhecida

Fonte: autora

O segundo estudo incluído, de Miller et al. (2020) [25], o GWPCARE2, avaliou 198 crianças com os mesmos critérios de inclusão, comparando 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia de CBD com placebo. As reduções medianas na frequência de convulsões foram de 48,7% (CBD10) e 45,7% (CBD20), contra 26,9% no grupo placebo, com diferenças absolutas de 29,8% e 25,7%, respectivamente. Seis pacientes ficaram livres de crises (um no grupo placebo, dois no CBD10 e três no CBD20). A CGIC indicou melhora em 45/66 e

40/66 pacientes nos grupos CBD10 e CBD20, respectivamente, versus 27/65 no placebo. Embora a eficácia tenha sido semelhante, a dose de 10 mg/kg/dia apresentou perfil de segurança mais favorável.

Em ambos os ensaios, o perfil de segurança foi considerado aceitável e foram descritos na **Tabela 3**. Os eventos adversos mais frequentes foram sonolência, diarreia, redução do apetite e elevação transitória de aminotransferases, em geral leves a moderados. A sonolência esteve associada ao uso concomitante de clobazam e não se traduziu em prejuízo do sono, enquanto a elevação de transaminases ocorreu em pacientes em uso de valproato, sem casos que atendessem aos critérios de Hy's Law, e reverteu-se após ajuste de dose. As taxas de descontinuação foram baixas (≈6%). Revisões amplas, como a de Pawliuk et al. (2020), confirmam esses achados de segurança, transcritos na **Tabela 4**, relatando descontinuação entre 1,8% e 7,0% e predominância de eventos leves ou moderados.

Tabela 4 – Eventos adversos comuns em estudos com >10 crianças com epilepsia resistente a medicamentos

Eventos adversos	Frequência (%) n= 2,051
Sonolência	384 (19.42%*)
Diarreia	303 (14.77%)
Queda do apetite	213 (10.39%)
Aumento na frequência das convulsões/novas convulsões	207 (10.09%)
Infecções	184 (8.97%)
Fadiga	137 (6.93%*)
Vômito	127 (6.19%)
Febre	99 (4.83%)
Estado do mal epilético	74 (3.61%)
Testes de função hepática com valores anormais	67 (3.27%)
Aumento do apetite	62 (3.02%)
Ganho de peso	42 (2.34%)

*1.977 pacientes incluídos neste cálculo devido a relatórios limitados.

Fonte: Modificada pelas pesquisadoras; autores (PAWLIUK; CHAU; RASSEKH; MCKELLAR; SIDEN, 2020)

A análise conjunta dos dois estudos é fortalecida pela inclusão exclusiva de pacientes pediátricos, mas limitada pelo pequeno número de ensaios, pelo predomínio de participantes brancos e pela dependência de um único grupo de pesquisa. Ensaios adicionais em extensão aberta, como o GWPCARE5 [27], mostraram manutenção da eficácia por até cinco anos e segurança aceitável, embora 97% dos participantes tenham

apresentado algum evento adverso, em sua maioria leve ou moderado. Estudos complementares em síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE3 e GWPCARE4) [13,23], descritos na **Tabela 5**, que incluíram crianças mas não separaram dados por idade, reforçam o efeito anticonvulsivante do CBD. OS demais estudos não incluídos para essa análise mais completa estão descritos na **Tabela 6** (anexada ao final).

Tabela 5 – Resumo dos achados de GWPCARE3 e GWPCARE4.

