

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DERIVADOS DA *CANNABIS* E SEUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS PARA EPILEPSIA REFRACTÁRIA

NATS RESPONSÁVEL: NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
- HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (NATS-HSL)

MAIO 2024

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento da epilepsia refratária

Local e data: São Paulo, 15 de maio de 2024

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Hospital Sírio Libanês (NATS-HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO.....	3
1. RESUMO EXECUTIVO	9
2. OBJETIVO.....	13
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	13
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	13
3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde.....	16
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	18
4.1 Descrição técnica.....	18
4.2 Tecnologias comparadoras.....	24
4.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	25
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	25
5. MÉTODOS.....	26
5.1 Pergunta estruturada	26
5.2 Critérios de elegibilidade.....	27
5.3 Desfechos de interesse.....	27
5.4 Busca por estudos	28
5.5 Seleção dos estudos	28
5.6 Extração de dados	29
5.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	29
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados.....	29
5.9. Análises adicionais.....	30
5.10 Avaliação da certeza da evidência	30
6. RESULTADOS	31
6.1 Resultados da busca	31
6.2 Características dos estudos incluídos	32
6.3 Risco de viés dos estudos incluídos	39
6.4 Síntese dos resultados.....	40
6.5 Avaliação da certeza da evidência	55
7. DISCUSSÃO	66
8. CONCLUSÕES	67
9. REFERÊNCIAS.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
AMSTAR-2	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - 2
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato Aminotransferase
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CBD	Canabidiol
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CGIC	Caregiver Globam Impression of Change
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de médias
DP	Desvio-padrão
ECR	Ensaio clínico randomizado
EEG	Eletroencefalograma
EMA	European Medicines Agency
Embase	Excerpta Medica DataBASE
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
GBD	Global Burden of Diseases
IC	Intervalo de confiança
ILAE	International League Against Epilepsy
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTDA	Sociedade Empresarial Limitada
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PGIC	Physician Global Impression of Change
PTC	Parecer Técnico-Científico
RoB	Risk of Bias tool
RR	Risco relativo
SGIC	Subject Global Impression of Change
SUS	Sistema Único de Saúde
TCG	Tônico-clônico generalizada
THC	Tetrahydrocannabinol
WHO-ICTRP	World Health Organization – International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	32
Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos, por desfecho.	39
Figura 3. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Frequência de participantes com redução de $\geq 50\%$ de crises convulsivas mensais”.	41
Figura 4. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Frequência de participantes com redução de $\geq 50\%$ de crises convulsivas mensais”.	41
Figura 5. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Eventos adversos graves”.	43
Figura 6. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Eventos adversos graves”.	44
Figura 7. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Qualquer evento adverso”.	45
Figura 8. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Eventos adversos”.	46
Figura 9. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Qualidade de vida (QoLCE, 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida)”.	47
Figura 10. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Qualidade de vida (QoLCE, 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida)”.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Medicamentos a base de <i>cannabis</i> com registro na Anvisa.....	19
Quadro 2. Produtos de <i>cannabis</i> com autorização sanitária vigente na Anvisa.....	19
Quadro 3. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.....	26
Quadro 4. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.	26
Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	34
Quadro 6. Resultados da avaliação dos desfechos.....	49
Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD 20mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).	56
Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD 10mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).	57
Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD 210mg/dia versus placebo (abordagem GRADE).	59

Quadro 10. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD (gel transdérmico) 5,6 mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).	60
Quadro 11. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD (gel transdérmico) 2,6 mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).	62
Quadro 12. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: Canabidivarina 400-800 mg/2x/dia versus placebo (abordagem GRADE).	64

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I. Estratégias de buscas para todas as bases de dados eletrônicas consideradas (01/02/2024).....	74
ANEXO II. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão	79
ANEXO III. Características dos estudos em andamento (n=7).....	81
ANEXO IV. Risco de viés dos estudos incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 1.0 ...	84

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos são eficazes e seguros para o tratamento de pessoas com epilepsia refratária?

Contextualização sobre a condição: a epilepsia é considerada refratária ou resistente ao tratamento medicamentoso quando as crises convulsivas persistem mesmo com o uso de pelo menos dois medicamentos antiepiléticos em doses terapêuticas adequadas, em monoterapia ou combinados. Os diferentes tipos de epilepsia refratária variam de acordo com a idade de início, a origem da doença, o aspecto das convulsões, e a resposta ao tratamento. As mais comuns são a epilepsia focal, a epilepsia generalizada, a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut, sendo as duas últimas consideradas formas graves da doença e que se manifestam na infância. Dependendo da gravidade e frequência das convulsões, podem resultar em disfunções cognitivas e emocionais, movimentos involuntários e desordenados, períodos de ausência, limitações às atividades diárias e piora da qualidade de vida.

Caracterização da tecnologia: os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos têm sido investigados opções alternativas para o tratamento de epilepsia refratária. O efeito terapêutico baseia-se nos componentes canabinoides, como fitocanabinoides, endocanabinoides e análogos sintéticos dos canabinoides. O canabidiol (CBD) e a canabidivarina são componentes não psicoativos da *cannabis* frequentemente avaliados como indicação para o tratamento de convulsões associadas a síndromes epiléticas.

Comparadores: no Brasil, tanto no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) quanto na saúde suplementar, o manejo da epilepsia refratária ao tratamento pode incluir abordagens terapêuticas como a dieta cetogênica, abordagem cirúrgica e estimulação cerebral profunda, desde que possuam indicação médica e avaliação individualizada.

Avaliações prévias da tecnologia: em 2021 o plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec) deliberou pela não recomendação de incorporação do CBD para o tratamento de epilepsia refratária em crianças e adolescentes, em decorrência da ausência de comprovação de intercambialidade ou equivalência com alternativas terapêuticas existentes, incertezas quanto à eficácia, segurança, magnitude do efeito e custo-efetividade.

Delineamento de estudos elegíveis: foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS, além da busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ECR. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando as ferramentas de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foram incluídos sete ECR que avaliaram os benefícios e riscos do CBD e da canabidivarina comparados ao placebo, para crianças, adolescentes e adultos com epilepsia refratária, incluindo Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia focal, após 8 a 14 semanas de tratamento. Todos os estudos avaliaram a utilização do CBD ou canabidivarina como adjuvante ao tratamento farmacológico convencional.

Os resultados estão apresentados de acordo com os desfechos analisados neste PTC, e considerando o tipo de epilepsia, as doses e formas de administração da intervenção avaliados pelos estudos incluídos:

- **Quanto à redução de pelo menos 50% na frequência de convulsões mensais:**
 - CBD 20mg/kg/dia e 10mg/kg/dia (via oral) provavelmente aumentam a frequência de participantes que alcançaram redução $\geq 50\%$ das crises mensais (20mg/kg/dia: 127/290 *versus* 64/285; Risco Relativo [RR] 1,92; Intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,49 a 2,46, n= 575, 4 ECR; 10mg/kg/dia: 55/139 *versus* 28/141; RR 1,94; IC95% 1,32 a 2,86, n= 280, 2 ECR; certeza moderada da evidência).
- **Quanto à gravidade das crises convulsivas:**
 - Há incertezas quanto ao efeito do CBD 210mg/kg (via oral) com relação à redução da gravidade das convulsões (certeza da evidência muito baixa).
- **Quanto aos eventos adversos graves:**
 - CBD 20mg/kg/dia (via oral) provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos graves (60/298 *versus* 24/285; RR 2,30; IC95% 1,36 a 3,89, n= 583, 4 ECR, certeza moderada da evidência).
 - CBD 10mg/kg (via oral) pode aumentar a incidência de eventos adversos graves, (26/131 *versus* 17/141; RR 1,62; IC95% 0,92 a 2,84, n= 272, 2 ECR; baixa certeza da evidência).
 - Gel transdérmico de CBD 5,6 mg/kg/dia pode aumentar a incidência de eventos adversos graves (4/62 *versus* 3/63; RR 1,35; IC 95% 0,32 a 5,81; n = 125, 1 ECR, baixa certeza da evidência). Há incertezas quanto aos efeitos do gel CBD 2,6mg/kg/dia na incidência de eventos adversos graves (1/63 *versus* 3/63; RR 0,33; IC 95% 0,04 a 3,12; n = 126; 1 ECR; muito baixa certeza da evidência).
 - Há incertezas quanto aos efeitos da canabidivarina 400-800 mg/2x/dia na incidência de eventos adversos graves.
- **Quanto qualquer evento adverso:**
 - CBD 20mg/kg/dia provavelmente aumenta a incidência de quaisquer eventos adversos (270/289 *versus* 216/285; RR 1,19; IC95% 1,04 a 1,36; n= 583, 4 ECR, certeza moderada da evidência).

- CBD 10mg/kg (via oral) pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de qualquer evento adverso (RR= 1,05, IC95% 0,89 a 1,24, n= 272, 2 ECR, baixa certeza da evidência).
- Gel transdérmico de CBD pode aumentar a incidência de qualquer evento adverso em ambas as doses avaliadas (5,6 mg/Kg/dia: 32/62 versus 26/63; RR 1,25; IC 95% 0,85 a 1,83; n = 125; 1 ECR; 2,6 mg/Kg/dia: 31/63 versus 26/63; RR 1,21; IC 95% 0,82 a 1,78; n = 126; 1 ECR; baixa certeza da evidência).
- Canabidivarina 400-800 mg/2x/dia aumenta a incidência de qualquer evento (59/81 versus 39/81; RR 1,51; IC 95% 1,16 a 1,97; n = 162; 1 ECR; alta certeza da evidência).
- **Quanto à qualidade de vida:**
 - CBD 20mg/kg/dia pode apresentar pouca ou nenhuma diferença na melhora da qualidade de vida após 14 semanas de tratamento, avaliada pela mudança da linha de base (*change*) do Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire, após 14 semanas de tratamento (DM 0,65; IC 95% -2,62 a 3,93; n = 575, 4 ECR; baixa certeza da evidência).
 - CBD 10mg/kg/dia pode apresentar pouca ou nenhuma diferença na melhora da qualidade de vida após 14 semanas de tratamento, avaliada pela mudança da linha de base (*change*) do Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire, após 14 semanas de tratamento (DM 3,16; IC 95% -0,17 a 6,48; n = 277, 2 ECR; baixa certeza da evidência).
 - Há incertezas quanto ao efeito do CBD 210mg/kg na melhora da qualidade de vida para adultos com epilepsia focal (certeza da evidência muito baixa).
- **Quanto à saúde mental:**
 - Nenhum caso de ideação suicida foi identificado com os tratamentos com canabidivarina 400-800 mg/2x/dia ou CBD oral 20 mg/kg/dia.

Conclusão: os achados deste PTC mostraram que, quando comparado ao placebo, o CBD (20mg/kg ou 10 mg/kg) provavelmente apresenta maior redução das crises convulsivas em indivíduos com epilepsia refratária. Quanto à segurança, a maioria das doses e formas de esquemas de tratamento analisados parecem aumentar a incidência de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos. Com relação à qualidade de vida, o CBD (20mg/kg ou 10 mg/kg) pode apresentar pouca ou nenhuma diferença comparada ao placebo. Foram observadas incertezas quanto aos efeitos dos análogos da *cannabis* e seus derivados na gravidade das convulsões, função cognitiva e saúde mental. Os estudos incluídos possuem tamanho amostral pequeno e apresentam limitações metodológicas que podem influenciar os resultados. Desta forma, futuros ECR com amostras mais expressivas e que sejam conduzidos com robustez metodológica podem contribuir para a melhor compreensão da eficácia e

segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos como opção terapêutica alternativa para epilepsia refratária.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento de pessoas com epilepsia refratária. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do medicamento quando comparado a qualquer opção terapêutica farmacológica disponível no SUS ou na saúde suplementar.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento de pessoas com epilepsia refratária, devendo considerar-se que a avaliação destas intervenções para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICOS) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por crises convulsivas recorrentes secundárias à atividade cerebral anormal excessiva, acompanhadas ou não por perda de consciência, de controle motor ou da função intestinal ou da bexiga. Os episódios convulsivos podem variar desde breves lapsos de atenção ou espasmos musculares até convulsões graves e prolongadas, e levar a consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais expressivas. O risco de morte prematura em pessoas com epilepsia é de até três vezes o da população em geral, e a vida dessas pessoas é frequentemente afetada pelo estigma da doença e pela discriminação.³

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 5 milhões de pessoas de todas as idades são diagnosticadas com epilepsia em todo o mundo, sendo entre 4 e 10 por 1.000 pessoas com epilepsia ativa, ou seja, com convulsões contínuas e necessidade de tratamento. Aproximadamente 80% das pessoas com epilepsia residem em países de baixa e média renda, e mais da metade não têm acesso ao tratamento apesar do baixo custo de medicamentos anticonvulsivantes.³ De acordo com Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD), em 2016, havia 45,9 milhões de pacientes com epilepsia totalmente ativa, com maior prevalência relacionada à faixa etária entre 5 e 9 anos e acima dos 80 anos de idade.⁴

Embora muitos mecanismos de doenças subjacentes possam levar à epilepsia, a causa da doença ainda é desconhecida em cerca de 50% dos casos em todo o mundo. As causas da epilepsia podem ser de etiologia estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imunológica e desconhecida.^{3,5}

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (International League Against Epilepsy, ILAE), o diagnóstico de epilepsia deve atender a qualquer uma das seguintes condições⁵:

- I. pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas;
- II. uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de recorrência igual ou superior ao risco geral de recorrência após duas convulsões não provocadas (pelo menos 60%), nos próximos 10 anos;
- III. diagnóstico de uma síndrome epilética.

O termo “crise não provocada” implica em ausência de um fator provocativo que resulte em convulsão, por exemplo concussão cerebral, febre, entre outros³. Uma convulsão provocada por um fator transitório em um cérebro saudável não é considerada no diagnóstico de epilepsia. Ainda, as crises reflexas são mais raras e se referem à convulsão induzida por fatores desencadeantes específicos (por exemplo, estimulação visual, auditiva, somato-sensorial ou somato-motora). Embora estes casos sejam considerados como crises provocadas, a tendência de responder repetidamente aos mesmos estímulos com convulsões atende à definição conceitual de epilepsia.³

Segundo a ILEA, as características das crises epiléticas dependem do local de início do distúrbio no cérebro e até que ponto é difundido. Desta forma, podem ser classificadas em: (i) crises de início focal ou parcial (quando a atividade neuronal excessiva afeta um hemisfério cerebral), (ii) generalizado (dissipação da atividade para os dois hemisférios), ou (iii) desconhecido. As crises focais são subclassificadas de acordo com o comprometimento da percepção (consciência intacta ou prejudicada). A seguir, as crises focais são divididas em motoras ou não motoras. Uma convulsão que começa focalmente (em uma parte do cérebro) e depois se espalha bilateralmente é denominada focal tônico-clônica bilateral. O termo “tônico” se refere ao enrijecimento e o termo “clônico” se refere aos espasmos rítmicos. As crises generalizadas são categorizadas como motoras e não motoras.^{3,5}

A epilepsia é considerada resolvida quando há resolução de uma síndrome dependente da idade ou ausência de convulsões nos últimos 10 anos e nenhum medicamento anticonvulsivante nos

últimos cinco anos. Até 70% das pessoas com epilepsia podem ficar livres de crises com o uso adequado de medicamentos anticonvulsivantes. A descontinuação do tratamento pode ser considerada após dois anos sem convulsões e deve levar em consideração fatores clínicos, sociais e pessoais. A etiologia documentada da convulsão e o padrão eletroencefalográfico (EEG) anormal são os dois preditores mais comuns de recorrência da convulsão.^{3,5} A persistência de crises epiléticas mediante tratamento com pelo menos dois fármacos antiepiléticos bem tolerados, administrados em monoterapia ou combinação, é conhecida como epilepsia refratária ou epilepsia resistente ao tratamento. Esta definição, estabelecida pela ILAE, leva em consideração a possibilidade reduzida de sucesso no tratamento após a adoção de pelo menos dois fármacos. Estima-se que um terço dos pacientes que utilizam tais medicamentos não apresentam resposta clínica satisfatória e seguem com recorrência das crises.⁶

A definição de epilepsia refratária pode variar conforme o contexto clínico. Uma revisão sistemática que avaliou a definição e aspectos epidemiológicos identificou que, em um universo de 35 estudos de incidência, prevalência ou de identificação de fatores de risco, apenas quatro adotaram a definição da ILAE. O número de anticonvulsivantes que tiveram falha no tratamento, a avaliação de eventos adversos como causa da descontinuação do tratamento e o período adotado para avaliar a ausência de crises epiléticas foram algumas das características relacionadas à definição de epilepsia refratária que variaram entre os estudos clínicos.⁷

Os principais fatores de risco para epilepsia refratária são: histórico de dano cerebral perinatal, presença de déficits neurológicos, menor idade, incapacidade intelectual, convulsões neonatais e variáveis relacionadas à inflamação e fatores epigenéticos.⁸ A resistência ao tratamento também pode ocorrer no contexto das encefalopatias epiléticas e de desenvolvimento, também conhecidas como síndromes epiléticas, como a de Lennox-Gastaut e de Dravet.⁹⁻¹¹

A Síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epilética na qual crises convulsivas resistentes ao tratamento e disfunções intelectuais e psicossociais estão presentes. Pode afetar de 1 a 2% das pessoas com epilepsia e é diagnosticada, na maioria dos casos, antes dos oito anos de idade.¹⁰ Crises epiléticas refratárias também ocorrem da Síndrome de Dravet, a qual também se caracteriza como uma encefalopatia epilética do desenvolvimento, com início na infância, e de alta gravidade. As crises surgem entre um e cinco anos de idade, as quais se tornam mais frequentes com o avançar da idade.¹²

Pessoas com epilepsia refratária apresentam maior risco de mortalidade, de desenvolver alterações psicossociais e de ter a qualidade de vida afetada. Mortes relacionadas a acidentes,

como afogamentos e quedas, bem como a ocorrência de morte súbita não esperada são complicações reportadas nos casos de epilepsia refratária.^{13,15} Em um estudo de coorte conduzido no Reino Unido com 34.647 participantes com epilepsia refratária, a incidência de mortalidade por todas as causas foi de 4.802 por 100.000 habitantes, estimativa quatro vezes maior quando comparada à população geral.¹⁴