NOME	Design do Estudo	Período de tratamento	População	Dosagem	Conclusão
Devinsky et al, 2018 GWPCARE 3	Randomizado; duplo cego; placebo controlado	14 semanas	2-55 LGS * dados não distribuídos por faixa etária	10 e 20 mg/kg/d	redução das frequências convulsivas comparadas ao placebo, além da melhora das condições globais
Lisewski et. al 2018 GWPCARE4	Randomizado; duplo cego; placebo controlado	14 semanas	2-55 LGS * dados não distribuídos por faixa etária	20 mg/kg/d	melhoria estatisticamente e cl clinicamente significativas sob as frequências das convulsões em pacientes altamente fármaco-resistentes com LGS, quando comparado ao grupo placebo

Fonte: autora

No Brasil, a produção local de evidências ainda é escassa, havendo apenas um estudo aberto de 1980 e um ensaio clínico em andamento (NCT02783092) para avaliar CBD purificado (5–25 mg/kg/dia) em crianças com epilepsia refratária. Paralelamente, observa-se um crescimento expressivo da demanda por produtos derivados da

cannabis, com aumento de 93% nas importações em 12 meses, e regulamentação pela ANVISA (RDC nº 327/2019), o que reforça a necessidade de políticas públicas baseadas em dados robustos.

Em conjunto, os achados confirmam que o canabidiol é uma opção adjuvante eficaz para redução de crises em crianças com síndrome de Dravet, com perfil de segurança globalmente favorável e eficácia sustentada em longo prazo. Entretanto, as limitações — número reduzido de ensaios exclusivamente pediátricos, curta duração de seguimento em estudos randomizados, heterogeneidade metodológica e ausência de dados nacionais — indicam que a incorporação definitiva do CBD à prática clínica pediátrica deve ser acompanhada de monitoramento rigoroso, individualização de dose e novos ensaios multicêntricos que validem sua eficácia e segurança a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do canabidiol como terapia adjuvante na epilepsia refratária infanto-juvenil, especialmente nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, demonstrou eficácia consistente na redução da frequência das convulsões. Embora apresente eventos adversos, estes são majoritariamente leves a moderados e raramente levam à descontinuação do tratamento. A principal incerteza recai sobre os possíveis impactos da exposição precoce no neurodesenvolvimento e na cognição, reforçando a necessidade de acompanhamento prolongado. A escassez de ensaios clínicos randomizados exclusivamente pediátricos e a dependência de um único grupo de pesquisa impõem cautela na generalização dos resultados. Diante da crescente demanda por produtos derivados de cannabis no Brasil, torna-se essencial ampliar a base de evidências com estudos multicêntricos e regulamentação específica, assegurando uso seguro e eficaz em crianças e adolescentes.

DECLARAÇÃO ÉTICA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, não envolvendo diretamente seres humanos ou animais. Dessa forma, dispensa a necessidade de submissão e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução CNS nº



466/2012.

FINANCIAMENTO

O estudo contou com apoio financeiro do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC-CEPE, que possibilitou a participação dos autores em atividades científicas e congressos.

DECLARAÇÃO CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- [1] Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2019;55(3):177–190. doi:10.1358/dot.2019.55.3.2916170.
- [2] Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791–1804. doi:10.1007/s40265-018-0992-5.
- [3] Liberalesso BN, Rocha PM. Síndromes epiléticas na infância: uma abordagem prática. *Residência Pediátrica*. 2018;8(1):56–63.
- [4] Cardenal-Muñoz E, Aledo-Serrano Á, Alonso-Gil S, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):11–26. doi:10.1002/epi4.12569.
- [5] He Z, Li Y, Zhao X, Li B. Dravet syndrome: advances in etiology, clinical presentation, and treatment. *Epilepsy Res*. 2022;188:107041. doi:10.1016/j.epilepsyres.2022.107041.
- [6] Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 5):3–9. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
- [7] Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791–802. doi:10.1111/epi.12631.
- [8] Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*. 2013;6(1-2):24–30. doi:10.1002/dta.1529.
- [9] Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1965;87(14):3273–3275.

doi:10.1021/ja01092a065.

[10] Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res.* 2005;30(8):1037–1043. doi:10.1007/s11064-005-6978-1.

[11] Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl 1):S56–S66. doi:10.1590/S1516-44462010000500009.

[12] Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011–2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618.