Comorbidades psiquiátricas são comuns em pessoas com epilepsia refratária, a exemplo do transtorno do espectro autista e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade em crianças, transtorno de ansiedade e distúrbio de personalidade.¹⁵⁻¹⁹ Distúrbios de memória e cognitivos também são condições comumente associadas à epilepsia refratária, bem como a depressão, a qual nem sempre é reconhecida e tratada no contexto da epilepsia refratária.⁶

3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

3.2.1 Tratamento farmacológico

O manejo de pacientes com epilepsia está focado em três objetivos principais: controlar as crises, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida. Para a epilepsia refratária, a abordagem clínica deve ser planejada com vistas a minimizar o comprometimento cognitivo e prevenir disfunções psicossociais.^{6,20}

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para epilepsia, publicado na Portaria Conjunta da Secretaria de Atenção à Saúde e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos nº 17 de 21 de junho de 2018, preconiza-se individualizar o tratamento de acordo com as necessidades específicas dos subgrupos de pacientes com epilepsia. Os medicamentos disponíveis atualmente no SUS são: carbamazepina, clobazam, clonazepam, levetiracetam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, precursores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio) e primidona.²¹

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se optar pela substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos conforme evidências científicas de benefício e como indicado no protocolo. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, não sendo preconizado no PCDT.²²

Para epilepsias refratárias, o PCDT²¹ sinaliza as seguintes alternativas terapêuticas:

- Clobazam: terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias.
- Levetiracetam: pacientes com epilepsia focal e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de seis anos de idade (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas), como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no protocolo.
- Topiramato: monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha.
- Lamotrigina: monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a fármacos antiepilépticos de primeira linha; monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a fármacos antiepilépticos de primeira linha.
- Primidona: crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

3.2.2 Tratamento não farmacológico

A cirurgia para epilepsia é indicada em casos de crises epiléticas focais resistentes ao tratamento medicamentoso, descontroladas e incapacitantes, as quais ocorram em uma região cerebral que não incorra em risco de causar disfunções neurológicas ou cognitivas.^{3,21,22}

A dieta cetogênica clássica é indicada em casos de epilepsia refratária em adultos e crianças, e é caracterizada por conter um alto teor de gordura, baixo teor de carboidratos e teor adequado de proteínas. A adoção da dieta cetogênica é baseada na individualização, respeitando as particularidades de cada paciente. Usualmente é administrada em uma proporção de 3:1 ou 4:1 de gorduras em relação aos carboidratos e proteínas.^{3,21,22}

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Os produtos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos são considerados tratamento complementar para várias doenças neurológicas crônicas quando outras terapias de primeira linha falharam.²³ O sistema canabinoide endógeno inibe a suscetibilidade a convulsões, portanto, não é surpreendente que a *cannabis* exógena tenha algum potencial anticonvulsivante, porém seu mecanismo de ação não foi totalmente elucidado. O principal componente ativo é o canabinoide Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC); dronabinol é um isômero puro do THC, que é o principal isômero da *cannabis*. O canabidiol é outro canabinoide que possui algumas das propriedades do THC, incluindo o possível efeito de prevenir convulsões. No entanto, se os níveis de THC forem elevados ou se for consumido por indivíduos suscetíveis, pode aumentar o risco de convulsões. Assim, o canabidiol (CBD) e outros canabinoides sintéticos, como a canabidivarina, tem potencial terapêutico como medicamento antiepilético sem os efeitos psicoativos ou potencial atividade pró-convulsão da planta inteira de *cannabis*.²³⁻

26

Nos últimos anos, surgiu no mercado um amplo espectro de produtos anunciados como contendo CBD. Os efeitos destes produtos dependem fundamentalmente da pureza, preparação e concentração do CBD e de outros componentes. Contudo, ainda não há consenso e padronização relacionada à sua composição, utilização, eficácia e segurança.^{27,28}

Atualmente, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), existe o registro de um medicamento a base de *cannabis* (Mevatyl®) e a autorização sanitária de 35 produtos de *cannabis* e canabidiol (consulta realizada em 09 de fevereiro de 2024).²⁹ No **Quadro 1** estão apresentados os dados do medicamento e no **Quadro 2** as informações dos produtos identificados.

De acordo com a Anvisa, estes produtos devem ser derivados da *Cannabis sativa*, predominando o canabidiol (CBD, fitocanabinoide de nome químico 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletênil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenodiol, número CAS 13956-29-1 e fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂) e até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC, fitocanabinoide de nome químico (6AR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahydro-6Hbenzo[c]chromen-1-ol, CAS 1972-08-3 e fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂).²⁹ Ressalta-se que a indicação de bula do Mevatyl® inclui o tratamento dos sintomas de adultos que apresentam espasmos moderados a graves associados à esclerose múltipla. Não há indicação em bula do Mevatyl® para epilepsia refratária.

Quadro 1. Medicamentos à base de *cannabis* com registro na Anvisa.

#	Nome do medicamento	Número do registro	Data do registro e do vencimento	Detentor do registro	Apresentação
1	Mevaty [®]	1697700030014	Registro: 16/01/2017 Vencimento: 01/2027	BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTIC A LTDA	THC 27 mg/mL + CBD 25 mg/mL), solução oral (spray).

Legenda: AMB, âmbar; BUC, bucal; CT, cartucho; FR, frasco; LTDA, Sociedade Empresarial Limitada; MG/ML, miligramas por mililitro; ML, mililitro; SOL, solução; SPR, spray; VD, vidro; THC, Tetrahydrocannabinol.

Quadro 2. Produtos de *cannabis* com autorização sanitária vigente na Anvisa.

#	Nome do produto	Número da Autorização Sanitária	Data da Autorização Sanitária e do vencimento	Detentor do registro	Apresentação
1	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> CANNABR	148490001	Autorização: 21/11/2022 Vencimento: 11/2027	CANNABR distribuidora de medicamentos Ltda	10 mg/ mL SOL GOT CT FR VD OPC X 30 mL + CGT
2	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Cannten 200 mg/mL	179280001	Autorização: 13/04/2023 Vencimento: 04/2028	CANNATEN LTDA	200 mg/mL SOL OR CT FR GOT VD AMB X 10 mL
3	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Greencare 160,32 mg/mL	145000003	Autorização: 09/05/2022 Vencimento: 05/2027	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTO S E COSMETICOS LTDA	160,32 mg/mL SOL GOT OR CT FR VD AMB X 10 mL + CGT
4	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Greencare 79,14 mg/mL	145000001	Autorização: 07/01/2022 Vencimento: 01/2027	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTO S E COSMETICOS LTDA	79,1 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
5	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL	178170926	Autorização: 12/05/2022 Vencimento: 05/2027	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTO S S.A.	160,32 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 10 mL + CGT

6	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Promediol	143130001	Autorização: 04/11/2021 Vencimento: 11/2026	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 10 mL 200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 30 mL
7	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Zion Medpharma 200 mg/mL	142730001	Autorização: 04/11/2021 Vencimento: 11/2026	ZION MEDPHARMA IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO, COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 10 mL 200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 30 mL
8	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Ease Labs 79,14 mg/mL	105290018	Autorização: 18/01/2022 Vencimento: 01/2027	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTIC O LTDA	79,14 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
9	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> HERBARIUM 43 mg/mL	118600104	Autorização: 12/12/2022 Vencimento: 12/2027	HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA	43 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 30 mL
10	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. AURA PHARMA	169490002	Autorização: 05/12/2022 Vencimento: 12/2027	AURA PHARMA LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 10mL
11	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL	178170927	Autorização: 12/05/2022 Vencimento: 05/2027	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTO S S.A.	79,14 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
12	Canabidiol Active Pharmaceutica 20 mg/mL	145590001	Autorização: 25/04/2022 Vencimento: 04/2027	ACTIVE PHARMACEUTI CA LTDA ME	20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
13	Canabidiol Aura Pharma	169490001	Autorização: 21/02/2022 Vencimento: 02/2027	AURA PHARMA LTDA	50 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 10 mL + SER DOS
14	Canabidiol Belcher	178310001	Autorização: 21/02/2022 Vencimento: 02/2027	BELCHER FARMACEUTIC A DO BRASIL LTDA ME	150 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 10 mL + SER DOS
15	Canabidiol Collect	151890017	Autorização: 18/07/2022 Vencimento: 07/2027	COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA	20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER

16	Canabidiol Ease Labs	105290019	Autorização: 28/11/2022 Vencimento: 11/2027	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTIC O LTDA	100 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + CTG 100 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 10 mL + CTG
17	Canabidiol Eurofarma 100mg/ml	100431485	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 ML + SER DOS 100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 100 mL + SER DOS
18	Canabidiol Eurofarma 200mg/ml	100431486	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	200 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
19	Canabidiol Eurofarma 20mg/ml	100431483	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	20 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
20	Canabidiol Eurofarma 50mg/ml	100431484	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	50 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
21	Canabidiol Farmanguinhos	110630158		FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	200 mg/ml SOL CT FR VD AMB X 30 ML + SER DOS
22	Canabidiol Grencare 23,75 mg/mL	145000002	Autorização: 21/02/2022 Vencimento: 02/2027	GRENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTO S E COSMETICOS LTDA.	23,75 mg/L SOL GOT CT FR VD AMB X 10 mL + CGT
23	Canabidiol Herbarium	118600106	Autorização: 07/08/2023 Vencimento: 08/2028	HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA	200 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS + ADAPT
24	Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75 mg/mL	178170941	Autorização: 07/10/2022 Vencimento: 10/2027	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTO S S.A.	23,75 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 10 mL + CGT
25	Canabidiol Nunature 17,18 mg/mL	159910001	Autorização: 15/04/2021	NUNATURE DISTRIBUICAO DO BRASIL LTDA	17,18 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT

			Vencimento: 04/2026		
26	Canabidiol Nunature 34,36 mg/mL	159910002	Autorização: 15/04/2021 Vencimento: 04/2026	NUNATURE DISTRIBUICAO DO BRASIL LTDA	34,36 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
27	Canabidiol Prati- donaduzzi	125680313	Autorização: 22/04/2020 Vencimento: 04/2025	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	200 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS 20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS 50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS 20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 2 SER DOS 20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 3 SER DOS 50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 2 SER DOS 50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 3 SER DOS
28	Canabidiol Promediol	143130002	Autorização: 06/06/2022 Vencimento: 06/2027	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL
29	Canabidiol Verdemed	165990005	Autorização: 26/07/2023 Vencimento: 07/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	50 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
30	Canabidiol Verdemed 100 mg/mL	165990003	Autorização: 10/07/2023 Vencimento: 07/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 100 mL + SER DOS 100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
31	Canabidiol Verdemed 20 mg/mL	165990006	Autorização: 01/08/2023	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	20 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS

			Vencimento: 08/2028		
32	Canabidiol Verdemed 200 mg/mL	165990004	Autorização: 10/07/2023 Vencimento: 07/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	200 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
33	Canabidiol Verdemed 23,75 mg/mL	165990002	Autorização: 01/12/2021 Vencimento: 12/2026	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	23,75 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 10 mL + SER DOS
34	Canabidiol Verdemed 50 mg/mL	165990001	Autorização: 29/10/2021 Vencimento: 10/2026	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
35	Extrato de <i>cannabis</i> <i>sativa</i> Ease Labs 36,76 mg/mL	105290020	Autorização: 26/12/2023 Vencimento: 12/2028	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTIC O LTDA.	36,76 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 30 ML + CGT

Legenda: ADAPT: adaptador; AMB: Âmbar; CGT: conta-gotas; CT: cartucho; FR: frasco; GOT: gotas; LTDA: Sociedade Empresarial Limitada; mg/mL: miligrama/mililitro; OPC: opaco; SER DOS: Seringa dosadora; SOL: solução; SOL OR: solução oral; VD: vidro.

Disponibilidade no SUS

Atualmente, os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis no SUS. Em 2021, o plenário da Conitec deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos no SUS (Portaria nº 25, nº 103, Seção 1, em 2 de junho de 2021). Para a tomada de decisão considerou-se os seguintes pontos: a) grande variabilidade de apresentação dos produtos de *cannabis*; b) não comprovação de intercambialidade ou equivalência entre os produtos disponíveis e os que foram utilizados nos estudos clínicos; c) incertezas quanto à eficácia e magnitude do efeito dos produtos de *cannabis* para a indicação proposta; d) incertezas quanto à custo-efetividade e impacto orçamentário, com potencial de expansão da utilização para indicações além da população-alvo avaliada; e) relato de representante de pacientes com a condição clínica específica, indicando coerência com os eventos adversos identificados na literatura científica; e f) contribuições à consulta pública com entendimento ao encontro das argumentações apresentadas na recomendação preliminar.²²

Em 2023, a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo regulamentou a lei 17.618 que prevê o fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol, em associação com outras

substâncias canabinoides, incluindo o tetrahidrocanabidiol, nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniadas ao SUS, em caráter de excepcionalidade. Em abril 2024, a indicação é específica para o tratamento de indivíduos com síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e Esclerose Tuberosa.³⁰

Disponibilidade na saúde suplementar

Os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis no sistema de saúde suplementar.

Segurança da tecnologia

Eventos adversos relacionados ao uso de derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos podem depender da dose, frequência, tipo de produto, além de fatores individuais. De acordo com os registros de autorização sanitária vigentes na Anvisa, os eventos adversos mais frequentemente observados durante o tratamento com produtos derivados da *cannabis* são o aumento ou diminuição do apetite, alterações de humor, desorientação, dissociação, amnésia, distúrbio de atenção, fadiga, sonolência, diarreia e vômito. As contraindicações envolvem hipersensibilidade aos análogos da *cannabis* e seus derivados sintéticos, histórico familiar de esquizofrenia, transtorno de personalidade ou outros transtornos psiquiátricos significativos (exceto depressão).

4.2 Tecnologias comparadoras

Atualmente, o manejo da epilepsia refratária no SUS pode ser realizado por meio de tratamento cirúrgico, para casos específicos, e adoção da dieta cetogênica, de acordo com o PCDT publicado em 2018.²² A abordagem cirúrgica pode ser considerada em casos de crises focais não controladas, que ocorrem em regiões cerebrais que incorrem em pouco ou nenhum dano neurológico ou cognitivo quando da sua remoção. A dieta cetogênica é recomendada para pessoas com epilepsia refratária de qualquer faixa etária, e deve ser calculada respeitando a individualidade de cada pessoa com epilepsia.^{21,22}

A Diretriz de Utilização para cobertura de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (Resolução Normativa nº 465/2021) prevê cobertura obrigatória de implante de

eletrodos e/ou gerador para estimulação cerebral profunda em pacientes com epilepsia que apresentem atestado médico para refratariedade ao tratamento medicamentoso, sem indicação de ressecções corticais ou com falha após ressecções prévias, e falha após estimulação do nervo vago. O tratamento cirúrgico possui previsão de cobertura obrigatória em casos de refratariedade ao tratamento medicamentoso estabelecida pela persistência das crises ou de efeitos colaterais após o uso de, no mínimo, três medicamentos antiepilépticos em dose máxima tolerada por no mínimo dois anos de epilepsia.³¹

4.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

Os análogos da *cannabis* e seus derivados sintéticos têm sido investigados para analisar seus efeitos anticonvulsivantes em pessoas com epilepsia resistentes ao tratamento medicamentoso. A adesão ao tratamento parece ser melhor do que com a dieta cetogênica, que frequentemente é abandonada pelos pacientes em longo prazo. Esse tratamento é uma alternativa menos invasiva quando comparada ao tratamento cirúrgico. Contudo, eventos adversos são descritos na literatura e na bula dos produtos derivados da *cannabis*, para diferentes faixas etárias e tipos de epilepsia, podendo dificultar a decisão quanto à adoção do tratamento.^{21,22}

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos do Mevatyl® estão apresentados no **Quadro 3**, incluindo os preços unitários, os preços das apresentações, o custo do tratamento semanal e o custo do tratamento anual. As informações de preços foram coletadas a partir da lista contendo preços dos medicamentos regulados, publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O Mevatyl® é o único composto de *cannabis* identificado na lista da CMED, a partir da consulta na sua última atualização em fevereiro de 2024.

Para os produtos derivados da *cannabis*, não há listas oficiais para regulamentação dos preços de comercialização.

Quadro 3. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.

Medicamento	Dosagem unitária	Preço unitário (R\$)	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento semanal (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Mevaty® (BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA)	27 mg/mL + 25 mg/mL (10 mL, 90 pulverizações por frasco/ 12 pulverizações ao dia)	R\$428,85 ^{PF}	R\$ 3001,98 ^{PF}	R\$ 3001,98 ^{PF}	R\$156.102,96 ^{PF}

mg/mL, miligramas por mililitro; PF, preço de fábrica, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%, publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

5. MÉTODOS

Para compor este PTC, foi desenvolvida uma revisão sistemática seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions³⁵, e as recomendações de relato de acordo com o roteiro Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)³⁶. O protocolo foi submetido prospectivamente na base de dados PROSPERO (CRD42024508610, disponível em https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=508610).

5.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento de pessoas com epilepsia refratária?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” (desfechos) e “study design” (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 4**:

Quadro 4. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas de qualquer idade diagnosticadas com epilepsia refratária.
I (intervenção)	Derivados de <i>cannabis</i> ou seus análogos sintéticos.
C (comparador(es))	Placebo, tratamento padrão, ou qualquer tratamento ativo.

O (desfechos – outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Desfechos primários: <ol style="list-style-type: none"> 1. Frequência de crises convulsivas 2. Gravidade das crises convulsivas 3. Eventos adversos graves • Desfechos secundários: <ol style="list-style-type: none"> 1. Qualquer evento adverso 2. Qualidade de vida 3. Função cognitiva 4. Saúde mental, incluindo avaliação da ansiedade e depressão
S (tipo de estudo – study design)	<p>Ensaio clínico randomizado (ECR). Na ausência de ECR que contemplassem o PICOS deste PTC, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudo, nesta sequência: ensaios clínicos <i>quasi</i>-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).</p>

ECR: ensaio clínico randomizado; PTC: parecer técnico científico

5.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas de qualquer idade diagnosticadas com epilepsia refratária.
- **Intervenção:** derivados de *cannabis* ou seus análogos sintéticos.
- **Comparador(es):** placebo, nenhum tratamento ou tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pela saúde suplementar.
- **Tipo de estudo incluídos:** ECR que contemplassem o PICOS deste PTC. Para ensaios clínicos do tipo crossover, apenas a primeira fase foi considerada. Na ausência de ECR que contemplassem o PICOS deste PTC, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudo, nesta sequência: ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários:

1. Frequência de crises convulsivas: avaliada pela frequência de participantes que apresentam redução de pelo menos 50% de crises convulsivas.

2. Gravidade das crises convulsivas, avaliada por escalas validadas, por exemplo, a Chalfont Seizure Severity Scale.³²
3. Frequência de eventos adversos graves, avaliada pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave.

Desfechos secundários:

1. Frequência de qualquer evento adverso. avaliada pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso. Qualidade de vida, avaliada por qualquer escala validada, geral ou específica, por exemplo, o 31-item Quality of Life in Epilepsy Inventory.³³
2. Função cognitiva, avaliada por qualquer ferramenta válida.
3. Saúde mental, incluindo ansiedade e depressão, avaliada por qualquer ferramenta válida.

5.4 Busca por estudos

As buscas foram realizadas no dia 1º de fevereiro de 2024 nas seguintes bases de dados.

- Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of Trials, CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier).
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]).
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foram consideradas as bases de dados de registros de protocolos Clinicaltrials.gov e WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform). Foi realizada busca na base de literatura cinzenta Data Archiving and Networked Services (DANS) e busca manual nas listas de referências relevantes e dos estudos incluídos. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes utilizando a plataforma Rayyan QCRI.³⁴ As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. A primeira

etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos das referências obtidas por meio das estratégias de busca. Na segunda etapa, foi realizada a leitura de texto completo das referências pré-selecionadas na primeira etapa, para confirmar a elegibilidade. Os estudos excluídos após a segunda etapa e as razões para a exclusão foram apresentados.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores de modo independente e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Foi utilizada uma planilha de extração de dados padronizada, no software Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- a) Participantes: número de participantes (n), idade média, tipo de epilepsia.
- b) Intervenção/comparador: nome, dose, via de administração, método de aplicação e número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
- c) Desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p para cada desfecho).

5.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos neste PTC foi realizada utilizando a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (RoB versão 1).³⁷ Esta etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as divergências foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa a, como por exemplo número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, tipo de intervenção e tempo de duração. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para este PTC.

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o software Review Manager (RevMan 5.4) foram realizadas com os dados dos estudos clínicos e metodologicamente homogêneos. Para dados dicotômicos foi utilizado risco relativo (RR) como medida de estimativa de tamanho do

efeito e, para dados contínuos, a diferença de média (DM, ambos com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).³⁵

A presença de heterogeneidade foi avaliada por meio da inspeção das metanálises, bem como pela avaliação do teste Chi^2 (no qual $p > 0,10$ foi considerado como indicativo de heterogeneidade estatística). Para avaliar a magnitude da heterogeneidade, foi utilizado o valor do I^2 ($I^2 > 50\%$ indicando heterogeneidade significativa).³⁵

5.9. Análises adicionais

Foram planejadas as seguintes análises de subgrupo para os desfechos primários mediante disponibilidade de dados:

- tipo de síndrome epiléptica, por exemplo, síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut, considerando possíveis fontes de heterogeneidade relacionadas às diferenças clínicas (idade de início dos sintomas, gravidade das crises etc.). Contudo, considerando os desfechos analisados neste PTC, espera-se que a resposta ao tratamento seja semelhante, com possível variabilidade na magnitude do efeito.
- diferentes definições de epilepsia refratária, por exemplo, crises convulsivas não controladas pelo tratamento prévio com o uso de menos ou mais de quatro antiepiléticos. Espera-se direção semelhante do efeito do tratamento entre os subgrupos, porém com possível variabilidade na magnitude desse efeito considerando os diferentes aspectos do tratamento prévio realizado, como o tempo de duração e o número de medicamentos utilizados.
- gravidade da epilepsia, por exemplo, crises com ou sem comprometimento da consciência, da percepção ou disfunção motora. Espera-se direção semelhante do efeito do tratamento, porém com possível variabilidade na magnitude do efeito relacionada à gravidade das crises.

Análises de sensibilidade foram planejadas para os desfechos primários, excluindo-se das análises estudos com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés⁴⁰.

5.10 Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a abordagem GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)³⁸ para avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos deste PTC. A

avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Findings Table*), disponível por meio da ferramenta GRADEpro.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 3.562 referências. Após a eliminação de 304 duplicatas, 3.258 referências foram analisadas por títulos e resumos e 31 foram selecionadas para avaliação em texto completo. Após análise, três estudos, publicados em quatro referências, foram eliminados³⁹⁻⁴², e seis foram classificadas como 'estudos em andamento'. Ao final, sete estudos (publicados em 20 referências)⁴²⁻⁶¹ foram incluídos neste PTC. As listas dos estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão detalhadas no **Anexo II**. Os estudos em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo III**. A **Figura 1** representa o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

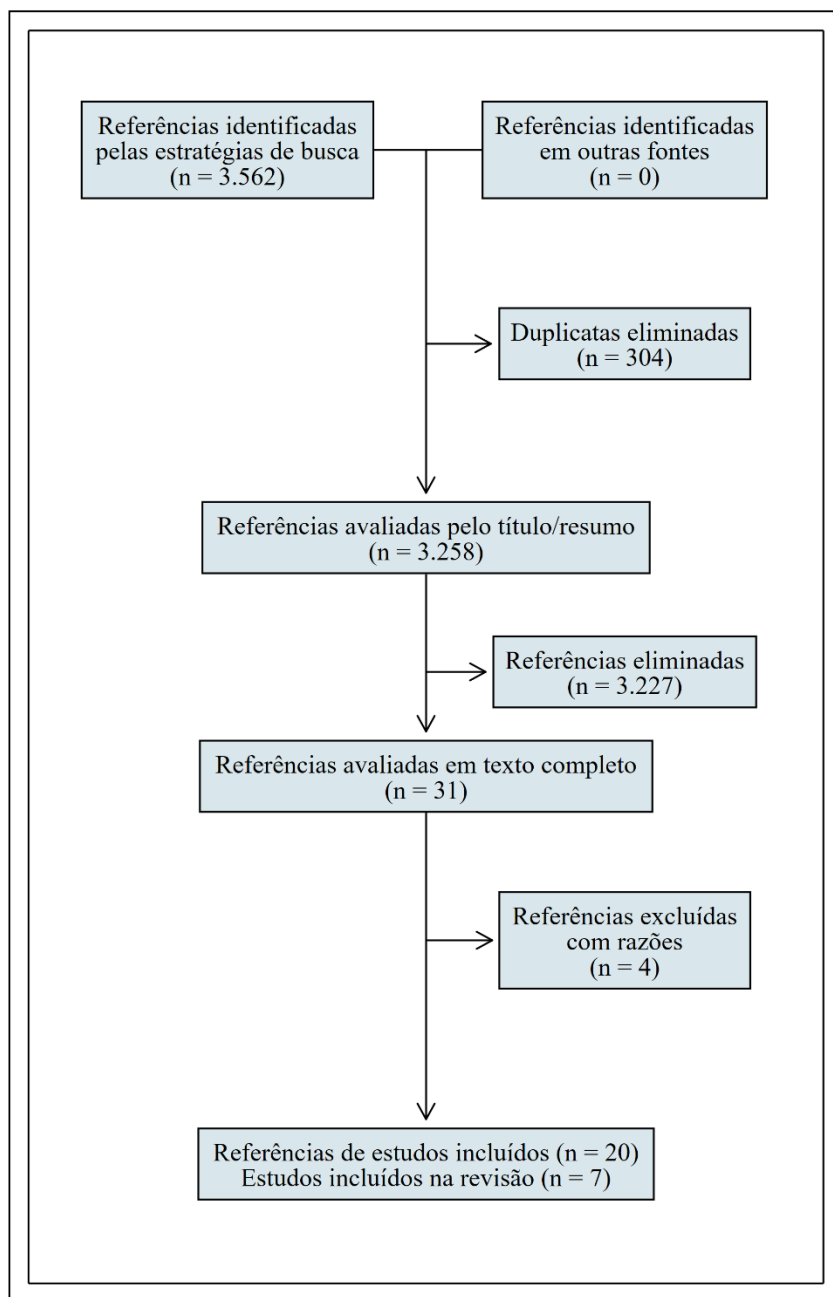


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.

6.2 Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos estão apresentadas no **Quadro 5**. Foram incluídos sete ECR com desenho paralelo⁴³⁻⁶², publicados entre 2017 e 2023. Os estudos avaliaram as seguintes populações: crianças e adolescentes com síndrome de Dravet^{43,45}, crianças, adolescentes e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut^{49,51}, e adultos com epilepsia focal^{60,61,62}.

A definição de epilepsia refratária foi relatada na maioria dos ECR como: resistência após o uso de um a quatro antiepiléticos prévios, e ocorrência de uma crise por semana, no último mês. Dois ECR^{49,51} relataram média de seis antiepiléticos prévios sem resposta ao tratamento, sendo que ambos avaliaram participantes com diagnóstico Síndrome de Lennox-Gastaut. Os compostos derivados de *cannabis* analisados nos estudos foram o canabidiol (CBD) (oral e gel transdérmico) e a canabidivarina oral, durante 8 a 14 semanas de tratamento.

Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo (Autor, ano)	Brodie 2021 ⁶¹	Devinski 2017 ⁴³	Devinsky 2018 ⁴⁹	Ebadi 2023 ⁶²	Miller 2020 ⁴⁵	O'brien 2022 ⁶⁰	Thiele 2018 ⁵¹
Delineamento do estudo / Registro do protocolo	ECR paralelo NCT02365610	ECR paralelo NCT02091375	ECR paralelo NCT02224560	ECR paralelo IRCT20210608051515N1	ECR paralelo NCT02224703	ECR paralelo ACTRN12616000510448	ECR paralelo NCT02224690
Local / período	República Tcheca, Hungria, Itália, Polônia, Espanha e Reino Unido Março de 2016 a setembro de 2017	EUA e Europa Período não relatado	EUA, Espanha, Reino Unido e França) Junho a dezembro de 2015	Irã Período não relatado	EUA, Espanha, Polônia, Holanda, Austrália e Israel 2015 a 2018	Austrália e Nova Zelândia Junho de 2016 a fevereiro de 2017	EUA, Holanda e Polônia Abril a outubro de 2015
Participantes	Adultos (18 a 65 anos); epilepsia focal; refratária a ≥ 2 antiepiléticos; ≥ 1 crise por semana, em 28 dias (n= 162)	Crianças e adolescentes (2 e 18 anos); síndrome de Dravet; refratária ≥ 1 antiepiléticos; > 4 crises em 28 dias (n = 120)	Crianças, adolescentes e adultos (2 e 55 anos); síndrome de Lennox-Gastaut; 1 a 4 antiepiléticos; > 2 crises por semana (n = 225)	Adultos (≥ 18 anos); epilepsia focal; ≥ 2 antiepiléticos; ≥ 1 crise mensal (n= 27)	Crianças e adolescentes (2 e 18 anos); síndrome de Dravet; ≥ 1 antiepiléticos; ≥ 4 crises em 28 dias (n= 199)	Adultos (18 e 70 anos); epilepsia focal; ≤ 3 antiepiléticos; ≥ 3 crises por mês (n= 188)	Crianças, adolescentes e adultos (2 e 55 anos); síndrome de Lennox-Gastaut; ≥ 2 antiepiléticos, ≥ 2 crises por semana, em 28 dias (n= 171)

Tecnologia	<p>Canabidivarina solução oral</p> <p>Dose: 400-800 mg/2x dia (n= 81)</p> <p>Período de tratamento: 8 semanas (2 semanas aumento de dose, 6 semanas de manutenção)</p>	<p>CBD solução oral 100 mg/mL</p> <p>Dose: 20 mg/Kg/dia (n = 61)</p> <p>Período de tratamento: 14 semanas (2 semanas de aumento da dose e 12 de manutenção)</p>	<p>CBD solução oral</p> <p>Dose: 10 mg/Kg/dia (n = 73)</p> <p>Dose: 20 mg/Kg/dia (n = 76)</p> <p>Período de tratamento: 14 semanas (2 semanas de aumento da dose e 12 de manutenção)</p>	<p>CBD solução oral (n= 12)</p> <p>Dose: 210 mg/dia</p> <p>Participantes</p> <p>70 mg/dia na primeira semana, 140 mg/dia na segunda semana, e 210/dia mg na terceira semana. A posologia após a 3ª semana não está clara (é relatado apenas um incentivo ao aumento gradual da dosagem).</p> <p>Período de tratamento: 8 semanas (3 semanas de aumento da dose e 5 de manutenção)</p>	<p>CBD solução oral 100 mg/mL</p> <p>Dose: 10 mg/Kg/dia (n = 67)</p> <p>Dose: 20 mg/Kg/dia (n = 67)</p> <p>Período de tratamento: 14 semanas (2 semanas de aumento da dose e 12 de manutenção)</p>	<p>CBD gel transdérmico 195 mg/mL</p> <p>Dose: 2,6 mg/Kg/dia (n = 63)</p> <p>CBD gel transdérmico 390 mg/mL</p> <p>Dose: 5,3 mg/Kg/dia (n = 62)</p> <p>Período de tratamento: 12 semanas</p>	<p>CBD solução oral 100 mg/mL</p> <p>Dose: 20 mg/Kg/dia (n = 86)</p> <p>Período de tratamento: 14 semanas (2 semanas de aumento da dose e 12 de manutenção)</p>
Comparador	Placebo (n= 81)	Placebo (n = 59)	Placebo (n= 76)	Placebo (n= 15)	Placebo (n= 65)	Placebo (n= 63)	Placebo (n= 85)

Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Primário	Primário	Primário	Primário	Primário	Primário	Primário
	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de crises convulsivas (% mudança do <i>baseline</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de crises convulsivas (% mudança do <i>baseline</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de crises convulsivas (% mudança do <i>baseline</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de crises convulsivas (% mudança do <i>baseline</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de crises convulsivas (% mudança do <i>baseline</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de crises convulsivas (% mudança do <i>baseline</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência logarítmica de crises convulsivas em 28 dias
	Secundários	Secundários	Secundários	Secundários	Secundários	Secundários	Secundários
	<ul style="list-style-type: none"> - Respondentes ao tratamento - Redução na frequência de crises entre 0% e 25%, 25% e 50%, 50% e 75%, e 75% e 100% - Mudança na frequência de crises por subtipo - Mudança no escore composto de crises - Número de dias sem crises - Mudança no uso de medicamento de resgate 	<ul style="list-style-type: none"> - Mudança percebida pelo cuidador (CGIC) - Redução na frequência de crises de pelo menos 25%, 50%, 75% e 100% - Redução na frequência total de crises - Redução de subtipos de convulsões - CGICSD - Distúrbio do sono (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>) - Qualidade de vida (QoLIE-31P) 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução na frequência de crises de pelo menos 50% - Alteração % <i>baseline</i> na frequência de todos os tipos de convulsões - Mudança percebida pelo cuidador (CGIC) - Redução na frequência de crises de pelo menos 25%, 75% e 100% - Piora ou melhora na frequência de crises convulsivas 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência de dias sem convulsão - Eventos adversos - Qualidade de vida (QoLCE) - Gravidade das crises - Adesão ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Piora ou melhora na frequência de crises - Redução na frequência de crises de pelo menos 25%, 50%, 75% e 100% - Frequência de crises não convulsivas - Frequência de crises por subtipo de convulsões - Mudança percebida pelo cuidador (CGIC) - Distúrbio do sono e 	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência logarítmica mensal (28 dias) de crises convulsivas (mudança do <i>baseline</i>) - Taxa de resposta baseada na mudança logarítmica do <i>baseline</i> - Frequência de participantes livres de convulsões durante o período de tratamento - Farmacocinética - Segurança 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução na frequência de crises com queda súbita - Redução na frequência geral de crises - Mudança percebida pelo cuidador (CGIC) - Redução na frequência de crises convulsivas pelo menos 25%, 50%, 75% e 100% - Frequência de crises convulsivas, não convulsivas e por subtipos - Duração das crises convulsivas

	<ul style="list-style-type: none"> - Mudança percebida pelo médico (PGIC) e pelo paciente (SGIC) - Eventos adversos - Parâmetros laboratoriais - Comportamento suicida (C-SSRS) - Abandono do uso da <i>cannabis</i> - Função cognitiva: <i>Trail Making Test (Halstead-Reitan), Lafayette Grooved Pegboard, and Symbol Digit Modalities Test</i> <p>Momento de avaliação: após 8 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos <p>Avaliação ao final do tratamento (14 semanas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Redução % <i>baseline</i> frequências de convulsões sem queda - Frequência de crises não convulsivas - Redução de subtipos de convulsões - Distúrbio do sono (escala 0 a 10 e <i>Epworth Sleepiness Scale</i>) - Qualidade de vida (QoLCE) <p>Momento de avaliação: 14 semanas (todo os desfechos). Eventos adversos avaliados após 4 semanas de seguimento</p>		<p><i>Epworth Sleepiness Scale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualidade de vida (QoLCE) - Alteração na <i>Vineland Adaptive Behavior Scales II score</i> - Eventos adversos - Parâmetros laboratoriais <p>Avaliação ao final do tratamento (14 semanas) Eventos adversos avaliados após 4 semanas de seguimento</p>	<p>Avaliação ao final do tratamento (12 semanas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Distúrbio do sono e sonolência diurna - Qualidade de vida (QoLCE) - Comportamento adaptativos - Hospitalizações pela epilepsia - Função cognitiva - Eventos adversos - Ideação suicida (C-SSRS) - <i>Status epilepticus</i> <p>Avaliação ao final do tratamento (14 semanas)</p>
Fontes de financiamento	GW Research Ltd.	GW Pharmaceuticals	GW Pharmaceuticals	Deputy of Research and	GW Research, Ltd.	Zynerba Pharmaceuticals, Inc	GW Pharmaceuticals

				Technology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran			Greenwich Biosciences
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------

CBD: Canabidiol; CGIC: Caregiver Global Impression of Change; CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG: eletrocardiograma; ECR: ensaio clínico randomizado; EUA: estados Unidos da América; kg: quilogramas; mg: miligrama; ml: mililitro; n: número de participantes; SGIC: Subject Global Impression of Change; PGIC: Physician Global Impression of Change; QoLI-31-P: Quality of Life in Epilepsy; QoLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy.