[13] Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888–1897. doi:10.1056/NEJMoa1714631.

[14] Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154:13–20. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015.

Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis Sativa (SBEC). Resposta da SBEC ao Decálogo da Maconha [Internet]. 2021 [citado em 1 abr. 2021]. Disponível em: <https://sbec.med.br/resposta-sbec-decalogo-maconha/> Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Nota conjunta da SBP e ABP sobre o uso do cannabidiol no tratamento de crianças e adolescentes [Internet]. 2021 [citado em 1 abr. 2021]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/em-nota-conjunta-sbp-e-abp-fazem-esclarecimentos-sobre-o-uso-do-cannabidiol-no-tratamento-de-criancas-e-de-adolescentes/>

- [19] Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? how to do it? Einstein (Sao Paulo). 2010;8(1):102–106. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.
- [20] D’Onofrio G, Neri E, Crema F, et al. Slow titration of cannabidiol add-on in drug-resistant epilepsies can improve safety with maintained efficacy in an open-label study. Front Neurol. 2020;11:829. doi:10.3389/fneur.2020.00829.
- [21] Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10125):1085–1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3.
- [22] Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Neurology. 2018;90(14):e1204–e1211. doi:10.1212/WNL.00000000000005254.
- [23] Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome. JAMA Neurol. 2020;77(5):613–621. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0073.
- [24] Oshiro CA, Castro LHM. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. Arq Neuropsiquiatr. 2022;80(5):182–192. doi:10.1590/0004-282x-anp-2022-s137.
- [25] Cohen JM, Checketts D, Dunayevich E, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: analysis from two randomized controlled trials. Epilepsia. 2021;62(9):2218–2227. doi:10.1111/epi.16974.
- [26] Pawliuk C, Chau B, Rassekh SR, McKellar T, Siden H. Efficacy and safety of paediatric medicinal cannabis use: a scoping review. Paediatr Child Health. 2020;26(4):228–233. doi:10.1093/pch/pxaa031.
- [27] Klotz KA, Schulze-Bonhage A, Andreas J, et al. Efficacy and tolerance of synthetic

cannabidiol for treatment of drug resistant epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:1313. doi:10.3389/fneur.2019.01313.

[28] Thompson MD, Huguenard JR, Brundage RC, et al. Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;107:107299. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107299.