6.3 Risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos utilizou-se a primeira versão da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane³⁶. A **Figura 2** apresenta os julgamentos do risco de viés, por desfecho, para cada domínio. A descrição detalhada dos julgamentos para cada domínio e por desfechos está apresentada no **Anexo IV**.

A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés para os domínios avaliados. Um ECR⁴⁵ apresentou alto risco de viés relacionado ao mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos. O viés de atrito foi classificado como de alto risco devido a perdas de seguimento em três ECR^{45,51,61}.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Frequência de crises convulsivas	Blinding of participants and personnel (performance bias): Gravidade das convulsões	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of participants and personnel (performance bias): Função cognitiva	Blinding of participants and personnel (performance bias): Saúde mental	Blinding of outcome assessment (detection bias): Frequência de crises convulsivas	Blinding of outcome assessment (detection bias): Gravidade das convulsões	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Função cognitiva	Blinding of outcome assessment (detection bias): Saúde mental	Incomplete outcome data (attrition bias): Frequência de crises convulsivas	Incomplete outcome data (attrition bias): Gravidade das convulsões	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Função cognitiva	Incomplete outcome data (attrition bias): Saúde mental	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Brodie 2021	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Devinski 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Devinsky 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ebadi 2023	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	+
Miller 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
O'brien 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Thiele 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos, por desfecho.

6.4 Síntese dos resultados

Os resultados dos ECR incluídos estão apresentados abaixo de forma narrativa e sumarizados no **Quadro 6** de acordo com os desfechos analisados neste PTC, e considerando as doses e formas de administração da intervenção avaliados pelos estudos incluídos. Todos os ECR utilizaram o placebo como comparador.

1. Frequência de participantes com redução $\geq 50\%$ das crises convulsivas mensais

- *CBD 20mg/kg/dia (via oral) versus placebo*: os resultados da metanálise (**Figura 3**) mostraram que o CBD, quando comparado ao placebo, provavelmente aumentou a frequência de indivíduos (2 a 55 anos) com epilepsia refratária que alcançaram redução de pelo menos 50% das crises convulsivas mensais, após 14 semanas de tratamento (127/290 *versus* 64/285; Risco Relativo [RR] 1,92 (Intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,49 a 2,46), n= 575, 4 ECR^{43,45,49,51}; certeza moderada da evidência).

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo ($p = 0,41$), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (59/128 *versus* 33/124; RR 1,73; IC95% 1,49 a 2,46, n= 252, 2 ECR^{43,45} ou Lennox-Gastaut (68/162 *versus* 31/161; RR 2,14; IC95% 1,49 a 3,08, n= 323, 2 ECR^{49,51}), bem como com relação à definição de epilepsia refratária considerando o uso prévio de menos ^{43,45} ou mais de quatro ^{49,51} antiepiléticos.

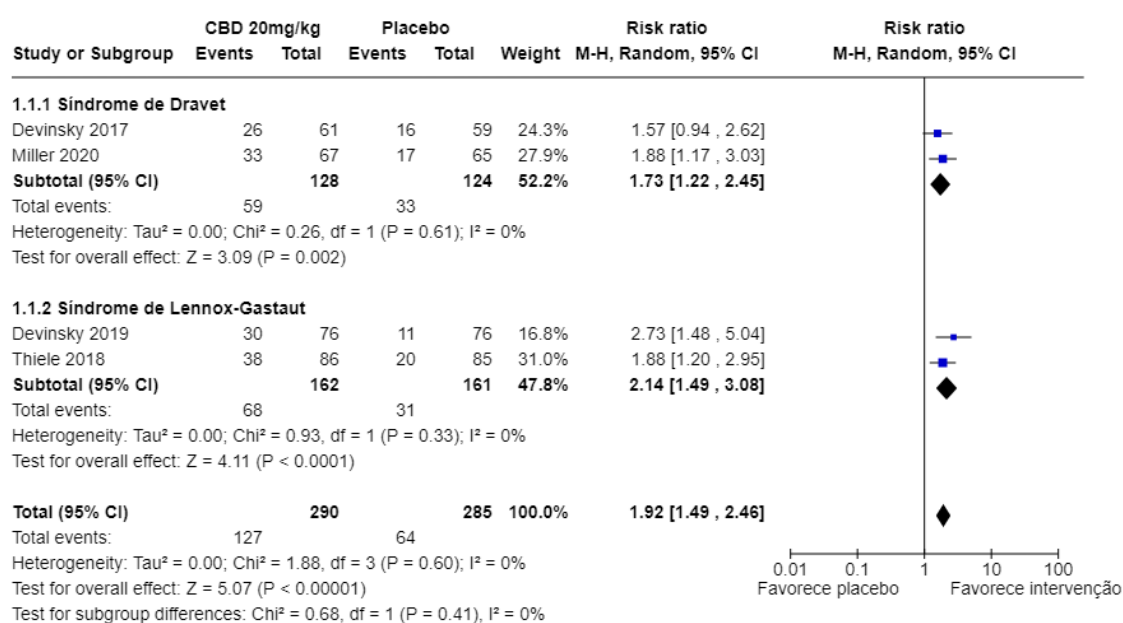


Figura 3. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Frequência de participantes com redução de $\geq 50\%$ de crises convulsivas mensais”.

- *CBD 10mg/kg/dia (via oral) versus placebo:* os resultados da metanálise (**Figura 4**) mostraram que o CBD, quando comparado ao placebo, provavelmente aumenta a frequência de participantes com epilepsia refratária que alcançaram redução de pelo menos 50% das crises convulsivas mensais, após 14 semanas de tratamento (55/139 *versus* 28/141; RR 1,94; IC95% 1,32 a 2,86, n= 280, 2 ECR^{45,49}; certeza moderada da evidência).

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo ($p = 0,35$), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (29/66 *versus* 17/65; RR 1,68; IC95% 1,03 a 2,75; n= 131; 1 ECR⁴⁵) ou Lennox-Gastaut (26/73 *versus* 11/76; RR 2,46; IC95% 1,31 a 4,61; n= 146; 1 ECR⁴⁹), bem como com relação à definição de epilepsia refratária considerando o uso prévio de menos⁴⁵ ou mais de quatro⁴⁹ antiepiléticos.

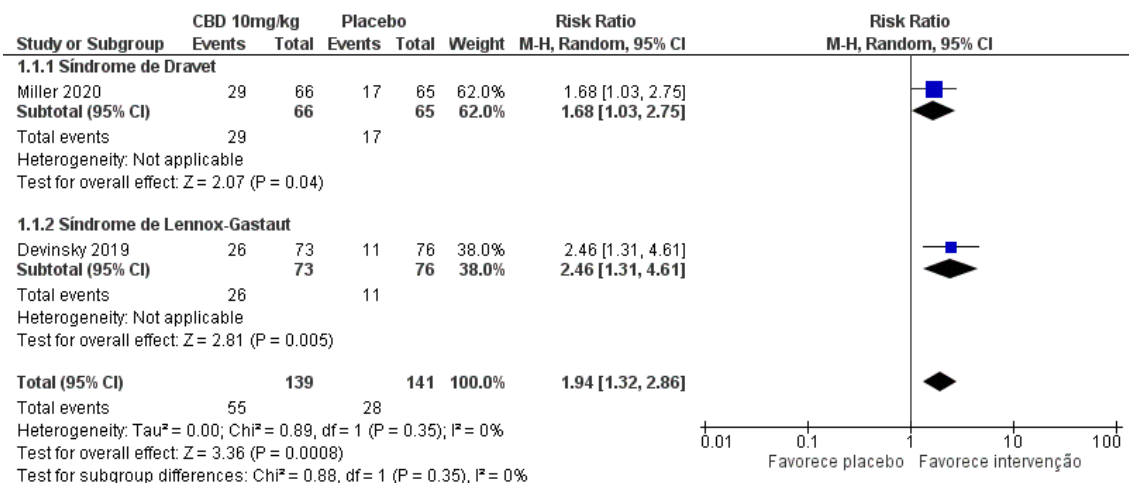


Figura 4. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Frequência de participantes com redução de $\geq 50\%$ de crises convulsivas mensais”.

2. Gravidade das crises convulsivas

- *CBD 210 mg/kg/dia (via oral) versus placebo:* há incertezas quanto aos efeitos do CBD na redução da gravidade das crises convulsivas, mensurada pela escala CSSS (Chalfont

Seizure Severity Scale), após 8 semanas de tratamento (DM -6,29; IC95% -20,57 a 7,99; 1 ECR⁶², n= 27, certeza da evidência muito baixa).

- *Canabidivarina 400-800 mg/2x dia versus placebo*: conforme relatado no estudo⁶¹, não houve diferença entre os grupos na redução da gravidade das crises, avaliada por uma escala de classificação (graus 1 a 3, onde 1 representa crises menos graves e 3 mais graves). Contudo, dados numéricos não foram fornecidos para análise das estimativas de efeito.

3. Eventos adversos graves:

- *CBD oral 20 mg/kg/dia (via oral) versus placebo*: os resultados da metanálise mostraram que o CBD, quando comparado ao placebo, provavelmente aumentou a incidência de eventos adversos graves, após 14 semanas de tratamento (60/298 *versus* 24/285; RR 2,30; IC95% 1,36 a 3,89, n= 583, 4 ECR^{43,45,49,51}; certeza moderada da evidência) (**Figura 5**). Os eventos adversos graves mais frequentemente relatados foram níveis elevados de enzimas hepáticas (alanina e aspartato aminotransferase).

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo ($p = 0,53$), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (27/130 *versus* 13/124; RR 1,90; IC95% 1,03 a 3,50, n= 254, 2 ECR^{43,45}) ou Lennox-Gastaut (33/168 *versus* 11/161; RR 2,81; IC95% 0,99 a 7,96, n= 329, 2 ECR^{49,51}), bem como com relação à definição de epilepsia refratária considerando o uso prévio de menos^{43,45} ou mais de quatro^{49,51} antiepiléticos.

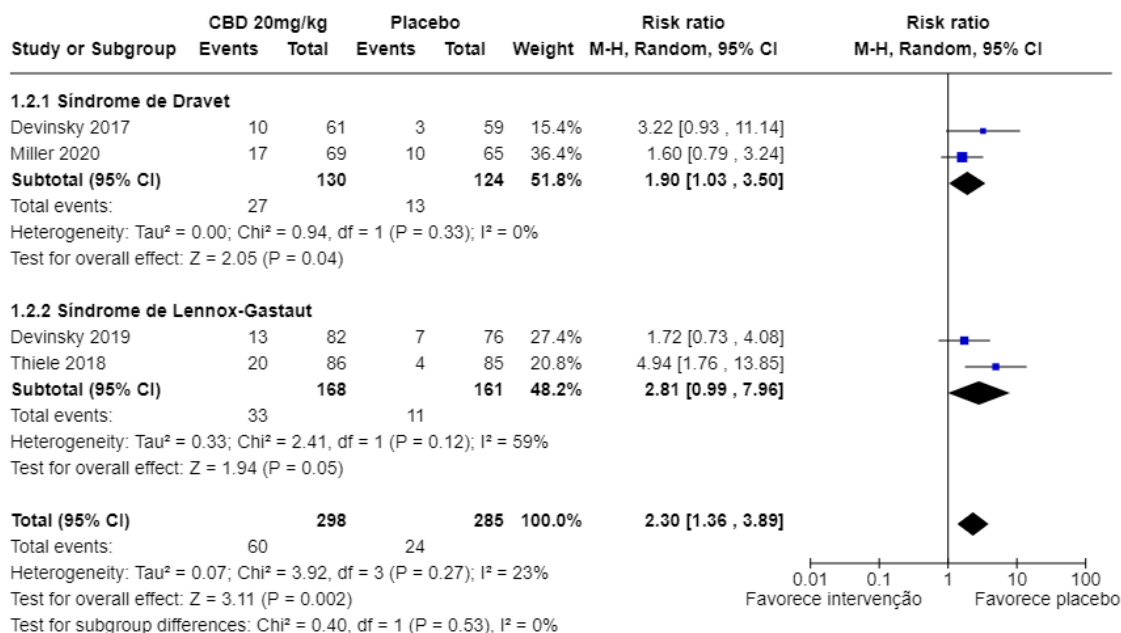


Figura 5. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Eventos adversos graves”.

- *CBD oral 10mg/kg/dia versus placebo*: os resultados da metanálise mostraram que o CBD, quando comparado ao placebo, pode aumentar a incidência de eventos adversos graves em indivíduos com epilepsia refratária, após 14 semanas de tratamento (26/131 *versus* 17/141; RR 1,62; IC95% 0,92 a 2,84, n= 272, 2 ECR^{45,49}; baixa certeza da evidência) (**Figura 6**).

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo ($p = 0,42$), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (13/64 *versus* 10/65; RR 1,32; IC95% 0,62 a 2,79, n= 129, 1 ECR⁴⁵) ou Lennox-Gastaut (13/67 *versus* 7/76; RR 2,11; IC95% 0,89 a 4,97, n= 143, 1 ECR⁴⁹), bem como com relação à definição de epilepsia refratária considerando o uso prévio de menos⁴⁵ ou mais de quatro⁴⁹ antiepiléticos.

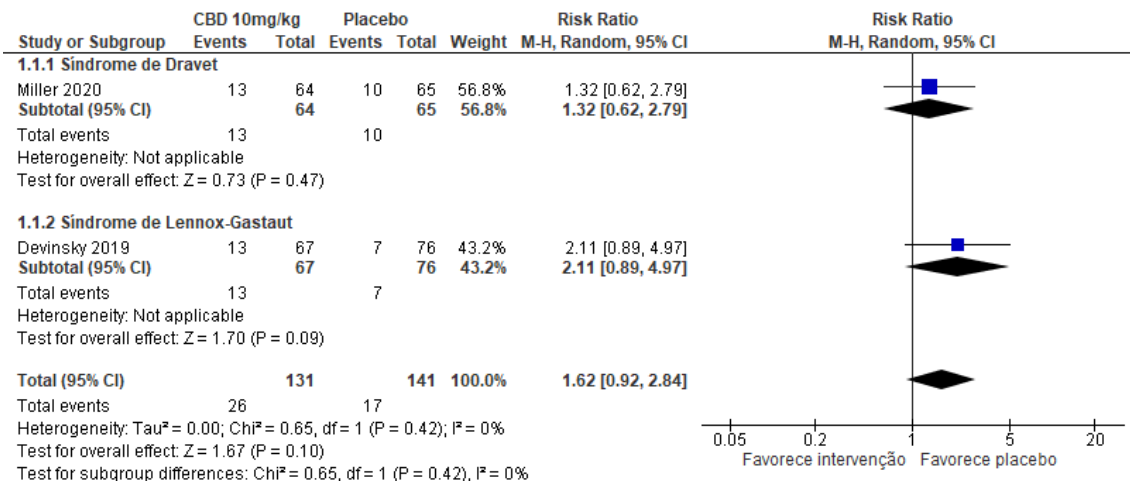


Figura 6. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Eventos adversos graves”.

o *CBD 210 mg/dia versus placebo:*

Ebadi et al. (2023)⁶² comparou CBD 210 mg/dia ao placebo para adultos com epilepsia focal por 8 semanas de tratamento. No estudo há relato de que não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de eventos adversos graves ($p > 0,05$, $n = 27$), porém, dados numéricos não foram fornecidos para análise das estimativas de efeito.

o *Gel transdérmico de CBD versus placebo:*

O’Brien et al. (2022)⁶⁰ avaliou o tratamento com gel transdérmico de CBD comparado ao placebo para adultos com epilepsia focal por 12 semanas, em duas doses diferentes comparadas ao placebo. Os resultados mostraram:

- 5,6 mg/kg/dia: pode aumentar a incidência de eventos adversos graves (4/62 *versus* 3/63; RR 1,35; IC 95% 0,32 a 5,81; $n = 125$; 1 ECR; baixa certeza da evidência);
- 2,6 mg/kg/dia: há incertezas sobre o efeito do gel transdérmico de CBD na incidência de eventos adversos graves (1/63 *versus* 3/63; RR 0,33; IC 95% 0,04 a 3,12; $n = 126$; 1 ECR; muito baixa certeza da evidência).

o *Canabidivarina 400-800 mg/2x dia versus placebo:*

Brodie et al. (2021)⁶¹ comparou canabidivarina 400-800 mg/2x dia versus placebo para adultos com epilepsia focal por 8 semanas de tratamento. Os resultados mostraram incertezas quanto aos efeitos da canabidivarina na incidência de eventos adversos graves (3/81 *versus* 1/81; RR 3,00; IC 95% 0,32 a 28,14; $n = 162$; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa).