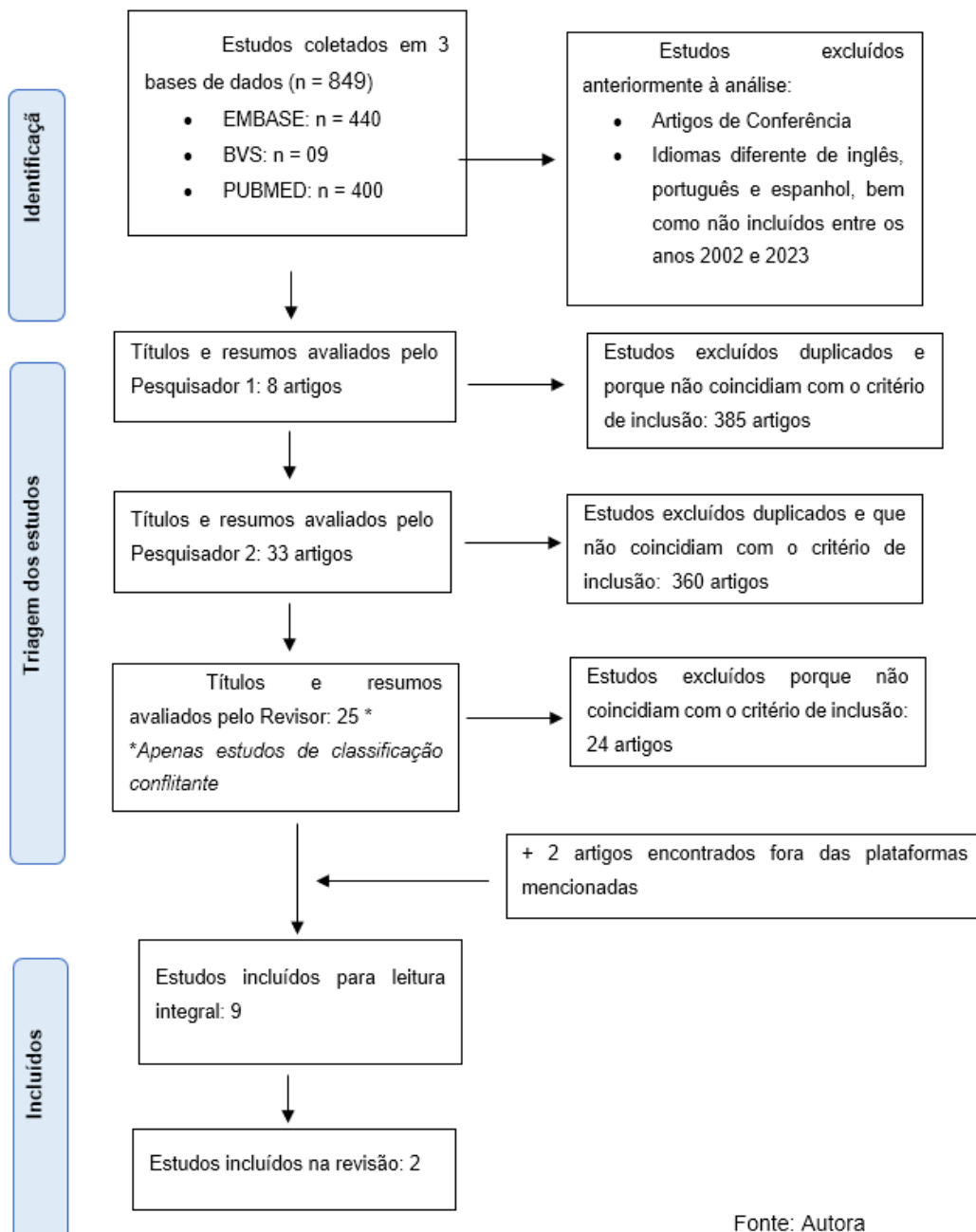
[29] Schonhofen P, Bristot IJ, Crippa JAS, et al. Cannabinoid-based therapies and brain development: potential harmful effect of early modulation of the endocannabinoid system. *CNS Drugs.* 2018;32(7):697–712. doi:10.1007/s40263-018-0550-4.

[30] Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Higher cannabidiol plasma levels are associated with better seizure response following treatment with a pharmaceutical-grade cannabidiol. *Epilepsy Behav.* 2019;95:131–136. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.042.

[31] Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(4):23. doi:10.1007/s11920-017-0775-9.

ANEXOS

Fluxograma 01 – Referente à seleção de artigos e estudos nas bases de dados.