4. Qualquer evento adverso:

- *CBD oral 20 mg/kg/dia versus placebo*: os resultados da metanálise (**Figura 7**) mostraram que o CBD, quando comparado ao placebo, provavelmente aumentou a incidência de qualquer evento adverso, após 14 semanas de tratamento (270/289 *versus* 216/285; RR 1,19; IC95% 1,04 a 1,36; n= 583; 4 ECR^{43,45,49,51}; certeza moderada da evidência). Sintomas gastrointestinais como diarreia e vômito, sonolência e fadiga foram os principais eventos adversos relatados nos estudos incluídos. Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo (p = 0,30), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (119/130 *versus* 102/124; RR 1,12; IC95% 0,89 a 1,39; n= 252; 2 ECR^{43,45}) ou Lennox-Gastaut (151/168 *versus* 114/161; RR 1,27; IC95% 1,14 a 1,42; n= 329; 2 ECR^{49,51}), bem como com relação à definição de epilepsia refratária considerando o uso prévio de menos^{43,45} ou mais de quatro^{49,51} antiepiléticos.

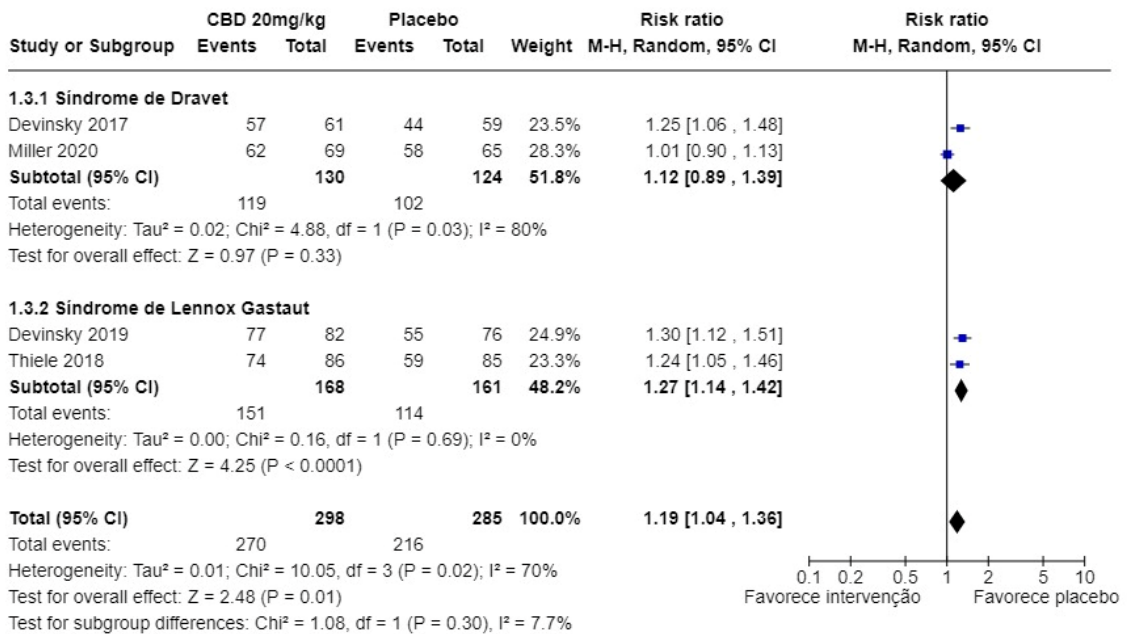


Figura 7. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Qualquer evento adverso”.

- *CBD oral 10mg/kg/dia versus placebo*: os resultados da metanálise (**Figura 8**) mostraram que o CBD, quando comparado ao placebo, pode resultar pouca ou nenhuma diferença

na incidência de qualquer evento adverso em indivíduos com epilepsia refratária, após 14 semanas de tratamento (112/131 *versus* 113/141; RR 1,05; IC95% 0,89 a 1,24, n= 272, 2 ECR^{45,49}; certeza da evidência baixa).

Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo ($p = 0,14$), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (56/64 *versus* 58/65; RR 0,98; IC95% 0,87 a 1,11; n= 129; 1 ECR⁴⁵) ou Lennox-Gastaut (56/67 *versus* 55/76; RR 1,15; IC95% 0,97 a 1,38; n= 143; 1 ECR⁴⁹), bem como com relação à definição de epilepsia refratária considerando o uso prévio de menos⁴⁵ ou mais de quatro⁴⁹ antiepiléticos.

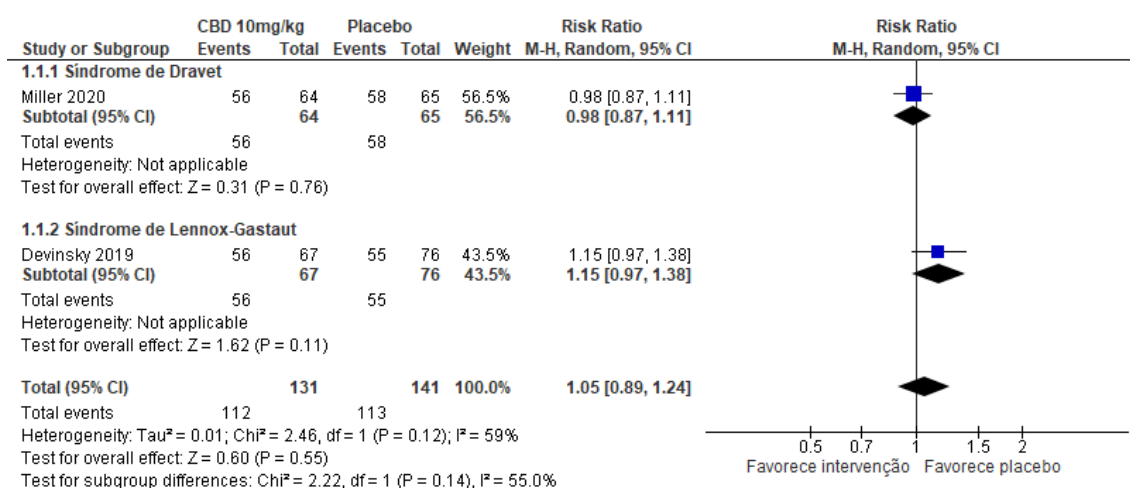


Figura 8. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Eventos adversos”.

- Ebadi et al. (2023)⁶² comparou CBD 210 mg/dia *versus* placebo para adultos com epilepsia focal por 8 semanas de tratamento. O estudo relata que não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de qualquer evento adverso ($p > 0,05$, n = 27), porém, não foram fornecidos dados numéricos para o cálculo das estimativas de efeito.
- O’Brien et al. (2022)⁶⁰ avaliou o tratamento com gel transdérmico de CBD comparado ao placebo para adultos com epilepsia focal por 12 semanas, em duas doses diferentes comparadas ao placebo. Os resultados mostraram que ambas as doses podem aumentar a incidência de qualquer evento adverso:
 - 5,6 mg/Kg/dia: 32/62 *versus* 26/63; RR 1,25; IC 95% 0,85 a 1,83; n = 125; 1 ECR; baixa certeza da evidência.

- 2,6 mg/kg/dia: 31/63 versus 26/63; RR 1,21; IC 95% 0,82 a 1,78; n = 126; 1 ECR; baixa certeza da evidência.
- Brodie et al. (2021)⁶¹ comparou canabidivarina 400-800 mg/2x/dia versus placebo para adultos com epilepsia focal por 8 semanas de tratamento. Os resultados mostraram que a canabidivarina aumenta à incidência de qualquer evento adverso (59/81 versus 39/81; RR 1,51; IC 95% 1,16 a 1,97; n = 162; 1 ECR; alta certeza da evidência).

5. Qualidade de vida

- *CBD oral 20mg/kg/dia versus placebo*: os resultados da metanálise (**Figura 9**) mostraram que o CDB, quando comparado ao placebo, pode apresentar pouca ou nenhuma diferença na melhora da qualidade de vida após 14 semanas de tratamento, avaliada pela mudança da linha de base (*change*) do Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire (DM 0,65; IC 95% -2,62 a 3,93; n = 575, 4 ECR^{43,45,49,51}; baixa certeza da evidência). Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo (p = 0,59), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (DM 1,69; IC 95% -1,50 a 4,88; n = 252, 2 ECR^{43,45}) ou Lennox-Gastaut (DM -0,84; IC 95% -9,46 a 7,78; n = 323, 2 ECR^{49,51}).

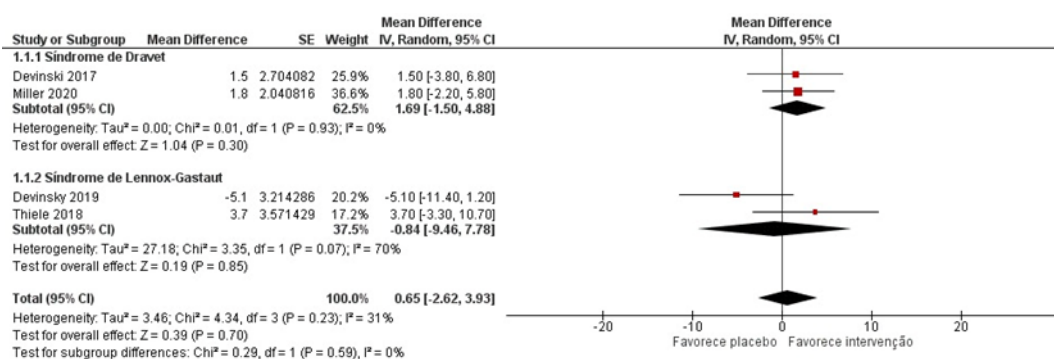


Figura 9. Metanálise comparando CBD 20mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Qualidade de vida (QoLCE, 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida)”.

- *CBD oral 10mg/kg/dia versus placebo*: os resultados da metanálise (**Figura 10**) mostraram que o CDB, quando comparado ao placebo pode apresentar pouca ou nenhuma diferença na melhora da qualidade de vida após 14 semanas de tratamento, avaliada pela mudança da linha de base (*change*) do Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire (DM 3,16; IC 95% -0,17 a 6,48; n = 277, 2 ECR^{45,49};

baixa certeza da evidência). Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de subgrupo ($p = 0,56$), não sendo identificado efeito de subgrupo para as síndromes de Dravet (DM 3,80; IC 95% -0,15 a 7,75; $n = 131$, 1 ECR⁴⁵) ou Lennox-Gastaut (DM 1,60; IC 95% -4,55 a 7,75; $n = 146$, 1 ECR⁴⁹).

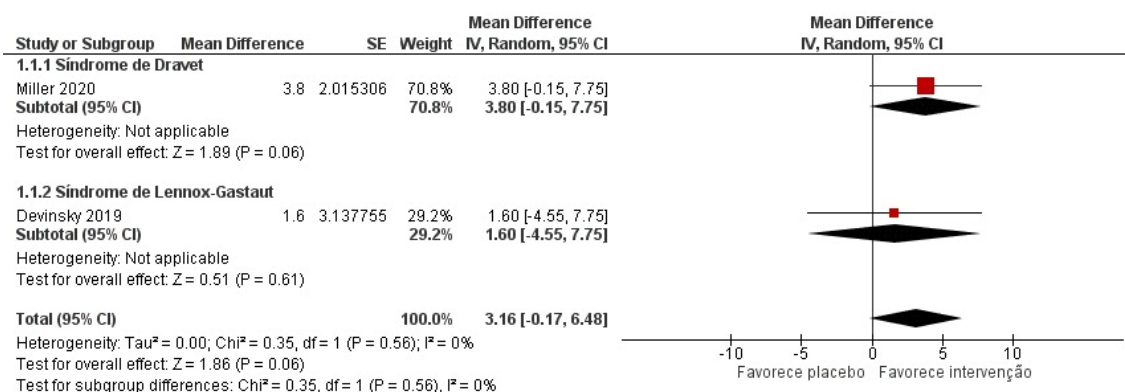


Figura 10. Metanálise comparando CBD 10mg/kg/dia versus placebo para o desfecho “Qualidade de vida (QoLCE, 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida)”.

- CBD 210 mg/dia *versus* placebo para adultos com epilepsia focal por 8 semanas de tratamento. Há incertezas quanto aos efeitos do CBD 210mg quanto à melhora da qualidade de vida avaliada por meio do questionário Quality of Life in Epilepsy-31 (DM -3,32; IC 95% -10,94 a 4,48; $n = 1$ ECR⁶²; certeza da evidência muito baixa).

6. Função cognitiva

- *Canabidivarina 400-800 mg/2x/dia versus placebo*: um estudo⁶¹ relata que não houve diferença entre os grupos na avaliação da função cognitiva por meio dos testes: *Trail Making Test (Halstead-Reitan)*, *Lafayette Grooved Pegboard*, e *Symbol Digit Modalities Test* após 8 semanas de tratamento. Não foram fornecidos dados numéricos para o cálculo das estimativas de efeito

7. Saúde mental

- Dois estudos comparando canabidivarina 400-800 mg/2x/dia⁶¹ e CBD oral 20 mg/kg/dia⁵¹ *versus* placebo avaliaram a saúde mental dos participantes por meio da escala *Columbia Suicide Severity Rating Scale*. Ambos relataram nenhum caso de ideação suicida após 8 a 14 semanas de tratamento.

Quadro 6. Resultados da avaliação dos desfechos.

Comparações	<i>CBD oral 20mg/kg/dia versus placebo</i> ^{43,54,49,51}	<i>CBD oral 10mg/kg/dia versus placebo</i> ^{45,49}	<i>CBD oral 210mg/dia versus placebo</i> ⁶²	<i>CBD gel 5,6/mg/kd/dia versus placebo</i> ⁶⁰	<i>CBD gel 2,6/mg/kd/dia versus placebo</i> ⁶⁰	<i>Canabidivarina oral 400-800mg/2x/dia versus placebo</i> ⁶¹
Participantes	Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut (2 a 55 anos)		Adultos (≥ 18 anos) com epilepsia focal			
Frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas	127/290 <i>versus</i> 64/285 RR 1,92 (IC95% 1,49 a 2,46) n= 575, 4 ECR IC 95% compatível com aumento de 49% a 2,4 vezes na frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas após 14 semanas de tratamento.	55/139 <i>versus</i> 28/141 RR 1,94 (IC95% 1,32 a 2,86) n= 280, 2 ECR IC 95% compatível com aumento de 32% a 2,8 vezes na frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas após 14 semanas de tratamento.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não houve diferença entre os grupos na redução da gravidade das crises. Não forneceu dados numéricos para o cálculo da estimativa de efeito.
	<i>Síndrome de Dravet</i> 59/128 <i>versus</i> 33/124 RR 1,73 (IC95% 1,22 a 2,45) n= 252, 2 ECR IC 95% compatível com aumento de 22% a 2,4 vezes na frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas após 14 semanas de tratamento.	<i>Síndrome de Dravet</i> 29/66 <i>versus</i> 17/65 RR 1,68 (IC95% 1,03 a 2,75) n= 131, 1 ECR IC 95% compatível com aumento de 3% a 2,7 vezes na frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas após 14 semanas de tratamento.				
	<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i>	<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i>				

	<p>68/162 <i>versus</i> 31/161 RR 2,14 (IC95% 1,49 a 3,08) n= 323, 2 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 49% a 3 vezes na frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas após 14 semanas de tratamento.</p>	<p>26/73 <i>versus</i> 11/76 RR 2,46 (IC95% 1,31 a 4,61) n= 149, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 31% a 4,6 vezes na frequência de participantes com redução de ≥50% de crises convulsivas após 14 semanas de tratamento.</p>				
<p>Gravidade das convulsões (CSSS, 1 a 178, maior pontuação mais grave)</p>	Não avaliado	Não avaliado	<p>DM -6,29 (IC95% - 20,57 a 7,99); n= 27, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 20 a aumento de 7,9 pontos no escore de gravidade das convulsões após 8 semanas de tratamento.</p>	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
<p>Eventos adversos graves</p>	<p>60/298 <i>versus</i> 24/285 RR 2,30 (IC95% 1,36 a 3,89) n= 583, 4 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 36% a 3,8 vezes na frequência de participantes com eventos adversos graves</p>	<p>26/131 <i>versus</i> 17/141 RR 1,62 (IC95% 0,92 a 2,84) n= 272, 2 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 8% a aumento de 2,8 vezes na frequência de participantes com eventos</p>	<p>O estudo relata que não houve diferença entre os grupos após 8 semanas de tratamento (p>0,05).</p>	<p>4/62 <i>versus</i> 3/63 RR 1,35 (IC 95% 0,32 a 5,81) n = 125; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 68% a aumento de 5,8</p>	<p>1/63 <i>versus</i> 3/63 RR 0,33 (IC 95% 0,04 a 3,12) n = 126; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 96% a aumento de</p>	<p>3/81 <i>versus</i> 1/81 RR 3,00 (IC 95% 0,32 a 28,14) n = 162; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 68% a aumento de 28,1</p>

	após 14 semanas de tratamento.	adversos graves após 14 semanas de tratamento.		vezes na proporção de participantes com eventos adversos graves após 12 semanas de tratamento.	3,1 vezes na proporção de participantes com eventos adversos graves após 12 semanas de tratamento.	vezes na proporção de participantes com eventos adversos graves após 8 semanas de tratamento.
	<i>Síndrome de Dravet</i> 27/130 versus 13/124 RR 1,90 (IC95% 1,03 a 3,50) n= 254, 2 ECR IC 95% compatível com aumento de 3% a 3,5 vezes na frequência de participantes com eventos adversos graves após 14 semanas de tratamento.	<i>Síndrome de Dravet</i> 13/64 versus 10/65 RR 1,32 (IC95% 0,62 a 2,79) n= 129, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 38% a aumento de 2,8 vezes na frequência de participantes com eventos adversos graves após 14 semanas de tratamento.				
	<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i> 33/168 versus 11/161 RR 2,81 (IC95% 0,99 a 7,96) n= 329, 2 ECR IC 95% compatível com redução de 1% a aumento de 7,9 vezes na frequência de participantes com eventos adversos graves após 14 semanas de tratamento.	<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i> 13/67 versus 7/76 RR 2,11 (IC95% 0,89 a 4,97) n= 140, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 11% a aumento de 4,9 vezes na frequência de participantes com eventos adversos graves após 14 semanas de tratamento.				
Qualquer evento adverso	270/289 versus 216/285 RR 1,19 (IC95% 1,04 a 1,36) n= 583, 4 ECR	112/131 versus 113/141 RR 1,05 (IC95% 0,89 a 1,24) n= 272, 2 ECR	Não forneceu dados numéricos. Relata nenhuma diferença entre os grupos após 8	32/62 versus 26/63 RR 1,25 (IC 95% 0,85 a 1,83)	31/63 versus 26/63 RR 1,21 (IC 95% 0,82 a 1,78) n = 126, 1 ECR	59/81 versus 39/81 RR 1,51 (IC 95% 1,16 a 1,97) n = 162, 1 ECR