Fonte: Autora

Tabela 06: Principais estudos de leitura integral

NOME	Design do Estudo	Período de tratamento	Fórmula farmacêutica	Objetivo	População	Dosagem	Efeitos adversos (EA)	Conclusão
Devinsky et. al (2015)	Prospectivo aberto	12 semanas	Epidiolex®; GWResearch Ltd	O objetivo foi estabelecer a segurança e tolerabilidade do canabidiol e também a eficácia da alteração percentual mediana na frequência média mensal de convulsões motoras em 12 semanas.	214 1-30 anos TRE	Uma dose inicial de 5 mg/kg/dia 2x ao dia e titulado para uma dose máxima de 50 mg/kg/dia	sonolência (n=41 [25%]), diminuição do apetite (n=31 [19%]), diarreia (n=31 [19%]), fadiga (n=21 [13%]) e convulsão (n=18 [11%]). 3% dos pacientes interromperam o tratamento devido a EA. Eventos adversos graves foram relatados em 30% dos pacientes	A mediana mensal da redução da frequência de convulsões motoras foi de 30,0 (IQR 11,0–96,0) no início do estudo e 15,8 (5,6–57,6) durante as 12 semanas do período de tratamento. A redução mediana nas convulsões motoras mensais foi de 36,5% (IQR 0–64,7).
Devinsky et al, 2017	Randomizado (4:1); duplo cego; placebo controlado	3 semanas	Epidiolex®; GWResearch Ltd	Determinação da segurança dos participantes, determinada pela avaliações laboratoriais e clínicas	34 crianças 4-10 anos Síndrome Dravet	5; 10; 20 mg/kg/dia	Febre; sonolência; sedação; vômito; redução do apetite	7-COOH-CBD foi o metabólito circulante mais abundante; Seu aumento está proporcionalmente relacionado à menor exposição [CBD] no plasma
Neubaer et. al (2017)	Retrospectivo o Aberto: prontuário eletrônico	2 anos	Epidiolex solução oral de 100 mg/mL	O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terapia complementar com CBD para o tratamento de epilepsias infantis refratárias .	N=66 1-18 anos	Dosagem de CBD foi gradualmente aumentada para pelo menos 8 mg/kg/dia.	Os efeitos adversos foram relatados em 5/66 crianças.	48,5% pacientes tiveram uma melhora superior a 50% em relação à carga de crises, 21,2% ficaram livres de crises. Nenhum dos pacientes relatou piora na frequência das crises, mas o CBD não teve efeito em 22,7% pacientes. Alguns pacientes relataram convulsões menos vigorosas, menor duração das convulsões, menor tempo de recuperação e outros efeitos colaterais positivos do tratamento com CBD. Este apresenta benefícios potenciais como terapia complementar para epilepsias infantis refratárias
Sands et. al (2018)	Prospectivo aberto	4 anos	Epidiolex®; GWResearch Ltd	Avaliar a segurança a longo prazo, tolerabilidade e eficácia do CBD em crianças com epilepsia	26 crianças 1-17 anos TRE	+ 5 mg/kg/dia por semana (max 25mg/kg/d)	Redução apetite; diarreia; perda de peso; elevação das aminotranferases associadas ao valproato	CBD foi efetivo em 26,9% das crianças com epilepsia refratária. Além de ser bem tolerada por 20%, mas 80,8% apresentaram efeitos adversos, sendo 23,1% eventos severos. A eredução do apetite e diarreia foram frequentes e seguidas da perda de peso após 1 ano de tto

D'Onofrio et. al (2018)	Prospectivo aberto (titulação gradual)	6 meses	Epidiolex®; GWResearch Ltd	Identificar efeitos adversos e a eficácia do uso de CBD seguindo o protocolo de titulação gradual na prática clínica pediátrica. Comparação entre os subgrupos: LGS vs DS e CBL+ vs CBL-	125 crianças 2-18 anos TER: LGS; DVS; TSC; outras	Dose de início: 10 mg/kg/d, mantendo por no mínimo 1 mês e aumentando gradualmente até no máximo 20 mg/kg/d	Presente em 48.8% Principais: sonolência; astenia; desordenadas do comportamento; transaminases aumentadas associadas ao uso de valproato e dobazam concomitantemente	A titulação gradual permite melhor tolerância com eficácia comparável aos estudos prévios. O uso concomitante de CBL não aumentou a eficácia do tratamento, mas aumentou os efeitos adversos em alguns casos. Este trabalho pode ajudar a guiar a prescrição do CBD e permitir maiores benefícios com potencial eficácia.
Szaflarski et. al (2018)	Prospectivo Aberto	48 semanas	Epidiolex solução oral de 100 mg/mL	O objetivo deste estudo foi caracterizar as mudanças nos eventos adversos, gravidade das crises e frequência em resposta a uma formulação farmacêutica de canabidiol	72 crianças e 60 adultos com TRE exceto SLG e SD	Dose de 5 mg/kg/dia e titulamos até uma dosagem máxima de 50 mg/kg/dia		A gravidade das crises melhorou em aproximadamente 50-60%, com os participantes relatando tipicamente uma duração mais curta das crises e um estado pós-ictal mais curto; esse padrão foi semelhante em crianças e adultos. Os resultados deste estudo de segurança aberto indicam melhorias significativas com resposta mantida ao longo das 48 semanas de duração da terapia.
Szaflarski et. al (2019)	Prospectivo aberto	2 anos	Epidiolex®; GWResearch Ltd	Relacionar dose de CBD, seu nível plasmático e o controle da convulsão	n= 100 56 adultos 44 crianças Dados distribuídos	+ 5 mg/kg/dia a cada 2 semanas (max 50mg/kg/d)		Alta dose CBD reflete em maior nível no plasma, assim como, melhores respostas no controle das convulsões. A resposta de adultos e crianças foram semelhantes, sendo os menores mais responsivos com menores dosagens
Scheffer et. al (2019) ACTRN12618000516280	Ensaio clínico controlado não randomizado	6,5 meses	Gel transdérmico de CBD	Avaliar a segurança e tolerabilidade do gel transdérmico de CBD em crianças com DEEs e avaliar a frequência de crises, o sono e a qualidade de vida	48 crianças 3-18 anos	125 a 500mg	Dor no local da aplicação e sonolência	Redução mensal mediana de 58% em relação à linha de base na frequência mensal (28 dias) de crises de consciência com comprometimento focal (FIAS) e convulsões tônico-clônicas (SCT) ao longo de 6,5 meses. Cuidadores notaram melhoria no engajamento social ou interpessoal e irritabilidade, estado de alerta, energia, sono e cognição ou concentração

Klotz et. al (2019)DR K500013177	Prospectivo aberto	321 dias	CBD sintético (THC Pharm GmbH/Alema nha)	Avaliar a tolerabilidade e eficácia do canabidiol sintético em pacientes com epilepsia farmacorresistente.	19 crianças 16 adultos dados não distribuídos	dose inicial de 5 mg/kg/dias até 20 mg/kg/dia em 14-21 dias. Dosagem máxima de 50 mg/kg/dia	sonolência (40%) e diarreia (34,3%), perda de apetite relacionada a perda de peso; ganho de peso (mais significativo)	Tratamento complementar com CBD levou a uma redução clinicamente significativa na frequência de crises em muitos pacientes e teve um perfil de segurança adequado nessa população de pacientes. A dose mediana foi de 20 mg/kg/dia em ambas faixas etárias, embora os adultos permaneceram com uma dose estável durante todo tratamento, diferente das crianças que apresentaram a dose aumentada, o que reflete um metabolismo mais alto e maior tolerância em vez de perda secundária de eficácia
Laux et. al (2019)	Programa de acesso expandido	96 semanas (eficácia) e 144 semanas (segurança)	Epidiolex®; GWResearch Ltd	análise interina de um EAP de CBD em pacientes com LGS ou SD	607 pacientes não especificado a faixa etária	2–10 mg/kg/dia titulada até limite de tolerabilidade ou dose máxima de 25-50 mg/kg/dia	sonolência e diarreia; sendo os mais graves convulsão (14%), estado de mal epilético (9%), pneumonia (5%) e pirexia (4%)	CBD adicional efetivamente reduziu a frequência mensal mediana de convulsões motoras principais e totais após 12 semanas de tratamento no subgrupo de pacientes com LGS/SD. Essas reduções permaneceram estáveis durante um período de 2 anos, sem aumentos na dosagem de CBD. Em média, quase metade de todos os pacientes com LGS/SD apresentou redução de ≥50% nas principais convulsões motoras e totais após 12 semanas de tratamento e durante o período de acompanhamento de 2 anos.
Knupp et. al (2019)	Prospectivo Aberto	12 semanas	Uso de extratos orais de cannabis (OCE)	O objetivo deste estudo foi caracterizar prospectivamente o uso de extratos orais de cannabis (OCE) em uma população pediátrica com epilepsia refratária	N=21 1 mês a 21 anos (idade média foi de 10,3 anos)	A mediana da dose elevada de CBD administrada durante o período de observação foi de 0,9 (0,6–2,2) mg/kg/dia	O OCE foi interrompido precocemente em 3 indivíduos (14%) devido a um aumento percebido nas convulsões	Quase um quarto dos indivíduos relatou uma melhora nas taxas de convulsões. Embora possa haver alguma resposta aos produtos artesanais de OCE, a relação risco-benefício pode não ser tão favorável como a do canabidiol de qualidade farmacêutica.
Thompson et. al (2020)	Prospectivo aberto	1 ano	Epidiolex®; GWResearch Ltd	Analisar prejuízos ou benefícios cognitivos e adaptativo-comportamental em pacientes pediátricos com epilepsia de difícil controle em uso de CBD	38 crianças 3-19 anos	O tratamento com canabidiol foi administrado até uma dose alvo de 25 mg/kg/dia, com um tratamento secundário opcional de até 50 mg/kg/dia.	Ausência de alterações estatisticamente significativas, levando em consideração a dificuldade em aplicar as escalas para avaliação devido a sua complexidade. Assim, seu estudo sugere que o CBD, como uma droga adjuvante para esta comorbidade, não cause efeitos adversos envolvendo a cognição ou função adaptativa em 1 ano de tratamento.	