	<p>IC 95% compatível com aumento de 4% a 36% na frequência de participantes com qualquer evento adversos após 14 semanas de tratamento.</p>	<p>IC 95% compatível com redução de 11% a aumento de 24% na frequência de participantes com qualquer evento adversos após 14 semanas de tratamento.</p>	<p>semanas de tratamento ($p>0,05$).</p>	<p>n = 125, 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 15% a aumento de 83% na proporção de participantes com qualquer evento adversos após 12 semanas de tratamento.</p>	<p>IC 95% compatível com redução de 18% a aumento de 78% na proporção de participantes com qualquer evento adversos após 12 semanas de tratamento.</p>	<p>IC 95% compatível com aumento de 16% a aumento de 2 vezes na proporção de participantes com qualquer evento adversos após 8 semanas de tratamento.</p>
	<p><i>Síndrome de Dravet</i></p> <p>119/130 versus 102/124 RR 1,12 (IC95% 0,89 a 1,39) n= 252; 2 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 11% a aumento de 39% na frequência de participantes com qualquer evento adversos após 14 semanas de tratamento.</p>	<p><i>Síndrome de Dravet</i></p> <p>56/64 versus 58/65 RR 0,98 (IC 95% 0,87 a 1,11) n = 114; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 13% a aumento de 11% na frequência de participantes com qualquer evento adversos após 14 semanas de tratamento.</p>				
	<p><i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i></p> <p>151/168 versus 114/161 RR 1,27 (IC95% 1,14 a 1,42) n= 329, 2 ECR</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 14% a 42% na frequência de participantes com qualquer evento adversos após 14 semanas de tratamento.</p>	<p><i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i></p> <p>56/67 versus 55/76 RR 1,15 (IC95% 0,97 a 1,38) n= 143; 1 ECR</p> <p>IC 95% compatível com redução de 3% a aumento de 38% na frequência de participantes com qualquer evento adversos após 14 semanas de tratamento.</p>				

Qualidade de vida (Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire [QoLCE], 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida)	DM 0,65; IC 95% -2,62 a 3,93; n = 575, 4 ECR IC 95% compatível com redução de 2,6 a aumento de 3,9 pontos no escore QoLCE de qualidade de vida após 14 semanas de tratamento.	DM 3,16; IC 95% -0,17 a 6,48; n = 277, 2 ECR IC 95% compatível com redução de 0,2 a aumento de 6,5 pontos no escore QoLCE de qualidade de vida após 14 semanas de tratamento.				
	<i>Síndrome de Dravet</i> DM 1,69; IC 95% -1,50 a 4,88; n = 252, 2 ECR IC 95% compatível com redução de 1,50 a aumento de 4,9 pontos no escore QoLCE de qualidade de vida após 14 semanas de tratamento.	<i>Síndrome de Dravet</i> DM 3,8 (IC 95% -0,15 a 7,8) n = 132, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 0,15 pontos a aumento de 7,8 pontos no escore QoLCE de qualidade de vida após 14 semanas de tratamento.	DM -3,32 (IC 95% -10,94 a 4,48) n= 27, 1 ECR IC 95% compatível com redução de 10,94 a aumento de 4,48 pontos no escore de qualidade de vida após 8 semanas de tratamento.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
	<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i> DM -0,84; IC 95% -9,46 a 7,78; n = 323, 2 ECR	<i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i> DM 1,6 (IC 95% -4,5 a 7,8) n= 74; 1 ECR				

	IC 95% compatível com redução de 9,5 a aumento de 7,8 pontos no escore de qualidade de vida (QoLCE) após 14 semanas de tratamento.	IC 95% compatível com redução de 4,5 a aumento de 7,8 pontos no escore de qualidade de vida (QoLCE) após 14 semanas de tratamento.				
Função cognitiva (TMT (HR), LGP, SDMT)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não forneceu dados numéricos. Relata que não houve diferença entre os grupos na avaliação da função cognitiva após 8 semanas de tratamento.
Saúde mental (CSSRS, 2 a 25 pontos, maior pontuação pior)	Relata nenhum caso de ideação suicida após 14 semanas de tratamento. Não forneceu dados numéricos.	Estimativas de efeito não apresentadas.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não forneceu dados numéricos. Relata nenhum caso de ideação suicida após 8 semanas de tratamento.

CBD: Canabidiol; DM: Diferença de média; CSSS: Chalfont Seizure Severity Scale; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; LGP: Lafayette Grooved Pegboard; QoLI-31-P: Quality of Life in Epilepsy; QoLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT (HR): Trail Making Test (Halstead-Reitan).

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE⁵¹ para as seguintes comparações: CBD 20mg/kg/dia (via oral) *versus* placebo (**Quadro 7**), CBD 10mg/kg/dia (via oral) *versus* placebo (**Quadro 8**), CBD 210mg/dia (via oral) *versus* placebo (**Quadro 9**), CBD (gel transdérmico) 5,6mg/kg/dia *versus* placebo (**Quadro 10**) e CBD (gel transdérmico) 2,6mg/kg/dia *versus* placebo (**Quadro 11**), e Canabidivarina 400-800mg/2x/dia (via oral) *versus* placebo (**Quadro 12**).

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD 20mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).

CBD 20mg/kg comparado a placebo para epilepsia refratária

Paciente ou população: crianças, adolescentes e adultos com epilepsia refratária (Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut)

Contexto: domiciliar

Intervenção: CBD 20mg/kg/dia (via oral) por 14 semanas

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com CBD 20mg/kg/dia				
Frequência de participantes com redução de $\geq 50\%$ de crises convulsivas Duração do tratamento: 14 semanas (população total)	225 por 1.000	431 por 1.000 (335 para 552)	RR 1,92 (1,49 para 2,46)	575 (4 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CBD 20mg/kg/dia provavelmente resulta em maior frequência de participantes que apresentaram redução 50% ou mais do número de crises convulsivas após 14 semanas.
Gravidade das convulsões Duração do tratamento: 14 semanas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos.
Eventos adversos graves Duração do tratamento: 14 semanas (população total)	84 por 1.000	194 por 1.000 (115 para 328)	RR 2,30 (1,36 para 3,89)	583 (4 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CBD 20mg/kg/dia provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos graves após 14 semanas.
Qualquer evento adverso Duração do tratamento: 14 semanas (população total)	758 por 1.000	902 por 1.000 (788 para 1.000)	RR 1,19 (1,04 para 1,36)	583 (4 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CBD 20mg/kg/dia provavelmente aumenta a incidência de qualquer evento adverso após 14 semanas.
Qualidade de vida (Mudança da linha de base na QoLCE, 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida)	-	DM 0,65 pontos a mais (2,62 a menos para 3,93 a mais)	-	583 (4 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	CBD 20mg/kg/dia pode apresentar pouca ou nenhuma diferença na melhora da qualidade de vida após 14 semanas de tratamento.

Duração do tratamento: 14 semanas						
Função cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos.
Saúde mental (CSSRS, 2 a 25 pontos, maior pontuação pior)	-	-	-	-	-	Um estudo avaliou o desfecho e não identificou nenhum caso de ideação suicida após 14 semanas de tratamento.
Duração do tratamento: 14 semanas						

*O risco no grupo 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%).

ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; QoLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire; CSSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de detecção (redução em um nível)

b. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível)

Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD 10mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).

CBD 10mg/kg comparado a placebo para epilepsia refratária

Paciente ou população: crianças, adolescentes e adultos com epilepsia refratária (Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut)

Contexto: domiciliar

Intervenção: CBD 10mg/kg/dia (via oral) por 14 semanas

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com CBD 10mg/kg/dia				
Frequência de participantes com redução de ≥ 50% de crises convulsivas Duração do tratamento: 14 semanas (população total)	199 por 1.000	385 por 1.000 (262 para 568)	RR 1,94 (1,32 para 2,86)	280 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CBD 10mg/kg/dia provavelmente resulta em maior frequência de participantes que apresentaram redução 50% ou mais do número de crises convulsivas após 14 semanas.
Gravidade das convulsões Duração do tratamento: 14 semanas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos.
Eventos adversos graves Duração do tratamento: 14 semanas (população total)	121 por 1.000	195 por 1.000 (111 para 342)	RR 1,62 (0,92 para 2,84)	272 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	CBD 10mg/kg/dia pode aumentar a incidência de eventos adversos graves após 14 semanas.
Qualquer evento adverso Duração do tratamento: 14 semanas (população total)	801 por 1.000	841 por 1.000 (713 para 994)	RR 1,05 (0,89 para 1,24)	272 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	CBD 10mg/kg/dia pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos após 14 semanas.
Qualidade de vida – (QoLCE, 0 a 100, maior pontuação melhor qualidade de vida) Duração do tratamento: 14 semanas	-	DM 3,16 pontos a mais (0,17 a menos para 6,48 a mais)	-	277 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,c}	CBD 10mg/kg/dia pode apresentar pouca ou nenhuma diferença na melhora da qualidade de vida após 14 semanas de tratamento
Função cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos
Saúde mental	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos

*O risco no grupo 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%).

ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; OR: Odds Ratio, EAG: eventos adversos graves

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de performance e detecção (redução em um nível)

b. Imprecisão: IC 95% amplo, o tamanho da amostra não atinge o tamanho ótimo da informação necessária (redução de um nível).

c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível).

Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD 210mg/dia versus placebo (abordagem GRADE).

CBD 210mg/dia comparado a placebo para epilepsia refratária

Paciente ou população: adultos com epilepsia focal refratária

Contexto: domiciliar

Intervenção: CBD 210mg/dia (via oral) por 8 semanas

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com CBD 210mg/dia				
Frequência de participantes com redução de \geq 50% de crises convulsivas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Gravidade das convulsões (CSSS, 1 a 27, quanto maior pior) Duração do tratamento: 8 semanas	Média placebo 19,8 pontos	DM 6,29 pontos a menos (20,57 a menos para 7,99 a mais)	-	27 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas quanto aos efeitos do CBD 210mg/dia quanto à gravidade das convulsões após 8 semanas de tratamento.

Eventos adversos graves Duração do tratamento: 8 semanas	-	-	-	-	-	O estudo reportou nenhuma diferença entre grupos. Entretanto, as estimativas numéricas não foram apresentadas.
Qualquer evento adverso Duração do tratamento: 8 semanas	-	-	-	-	-	O estudo reportou nenhuma diferença entre grupos. Entretanto, as estimativas numéricas não foram apresentadas.
Qualidade de vida (QoLI-31, 0 a 100 pontos, quanto maior pontuação melhor qualidade de vida) Duração do tratamento: 8 semanas	Média placebo 58,9	DM 3,32 pontos a menos (10,94 a menos para 4,48 a mais)	-	27 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas quanto aos efeitos do CBD 210mg/dia quanto à melhora da qualidade de vida após 8 semanas de tratamento.
Função cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Saúde mental	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

*O risco no grupo 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%).
 CSSS: Chalfont seizure severity scale; DM: Diferença de Médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; QoLI-31: Quality of Life in Epilepsy.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Limitações metodológicas: risco incerto de viés de atrito (redução em um nível)

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e amplo IC, estimativa consistente com aumento expressivo ou diminuição do desfecho (redução em dois níveis)

Quadro 10. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD (gel transdérmico) 5,6 mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).

CBD (gel transdérmico) 5,6 mg/kg/dia comparado a placebo para epilepsia refratária

Paciente ou população: adultos com epilepsia focal refratária

Contexto: domiciliar

Intervenção: CBD (gel transdérmico) 5,6 mg/kg/dia por 12 semanas

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com CBD (gel transdérmico) 5,6 mg/kg/dia				
Frequência de participantes com redução de ≥ 50% de crises convulsivas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Gravidade das convulsões	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves Duração do tratamento: 12 semanas	48 por 1.000	64 por 1.000 (15 para 277)	RR 1,35 (0,32 para 5,81)	125 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Gel CBD 5,6 mg/kg/dia pode aumentar a incidência de eventos adversos graves após 12 semanas de tratamento.
Qualquer evento adverso Duração do tratamento: 12 semanas	413 por 1.000	516 por 1.000 (351 para 756)	RR 1,25 (0,85 para 1,83)	125 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Gel CBD 5,6 mg/kg/dia pode aumentar a incidência de qualquer evento adverso após 12 semanas de tratamento.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Função cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Saúde mental	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

*O risco no grupo 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%).

DM: Diferença de Médias; DMMQ: Diferença de Médias dos Mínimos Quadrados; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; OR: Odds Ratio, EAG: eventos adversos graves;

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e amplo IC, estimativa consistente com aumento expressivo ou diminuição do desfecho (redução em dois níveis)

Quadro 11. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: CBD (gel transdérmico) 2,6 mg/kg/dia versus placebo (abordagem GRADE).

CBD (gel transdérmico) 2,6 mg/kg/dia comparado a placebo para epilepsia refratária

Paciente ou população: adultos com epilepsia focal refratária

Contexto: domiciliar

Intervenção: CBD (gel transdérmico) 2,6 mg/kg/dia por 12 semanas

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com CBD (gel transdérmico) 2,6 mg/kg/dia				
Frequência de participantes com redução de $\geq 50\%$ de crises convulsivas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Gravidade das convulsões	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Eventos adversos graves Duração do tratamento: 12 semanas	48 por 1.000	16 por 1.000 (2 para 149)	RR 0,33 (0,04 para 3,12)	126 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^a	Há incertezas quanto aos efeitos do Gel CBD 2,6 mg/kg/dia na incidência de eventos adversos após 12 semanas de tratamento.
Qualquer evento adverso Duração do tratamento: 12 semanas	413 por 1.000	500 por 1.000 (339 para 735)	RR 1,21 (0,82 para 1,78)	126 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^b	Gel CBD 2,6 mg/kg/dia pode aumentar a incidência de qualquer evento adverso após 12 semanas de tratamento.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Função cognitiva	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Saúde mental	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

*O risco no grupo 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%).

DM: Diferença de Médias; DMMQ: Diferença de Médias dos Mínimos Quadrados; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; OR: Odds Ratio, EAG: eventos adversos graves;

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e amplo IC, estimativa consistente com aumento expressivo ou diminuição do desfecho (redução em três níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e amplo IC, estimativa consistente com aumento expressivo ou diminuição do desfecho (redução em dois níveis).

Quadro 12. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: Canabidivarina 400-800 mg/2x/dia versus placebo (abordagem GRADE).

Canabidivarina 400-800 mg/2x/dia comparada ao placebo para epilepsia refratária

Paciente ou população: adultos com epilepsia focal refratária

Contexto: domiciliar

Intervenção: canabidivarina 400-800 mg/2x/dia (via oral) por 8 semanas

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Canabidivarina 400- 800 mg/2x/dia				
Frequência de participantes com redução de ≥ 50% de crises convulsivas	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Gravidade das convulsões	-	-	-	-	-	Um estudo avaliou o desfecho e não identificou diferença entre os grupos na redução da gravidade das crises.
Eventos adversos graves Duração do tratamento: 8 semanas	12 por 1.000	36 por 1.000 (4 para 338)	RR 3,00 (0,32 para 28,14)	162 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^a	Há incertezas quanto aos efeitos da canabidivarina 400-800 mg/2x/dia na incidência de eventos adversos graves após 8 semanas de tratamento.
Qualquer evento adverso Duração do tratamento: 8 semanas	481 por 1.000	727 por 1.000 (559 para 949)	RR 1,51 (1,16 para 1,97)	162 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Canabidivarina 400-800 mg/2x/dia resulta em aumento na incidência de qualquer evento adverso após 8 semanas de tratamento.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Função cognitiva [TMT (HR), LGP, SDMT] Duração do tratamento: 8 semanas	-	-	-	-	-	O estudo reportou nenhuma diferença entre grupos. Entretanto, dados numéricos não foram fornecidos.

Saúde mental (CSSRS, 2 a 25 pontos, maior pontuação pior) Duração do tratamento: 8 semanas	-	-	-	-	-	Um estudo avaliou o desfecho e não identificou nenhum caso de ideação suicida.
---	---	---	---	---	---	--

*O risco no grupo 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%).
DM: Diferença de Médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; OR: Odds Ratio, EAG: eventos adversos graves; CSSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; TMT (HR): Trail Making Test (Halstead-Reitan); LGP: Lafayette Grooved Pegboard; SDMT: Symbol Digit Modalities Test

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e amplo IC, estimativa consistente com aumento expressivo ou diminuição do desfecho (redução em três níveis).

7. DISCUSSÃO

O uso de *cannabis* e seus análogos sintéticos foi avaliado por sete ensaios clínicos randomizados^{43,45,49,51,60,61,62} incluídos neste PTC, contemplando um total de 1.092 participantes com idade entre 2 e 65 anos, diagnosticados com epilepsia refratária no contexto da Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia focal. Com base em evidências de certeza muito baixa a moderada, os resultados mostraram que, quando comparado ao placebo, o CBD (20mg/kg ou 10 mg/kg) provavelmente apresenta maior redução das crises convulsivas. Quanto à segurança, a maioria das doses e formas de esquemas de tratamento analisados parecem aumentar a incidência de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos. Com relação à qualidade de vida, o CBD (20mg/kg ou 10 mg/kg) pode apresentar pouca ou nenhuma melhora comparada ao placebo. Foram observadas incertezas quanto aos efeitos dos análogos da *cannabis* e seus derivados sintéticos na gravidade das convulsões, função cognitiva e saúde mental.

Os resultados identificados corroboram com os achados de estudos semelhantes. Uma revisão sistemática²⁸ que avaliou a eficácia e segurança do CBD em crianças com epilepsia refratária identificou que, quando comparado ao placebo, o CBD esteve associado à maior redução de pelo menos 50% de crises convulsivas em indivíduos com Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut, e à maior ocorrência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos. Entretanto, a certeza da evidência não foi avaliada nesta revisão.

Limitações relacionadas ao risco de viés apresentado pelos estudos, sobretudo quanto ao mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos, e a imprecisão das estimativas obtidas derivadas de amostras pequenas devem ser consideradas quando da interpretação e uso dos resultados identificados. A maioria dos estudos não avaliou ou não reportou as estimativas obtidas para os desfechos relacionados à gravidade das convulsões, qualidade de vida, função cognitiva e saúde mental dos participantes. Ressalta-se que estes desfechos são importantes no contexto do prognóstico da epilepsia refratária, considerando potenciais declínios funcionais e psicossociais, bem como ansiedade e depressão^{6,15,16}.

O *Food and Drug Administration* (FDA)⁶³ e a *European Medicines Agency* (EMA)⁶⁴ aprovaram a comercialização do Epidiolex® (canabidiol) para o tratamento de formas graves da Síndrome de Lennox-Gastaut e da Síndrome de Dravet em pessoas com idade acima de dois anos, população a qual comumente apresenta resistência ao tratamento antiepiléptico. No Reino Unido, o *National Institute for Health Care and Excellence* (NICE) recomendou o canabidiol em associação

ao clobazam para o tratamento da Síndrome de Lennox-Gastaut grave e resistente ao tratamento em pessoas com idade superior a dois anos⁶⁵.

O medicamento Mevatyl® (canabidiol) possui aprovação da Anvisa para comercialização com indicação para o tratamento da espasticidade na esclerose múltipla. Contudo, não está disponível no SUS, tampouco na saúde suplementar. Em 2021, o plenário da Conitec recomendou a não incorporação do canabidiol para o tratamento da epilepsia refratária em crianças e adolescentes, considerando as incertezas acerca da sua eficácia e custo-efetividade e a ocorrência de eventos adversos graves.²²

As evidências apresentadas no presente PTC referem-se à comparação de derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos ao placebo para a avaliação, principalmente, dos desfechos de frequência e redução nas crises convulsivas, eventos adversos graves e eventos adversos. Ressalta-se a importância de ensaios clínicos randomizados futuros com tamanho amostral mais expressivo e melhor rigor metodológico que investiguem os efeitos dos análogos da *cannabis* e seus derivados sintéticos quanto a gravidade das convulsões, qualidade de vida, função cognitiva e saúde mental como alternativa terapêutica para o tratamento de epilepsia refratária.

8. CONCLUSÕES

Com base em evidências de certeza muito baixa a moderada, os achados deste PTC mostraram que, quando comparado ao placebo, o canabidiol (20mg/kg ou 10 mg/kg) provavelmente apresenta maior redução das crises convulsivas em indivíduos com epilepsia refratária. Quanto à segurança, a maioria das doses e formas de esquemas de tratamento analisados parecem aumentar a incidência de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos. Com relação à qualidade de vida, o canabidiol (20mg/kg ou 10 mg/kg) pode apresentar pouca ou nenhuma diferença comparada ao placebo. Foram observadas incertezas quanto aos efeitos dos análogos da *cannabis* e seus derivados sintéticos na gravidade das convulsões, função cognitiva e saúde mental. Os estudos incluídos possuem tamanho amostral pequeno e apresentam limitações metodológicas que podem influenciar os resultados. Desta forma, futuros ECR com amostras mais expressivas e que sejam conduzidos com robustez metodológica podem contribuir para a melhor compreensão da eficácia e segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos como opção terapêutica alternativa para epilepsia refratária.

9. REFERÊNCIAS

Referências textuais

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999; 318:1136.
3. World Health Organization (WHO). Epilepsy. 2024. Disponível em https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy/?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwLZixBhCoARIsAIC745B-ejFm5sHmjRs1EEq6noYofal8grMmullpWWNMxLY_81NuUn52IgUaAtEkeALw_wcB. Acesso em: 22 de abril de 2024.
4. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Apr;18(4):357-375. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):e4.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Peltola J, Roulet E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010. *Epilepsia*, 51(6):1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
7. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2179-2193. doi: 10.1111/epi.14596.
8. Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*. 2023 Sep 15; 452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766.
9. Wirrel EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. 2019. *CNS Drugs* <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00666-8>
10. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. 2017. *Neurol Sci* <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y>
11. Yoo JY, Panov F. Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Apr;25(2):362-380. doi: 10.1212/CON.0000000000000710.
12. Gao C, Pielas M, Jiao F, Mei D, Wang X, Kotulska K, Jozwiak S. Epilepsy in Dravet Syndrome-Current and Future Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2023 Mar 27;12(7):2532. doi: 10.3390/jcm12072532.
13. Rheims S, Sperling MR, Ryvlin P. Drug-resistant epilepsy and mortality-Why and when do neuromodulation and epilepsy surgery reduce overall mortality. *Epilepsia*. 2022 Dec;63(12):3020-3036. doi: 10.1111/epi.17413.

14. Shankar R, Marston XL, Danielson V, Do Rego B, Lasagne R, Williams O, Groves L. Real-world evidence of epidemiology, patient characteristics, and mortality in people with drug-resistant epilepsy in the United Kingdom, 2011-2021. *J Neurol*. 2024 Jan 19. doi: 10.1007/s00415-023-12165-4.
15. Serra-Pinheiro MA, D'andrea-Meira I, Angelim AIM, Fonseca FA, Zimmermann N. High prevalence of psychiatric comorbidities in children and adolescents at a tertiary epilepsy center. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Jun;79(6):521-526. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0202.
16. Friedrich F, Patarraia E, Aull-Watschinger S, Zehetmayer S, Weitensfelder L, Watschinger C, Mossaheb N. Psychiatric symptoms and comorbidities in patients with drug-resistant epilepsy in presurgical assessment-A prospective explorative single center study. *Front Psychiatry*. 2022 Oct 6;13:966721. doi: 10.3389/fpsy.2022.966721.
17. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642.
18. Pacheco-Barrios K, Navarro-Flores A, Cardenas-Rojas A, de Melo PS, Uygur-Kucukseymen E, Alva-Diaz C, Fregni F, Burneo JG. Burden of epilepsy in Latin America and The Caribbean: a trend analysis of the Global Burden of Disease Study 1990 - 2019. *Lancet Reg Health Am*. 2021 Dec 16;8:100140. doi: 10.1016/j.lana.2021.100140.
19. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, Bauer PR, Kwon CS, Jetté N, Josephson CB, Keezer MR. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Apr 27;96(17):805-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000011839.
20. Perucca E, Perucca P, White HS, Wirrell EC. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol*. 2023 Aug;22(8):723-734. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00151-5.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Epilepsia. Nº 347, 2018. Brasília, DF. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_epilepsia_2019.pdf/view. Acesso em: 15 de fevereiro de 2024.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos Nº 621, 2021. Brasília, DF. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210319_relatorio_canabidiol_epilepsia_refratari_a_cp_12.pdf Acesso em: 15 de fevereiro de 2024.
23. Madras MK. Update of cannabis and its medical use. World Health Organization. 37th ECDD. 2015. Disponível em: https://www.ncsbn.org/public-files/WHO_Cannabis_and_its_medical_use.pdf. Acessado em 15 de fevereiro de 2024.

24. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.
25. Espinosa-Jovel C. Cannabinoids in epilepsy: clinical efficacy and pharmacological considerations. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023 Jan-Feb;38(1):47-53. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.02.012.
26. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, Specchio N, Nabbout R, Thiele EA, Gubbay O, The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):1-14. doi: 10.1684/epd.2020.1141.
27. Fazlollahi A, Zahmatyar M, ZareDini M, Golabi B, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Gharagozli K, Kolahi AA, Safiri S. Adverse Events of cannabidiol use in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Apr 3;6(4):e239126. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.9126.
28. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, Patel AD, Thiele EA, Wechsler RT, Checketts D, Sahebkar F. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*. 2023 Mar;64(3):619-629. doi: 10.1111/epi.17496.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-autoriza-mais-tres-produtos-derivados-de-cannabis#:~:text=A%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20da%20Diretoria%20Colegiada,ser%20Odisponibilizados%20%C3%A0%20popula%C3%A7%C3%A3o%20brasileira>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2024.
30. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo. LEI Nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023. Disponível em: <https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2023/lei-17618-31.01.2023.html>. Acessado em: 18 de abril de 2024.
31. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde. Anexo II. Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar. Resolução Normativa nº 465 de 2021 e suas alterações. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-devecobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN589.pdf. Acesso em: 15 de fevereiro de 2024.
32. Duncan JS, Sander JW. The Chalfont Seizure Severity Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Oct;54(10):873-6. doi: 10.1136/jnnp.54.10.873.
33. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998 Jan;39(1):81-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x.
34. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(210). doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
35. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated 2023)*. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 21 de março de 2024.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated

guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

37. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924.

Referências dos estudos excluídos na leitura de textos completos

39. Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 Jun;95:10-17. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.035. Epub 2019 Apr 16.
40. Gaston TE, Cutter G, Liu Y, Perry L, Bebin E, Szaflarski J. Effect of Pharmaceutical Formulation of Purified Cannabidiol (CBD) on Seizure Frequency and Severity is Independent of Drug-Drug Interactions with other Anti-Epileptic Drugs (AEDs) (P4.271). *Neurology*. 2018 April; 90(15_supplement). Doi: https://doi.org/10.1212/WNL.90.15_supplement.P4.271
41. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254.
42. Wright S, Devinsky O, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Patel AD, et al. Cannabidiol (CBD) in dravet syndrome: a randomised, dose-ranging pharmacokinetics and safety trial (GWPCARE1). *Epilepsia*, 2017, 58, S56. doi: 10.1111/epi.13944

Referências dos estudos incluídos

43. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.
44. Cross JH, Devinsky O, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer I, Thiele EA, Laux L, Wright S. Cannabidiol (CBD) reduces convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: results of a multi-center, randomized, controlled trial (GWPCARE1) (CT.001). *Neurology*. April 18, 2017. 88 (16_supplement). doi: 10.1212/WNL.88.16_supplement.CT.001
45. Miller I, Perry S, Saneto RP, Scheffer I, Gunning B, Sánchez-Carpintero R, et al. Cannabidiol (10 and 20 mg/kg/d) significantly reduces convulsive seizure frequency in children and adolescents with Dravet syndrome: Results of a dose-ranging, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE2). *Neurology*. July 30, 2019 issue 93 (5) e530-e536. Doi: 10.1212/WNL.0000000000007887.
46. Miller I, Scheffer I, Gunning B, Sánchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry S, et al. Cannabidiol (CBD; 10 And 20 MG/KG/Day) Significantly Reduces Convulsive Seizure Frequency In Children And Adolescents With Dravet Syndrome: Results Of A Dose-Ranging, Multi- Center, Randomised, Double- Blind, Placebo- Controlled Trial (GWPCARE2). *Epilepsia*. 2019. 60(S2). Pages 5-248.

47. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, Saneto RP, Checketts D, Dunayevich E, Knappertz V; 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 May 1;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):655. PMID: 32119035; PMCID: PMC7052786.
48. Perry M, Miller I, Scheffer I, Gunning B, Sánchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, et al. Cannabidiol (CBD) Significantly Reduces Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: Results of a Dose-Ranging, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Annals of Neurology.* 2019.
49. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.
50. Patel A, Devinsky O, Cross JH, Villanueva V, Wirrel E, VanLandingham, et al. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). *Neurology.* August 22, 2017 issue 89 (8) e98-e104
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004380>
51. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; 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 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29395273.
52. Wirrell E, Devinsky O, Patel A, Zuberi S, Cross J, Villanueva V, et al. Cannabidiol (CBD) Significantly Reduces Drop and Total Seizure Frequency in Lennox Gastaut Syndrome (LGS): Results of a Dose Ranging, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial (GWPCARE3). *Annals of Neurology* Vol 82 (suppl 21). 2017.
53. Zuberi S, Devinsky O, Patel A, Cross JH, Villanueva V, Wirrel EC, et al. Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop and total seizure frequency in Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3). *Epilepsia.* 2017. 58(Suppl. 5):S5–S199. doi: 10.1111/epi.13944
54. French J, Thiele E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis S, Marsh E, Joshi C, 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.* April 18, 2017 issue 88 (16_supplement). doi: 10.1212/WNL.88.16_supplement.S21.001
55. Joshi C, Thiele E, Marsh E, French J, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis S, et al. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop and total seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (LGS): results of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial (GWPCARE4). *Annals of neurology*, 2017, 82, S293
56. Mazurkiewicz-Beldzinska M, Thiele EA, Benbadis S, Marsh ED, Joshi C, French JA, et al. Treatment with cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in lennox-gastaut syndrome (lgs): results of a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE4). *Epilepsia.* 2017. 58(Suppl. 5):S5–S199. doi: 10.1111/epi.13944
57. Mazurkiewicz-Beldzinska M, Privitera M, Marsh E, Villanueva V, VanLandingham K, Checketts D, Knappertz V. Time To Onset Of Efficacy Of Cannabidiol (CBD) During

- Titration In Patients With Lennox- Gastaut Syndrome Or Dravet Syndrome Enrolled In Three Randomised Controlled Trials. *Epilepsia*. 2019;60(S2):5–248.
58. Thiele E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis S, Marsh ED, Joshi C, French JA, et al. Treatment with Cannabidiol (CBD) Significantly Reduces Drop Seizure Frequency in Lennox Gastaut Syndrome (LGS): Results of a Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial (GWPCARE4). *Neurotherapeutics*. 2017. 14:810–827. DOI 10.1007/s13311-017-0543-x.
 59. Messenheimer JA, O'Brien T, Berkovic S, French J, Bonn-Miller M, Gutterman D. Transdermal cannabidiol (CBD) gel for the treatment of focal epilepsy in adults. *Neurology*, 2018, 90(24), e2188.
 60. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, Messenheimer JA, Seabee TB, Bonn-Miller MO, Gutterman DL; STAR 1/STAR 2 Study Group. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2220189. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20189.
 61. Brodie MJ, Czapinski P, Pazdera L, Sander JW, Toledo M, Napoles M, Sahebkar F, Schreiber A; GWEP1330 Study Group. A Phase 2 Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Cannabidivarin as Add-on Therapy in Participants with Inadequately Controlled Focal Seizures. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021 Dec;6(6):528-536. doi: 10.1089/can.2020.0075. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33998885; PMCID: PMC8713263.
 62. Ebadi SR, Saleki K, Adl Parvar T, Rahimi N, Aghamollaii V, Ranji S, Tafakhori A. The effect of cannabidiol on seizure features and quality of life in drug-resistant frontal lobe epilepsy patients: a triple-blind controlled trial. *Front Neurol*. 2023 Jul 3;14:1143783. doi: 10.3389/fneur.2023.1143783. PMID: 37470002; PMCID: PMC10352113.
 63. Food and Drug Administration (FDA). FDA NEWS RELEASE. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>. Acesso em: 01 de março de 2024.
 64. European Medicines Agency (EMA). Epidiolex (cannabidiol). 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>. Acesso em: 01 de março de 2024.
 65. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance. Reference number: TA615. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 01 de março de 2023.

ANEXO I

Estratégias de buscas para todas as bases de dados eletrônicas consideradas (01/02/2024).

Bases de dados	Estratégia de busca
<i>Bases Eletrônicas</i>	
CENTRAL	<p>#1 MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees</p> <p>#2 (Seizure Disorders) OR (Epilepsies) OR (Seizure Disorder) OR (Cryptogenic Epilepsies) O (Epilepsies, Cryptogenic) or (Epilepsy, Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Auras) O (Aura) O (Epilepsy, Awakening) OR (Awakening Epilepsy)</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees</p> <p>#4 (Resistant Epilepsies, Drug) OR (Refractory Epilepsy) OR (Intractable Epilepsy) OR (Resistant Epilepsy, Drug) OR (Refractory Epilepsies) OR (Epilepsy, Medication Resistant) OR (Refractory Epilepsy, Drug) OR (Epilepsy, Drug Resistant) OR (Resistant Epilepsy, Medication) OR (Refractory Epilepsies, Drug) OR (Epilepsies, Intractable) OR (Epilepsies, Drug Refractory) OR (Medication Resistant Epilepsies) OR (Epilepsy, Drug Refractory) OR (Drug Refractory Epilepsy) OR (Medication Resistant Epilepsy) OR (Drug Resistant Epilepsies) OR (Epilepsy, Intractable) OR (Epilepsy, Refractory) OR (Resistant Epilepsies, Medication) OR (Intractable Epilepsies) OR (Epilepsies, Medication Resistant) OR (Epilepsies, Drug Resistant) OR (Epilepsies, Refractory) OR (Drug Refractory Epilepsies)</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Cannabaceae] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees</p> <p>#11 Cannabinoid OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex OR Cannabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae OR cannabidivarin OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils)</p>