Yong et. al (2020)	Prospectivo Aberto	36 meses	Epidiolex [®] , GWResearch Ltd	Avaliar a segurança do canabidiol, alterações no tipo de convulsão, frequência e dias sem convulsão	45 crianças 1-18 anos			Para os 45 pacientes nos meses 3, 6, 12, 18, 24 e 36 mostrou uma redução estatisticamente significativa (p <0,001) nas convulsões maiores (variando de 54 a 72% em vários momentos) e todas convulsões (61-70%) em comparação com o valor basal. Um aumento médio de dias sem convulsões por 28 dias foi >5 em todos os períodos de tratamento após o Mês 2, e um aumento médio de 7,52 (p < 0,001) dias sem convulsões por 28 dias foi observado no final do acompanhamento em comparação com linha de base.	
Patel et. al (2021) GWPCARES (NCT02224573).	Randomizado aberto: extensão dos estudos GWPCARE 3 e 4	156 semanas	Epidiolex [®] , GWResearch Ltd	Os pacientes que completaram os ECRs foram convidados a se inscrever neste estudo de extensão aberta de longo prazo (OLE), GWPCARES (NCT02224573). Apresentamos a análise final dos resultados de segurança e eficácia do GWPCARES	366 pacientes que completaram o ensaio clínico anterior sem divisão por idade	20 mg/kg/dia ajustado de acordo com a tolerância, com dosagem máxima até 30mg/kg/dia	Convulsão (39%), diarreia (38%), pirexia (34%) e sonolência; 15% pacientes apresentaram elevação das transaminases hepáticas mais de três vezes o limite superior da normalidade; 40 (73%) estavam em uso concomitante de ácido valpróico (29%)	As reduções percentuais medianas em relação à linha de base variaram de 48%-71% para crises por queda. Além disso, 87% ou mais dos pacientes/cuidadores relataram melhora na condição geral do paciente na escala Sujeito/Cuidador Impressão Global de Mudança.	
Legenda:	CBL: Clobazam	TRE: Epilepsia farmacoresistentes	OCE: extratos orais de cannabis						
	LGS: Síndrome de Lennox- Gastaut	DVS: Síndrome de Dravet	DAE: Droga antiepiléptica						



O USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA INFANTOJUVENIL:
REVISÃO INTEGRATIVA
Martins G. C. et. al.