	<p>OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexamabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros</p> <p>#12 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#13 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</p> <p>#14 #12 AND #13</p> <p>In Cochrane CENTRAL</p>
Embase	<p>#1 'epilepsy'/exp OR 'acute epilepsy' OR 'attack, epileptic' OR 'cerebral seizure, epileptic' OR 'chronic epilepsy' OR 'comitial disease' OR 'convulsion, epileptic' OR 'convulsive epilepsy' OR 'epilepsia' OR 'epilepsy, convulsive' OR 'epileptic' OR 'epileptic attack' OR 'epileptic convulsion' OR 'epileptic disorder' OR 'epileptic fit' OR 'epileptic insult' OR 'epileptic seizure' OR 'epileptic seizure, cerebral' OR 'epileptic syndrome' OR 'epileptic syndromes' OR 'falling sickness' OR 'fit, epileptic' OR 'seizure, epileptic' OR 'sickness, falling' OR 'tardy epilepsy' OR 'epilepsy'</p> <p>#2 'drug refractory epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'intractable epilepsy' OR 'intractable seizure' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'pharmaco-refractory epilepsy' OR 'pharmaco-resistant epilepsy' OR 'pharmacorefractory epilepsy' OR 'pharmacoresistant epilepsy' OR 'pharmacotherapy-resistant epilepsy' OR 'therapy resistant epilepsy' OR 'treatment resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy'</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'cannabinoid'/exp OR 'cannabinoids' OR 'cannabinoid'</p> <p>#5 'cannabidiol'/exp OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 en 1 yl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 enyl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 para mentha 1, 8 dien 3 yl 5 pentylresorcinol' OR '5` methyl 4 pentyl 2` (prop 1 en 2 yl) 1`, 2`, 3`, 4` tetrahydrobiphenyl 2, 6 diol' OR 'a 1002 n5s' OR 'a1002n5s' OR 'btx 1204' OR 'btx 1308' OR 'btx 1503' OR 'btx 1702' OR 'btx 1801' OR 'btx1204' OR 'btx1308' OR 'btx1503' OR 'btx1702' OR 'btx1801' OR 'cardiolrx' OR 'epidiolex' OR 'epidyolex' OR 'gwp 42003' OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003' OR 'gwp42003p' OR 'nabidiolex' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR cannabidiol</p> <p>#6 'cannabinol'/exp OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl (6h) dibenzopyran 1 ol' OR 'cannabinol'</p> <p>#7 'dronabinol'/exp OR '1 trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydro 6h dibenzo [b, d] pyran 1 ol' OR '6, 6, 9 trimethyl 3 pentyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydrobenzo [c] chromen 1 ol' OR 'adversa' OR 'bx 1' OR 'bx1' OR 'delta 1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1, 2 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 cis tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 thc' OR 'delta1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 tetrahydro cannabinol' OR 'delta9</p>

	<p>tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'ea 1477' OR 'ea1477' OR 'l delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'marinol' OR 'ppp 002' OR 'ppp002' OR 'qcd 84924' OR 'reduvo' OR 'relivar' OR 'syndros' OR 'tetrahydrocannabinol 1 ene' OR 'tetrahydrocannabinol delta1' OR 'tetrahydrocannabinol delta9' OR 'tetranabinex' OR 'trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'u1 tetrahydrocannabinol' OR 'u9 tetrahydrocannabinol' OR dronabinol</p> <p>#8 'cannabis'/exp OR bhang OR 'cannabis alkaloid' OR 'cannabis constituent' OR 'cannabis extract' OR 'cannabis herba' OR 'cannabis leaf' OR 'cannabis sativa extract' OR 'cannabis sativa leaf' OR 'cannabis sativa resin' OR cannador OR charas OR ganja OR ganjah OR hashish OR 'hashish oil' OR 'hemp extract' OR 'herba cannabis' OR 'indian bhang' OR 'indian ganja' OR marihuana OR marijuana OR 'mexican marihuana' OR cannabis</p> <p>#9 'cannabaceae'/exp OR cannabaceae</p> <p>#10 'cannabidivarin'/exp OR '2 (3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 enyl) 5 propylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methyl 2 cyclohexen 1 yl) 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR 'gwp 42006' OR 'gwp42006' OR 'cannabidivarin</p> <p>#11 'medical cannabis'/exp OR 'medical marihuana' OR 'medical marijuana' OR 'medicinal cannabis' OR 'medicinal marihuana' OR 'medicinal marijuana' OR 'medical cannabis'</p> <p>#12 'cannabis full spectrum' OR 'cannabis full-spectrum' OR 'full-spectrum cannabis' OR 'full spectrum cannabis' OR 'full-spectrum hemp extracts' OR 'full spectrum hemp extracts' OR 'full-spectrum hemp extract' OR 'full spectrum hemp extract' OR 'full-spectrum hemp oils' OR 'full spectrum hemp oils' OR 'full-spectrum hemp oil' OR 'full spectrum hemp oil' OR 'full-spectrum cannabis plant extract' OR 'full spectrum cannabis plant extract' OR 'full-spectrum cannabis plant extracts'</p> <p>#13 sativex OR nabilone OR nabiximols OR dexanabinol OR marinol OR namisol OR syndros</p> <p>#14 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</p> <p>#15 #3 AND #14</p> <p>#16 #15 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>
LILACS via BVS	<p>#1 MH:Epilepsia OR MH:Epilepsy OR MH:Epilepsia OR (Transtorno convulsivo) OR Epilepsias OR (Distúrbio convulsivo) OR "Epilepsia com crises de grande mal ao despertar" OR (Epilepsia ao despertar) OR (Epilepsia do despertar) OR (Epilepsia criptogênica) OR (Epilepsias criptogênicas) OR Aura OR MH:C10.228.140.490\$ OR Epilepsies OR (Seizure Disorders) OR (Seizure Disorder) OR (Epilepsy, Awakening) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR Auras OR (Trastorno de Crisis Convulsiva) OR (Epilepsia del Despertar) OR (Epilepsia al Despertar) OR "Epilepsia con Ataques de Gran Mal al Despertar" OR (Epilepsia Criptogénica) OR MH:"Epilepsia Resistente a Medicamentos" OR MH:"Drug Resistant Epilepsy" OR MH:"Epilepsia Refractaria" OR (Epilepsia Fármaco-Resistente) OR (Epilepsia Refratária) OR (Epilepsia Resistente a Drogas) OR (Epilepsia Resistente a Fármacos)</p>

OR MH:C10.228.140.490.125\$ OR (Epilepsia Rebelde) OR (Epilepsia Resistente a los Medicamentos) OR (Epilepsies, Drug Refractory) OR (Refractory Epilepsies, Drug) OR (Refractory Epilepsy, Drug) OR (Drug Refractory Epilepsies) OR (Resistant Epilepsy, Medication) OR (Drug Resistant Epilepsies) OR (Epilepsies, Drug Resistant) OR (Resistant Epilepsies, Drug) OR (Resistant Epilepsy, Drug) OR (Epilepsy, Drug Resistant) OR (Medication Resistant Epilepsy) OR (Epilepsies, Medication Resistant) OR (Epilepsy, Medication Resistant) OR (Medication Resistant Epilepsies) OR (Resistant Epilepsies, Medication) OR (Intractable Epilepsy) OR (Epilepsies, Intractable) OR (Intractable Epilepsies) OR (Epilepsy, Drug Refractory) OR (Epilepsy, Intractable) OR (Refractory Epilepsy) OR (Epilepsies, Refractory) OR (Epilepsy, Refractory) OR (Refractory Epilepsies) OR (Drug Refractory Epilepsy)

#2 MH:Canabinoides OR MH:Cannabinoides OR MH:Cannabinoids OR Canabinoides OR Cannabinoides OR Cannabinoids OR Canabinoide OR Cannabinoid OR Cannabinoide OR MH:D02.455.849.090\$ OR MH:Canabidiol OR MH:Cannabidiol OR Canabidiol OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenodiol, 2- (3-metil-6- (1-metiletenil) -2-cicloexen-1-Il) -5-pentil-, (1R-trans) -" OR Epidiolex OR MH:D02.455.849.090.100\$ OR MH:Cannabinol OR MH:Canabinol OR Cannabinol OR Canabinol OR MH:D02.455.849.090.110\$ OR MH:Dronabinol OR Dronabinol OR "delta (9)-THC" OR Tetraidrocanabinol OR "Tetra-Hidrocanabinol" OR THC OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Tetrahidrocannabinol OR Tetrahidrocanabinol OR MH:D02.455.849.090.810\$ OR MH:Cannabis OR Cannabis OR Cannabi OR Cãnabe OR Cãnabis OR Cãnave OR "Linho-Cãnhamo" OR Maconha OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa indica) OR "Cãnhamo-da-Índia" OR Ganja OR Haxixe OR Cãnhamo OR Banguê OR (Cannabis sativa) OR (Cannabis chinensis) OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR Ganjas OR Hashish OR Hashishs OR Hemp OR Hempes OR Bhang OR Bhangs OR Mariguana OR Ganga OR Hachís OR Cãnamo OR MH:B01.875.800.575.912.250.859.937.055.500\$ OR MH:HP4.018.189.205\$ OR MH:Cannabaceae OR Cannabaceae OR Canabidáceas OR Canabáceas OR MH:B01.875.800.575.912.250.859.937.055\$ OR MH:"Maconha Medicinal" OR MH:"Marihuana Medicinal" OR MH:"Medical Marijuana" OR (Maconha Medicinal) OR (Marihuana Medicinal) OR (Medical Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR MH:D26.528\$ OR cannabidivarin OR (cannabis full spectrum) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant

	<p>extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl #3 db:("LILACS" OR "BINACIS" OR "ARGMSAL" OR "BRISA" OR "CUMED" OR "coleccionaSUS") #4 #1 AND #2 AND #3</p>
<p>MEDLINE via Pubmed</p>	<p>#1 "Epilepsy"[Mesh] OR (Epilepsies) OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR (Aura) OR (Auras) #2 "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh] OR (Drug Resistant Epilepsies) OR (Epilepsies, Drug Resistant) OR (Resistant Epilepsies, Drug) OR (Resistant Epilepsy, Drug) OR (Epilepsy, Drug Resistant) OR (Medication Resistant Epilepsy) OR (Epilepsies, Medication Resistant) OR (Epilepsy, Medication Resistant) OR (Medication Resistant Epilepsies) OR (Resistant Epilepsies, Medication) OR (Resistant Epilepsy, Medication) OR (Intractable Epilepsy) OR (Epilepsies, Intractable) OR (Intractable Epilepsies) OR (Epilepsy, Drug Refractory) OR (Epilepsy, Intractable) OR (Refractory Epilepsy) OR (Epilepsies, Refractory) OR (Epilepsy, Refractory) OR (Refractory Epilepsies) OR (Drug Refractory Epilepsy) OR (Drug Refractory Epilepsies) OR (Epilepsies, Drug Refractory) OR (Refractory Epilepsies, Drug) OR (Refractory Epilepsy, Drug) #3 "Cannabinoids"[Mesh] OR Cannabinoid OR Cannabinoids #4 "Cannabidiol"[Mesh] OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex #5 "Cannabinol"[Mesh] OR Cannabinol #6 "Dronabinol"[Mesh] OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" #7 "Cannabis"[Mesh] OR Cannabis OR Cannabi OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hamps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas #8 "Cannabaceae"[Mesh] OR Cannabaceae #9 "cannabidivarin" [Supplementary Concept] OR cannabidivarin #10 "Medical Marijuana"[Mesh] OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries)</p>

	<p>#11 "cannabis full spectrum" OR "cannabis full-spectrum" OR "full-spectrum cannabis" OR "full spectrum cannabis"</p> <p>#12 "Full-Spectrum Hemp Extracts" OR "Full Spectrum Hemp Extracts" OR "Full-Spectrum Hemp Extract" OR "Full Spectrum Hemp Extract" OR "Full-Spectrum Hemp Oils" OR "Full Spectrum Hemp Oils" OR "Full-Spectrum Hemp Oil" OR "Full Spectrum Hemp Oil" OR "full-spectrum cannabis plant extract" OR "full spectrum cannabis plant extract" OR "full-spectrum cannabis plant extracts" OR "full-spectrum cannabis plant extracts"</p> <p>#13 Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros</p> <p>#14 #1 OR #2</p> <p>#15 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</p> <p>#16 #14 AND #15</p>
ClinicalTrials.gov	<p>Condition: Epilepsy OR Epilepsies OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR Aura OR Auras OR (Drug Resistant Epilepsy)</p> <p>Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR (Medicinal Cannabis) OR (Medical marijuana) OR Cannabidiol OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl</p>
ICTRP-WHO	<p>Condition: Epilepsy OR Epilepsies OR (Seizure Disorder) OR (Seizure Disorders) OR (Awakening Epilepsy) OR (Epilepsy, Awakening) OR (Epilepsy, Cryptogenic) OR (Cryptogenic Epilepsies) OR (Cryptogenic Epilepsy) OR (Epilepsies, Cryptogenic) OR Aura OR Auras OR (Drug Resistant Epilepsy)</p> <p>Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR (Medicinal Cannabis) OR (Medical marijuana) OR Cannabidiol OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl</p> <p>Recruitment status: ALL</p>

ANEXO II

Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão.

Tipo de estudo
Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. <i>Epilepsy Behav.</i> 2019 Jun;95:10-17. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.035. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31003195.

População
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. <i>Neurology</i> . 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540584; PMCID: PMC5890607.
Wright S, Devinsky O, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Patel AD, et al. Cannabidiol (CBD) in dravet syndrome: a randomised, dose-ranging pharmacokinetics and safety trial (GWPCARE1). <i>Epilepsia</i> , 2017, 58, S56. Doi: 10.1111/epi.13944
Intervenção realizada
Gaston TE, Cutter G, Liu Y, Perry L, Bebin E, Szaflarski J. Effect of Pharmaceutical Formulation of Purified Cannabidiol (CBD) on Seizure Frequency and Severity is Independent of Drug-Drug Interactions with other Anti-Epileptic Drugs (AEDs) (P4.271). <i>Neurology</i> . 2018 April; 15_supplement. doi: 10.1212/WNL.90.15_supplement.P4.271

ANEXO III

Características dos estudos em andamento (n=7).

	Número de registro	Tipo de ECR/ Status	Título	Data do registro	População	Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário	Financiamento
1	ACTRN12618001706268	Ensaio clínico randomizado Fase II Ativo, não recrutando	<i>A Double-blind, placebo-controlled study investigating the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of EP1, an enriched cannabidiol oil, in children and adolescents with medication resistant, refractory epilepsy</i>	16/10/2018	Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 18 anos com diagnóstico de epilepsia refratária	Canabidiol e THC (EP1) - administrado por via sublingual, 2x/dia - 5 a 25 mg/kg/dia de CBD e 0,25 a 1,25 mg/kg/dia de THC, durante 12 semanas	Placebo	Redução e prevenção de convulsões Eventos adversos	Cann Pharmaceutical Australia Limited
2	EUCTR2015-002939-18	Ensaio clínico randomizado Fase II Finalizado	<i>A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Pharmacokinetic Trial in Two Parallel Groups to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and GWP42003-P in Patients with Epilepsy</i>	09/11/2016 (início do recrutamento) 13/09/2024 (registro na base EudraCT)	Adultos com idade entre 18 e 64 anos com diagnóstico de epilepsia	Stiripentol + GWP42003-P (Canabidiol) Valproato + GWP42003-P (Canabidiol)	Stiripentol + Placebo Valproato + Placebo	Parâmetros farmacocinéticos	GW Research Ltd

3	NCT02286986	Ensaio clínico randomizado Fase I Estudo aberto Finalizado	<i>Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy</i>	10/11/2014	Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 19 anos com diagnóstico de epilepsia refratária	Cannabidiol	-	Parte A: incidência, tipo de eventos adversos, sinais vitais, eletrocardiograma, parâmetros laboratoriais Parte B: frequência de convulsões, concentração plasmática, farmacocinética, função cognitiva, qualidade do sono e sonolência diária	University of Utah
4	NCT02783092	Ensaio clínico randomizado Fase III Ativo, não recrutando	<i>A Double-Blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Cannabidiol as an add-on Therapy for Treatment in Refractory Epilepsy</i>	26/05/2016	Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 18 anos com diagnóstico de epilepsia refratária	Canabidiol - administrado por via oral, 200 mg / mL; 2x/dia em doses de 5 a 25 mg/Kg/dia	Placebo	Frequência de convulsões	Antonio Waldo Zuardi Prati Donaduzzi & Cia Ltda
5	NCT03808935	Ensaio clínico randomizado Fase III Finalizado	<i>Cannabis Extract in Refractory Epilepsy Study (CERES)</i>	11/01/2019	Adultos com diagnóstico de epilepsia refratária	Cápsulas administradas via oral contendo uma proporção de 16 CBD: 1 óleo de THC em uma dose diária total máxima de	Placebo	Frequência de convulsões	The Epilepsy Research Program of the Ontario Brain Institute

						aproximadamente 300 mg de CBD por dia, divididos em doses iguais de manhã e à noite.			
6	NCT04485104	Ensaio clínico randomizado Fase III Estudo aberto Recrutando	<i>Assessment of Adjunctive Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P) in Children With Tuberous Sclerosis Complex (TSC), Dravet Syndrome (DS), or Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) Who Experience Inadequately-controlled Seizures</i>	24/07/2020	Crianças com < 2 anos com complexo de esclerose tuberosa (TSC), síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou síndrome de Dravet (SD)	GWP42003-P (Cannabidiol) com dose máxima de 20 mg/kg/dia para LGS e DS de 25 mg/kg/dia para TSC (com base em resposta individual e tolerabilidade)	-	Eventos adversos graves, pressão arterial, frequência de pulso, frequência respiratória, temperatura corporal, estatura, peso, parâmetros eletrocardiográficos, parâmetros laboratoriais, novos tipos de convulsões, concentrações plasmáticas, frequência de convulsões.	Jazz Pharmaceuticals

CBD, Canabidiol; THC, Δ9-tetrahydrocannabinol; TSC, complexo de esclerose tuberosa; LGS, síndrome de Lennox-Gastaut; SD, síndrome de Dravet.

ANEXO IV

Risco de viés dos estudos incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 1.0.

Estudo / domínio	Brodie 2021	Devinski 2017	Devinsky 2018	Ebadi 2023	Miller 2020	O'brien 2022	Thiele 2018
<i>Geração da sequência de alocação</i>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Allocation to each treatment group was conducted through an interactive voice/web response system, according to a randomization schedule produced by an independent statistician."</p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Randomization was performed and assigned independently, held centrally, and not divulged to any other person involved in the trial until after database lock."</p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "A computer-generated block randomization schedule (...) was produced by an independent statistician and held at a central location. An interactive voice-response or Web-based response system was used to randomly assign the patients, in a 2:2:1:1 ratio"</p> <p>Justificativa: adequado</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Simple randomization was performed by computer-generated numbers"</p> <p>Justificativa: adequado</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "A randomization schedule was computer generated by an independent statistician and held centrally. An interactive web response system was used to allocate patients (...)."</p> <p>Justificativa: adequado</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Participants were randomized via an interactive web response system according to a randomization scheme generated before study initiation."</p> <p>Justificativa: adequado</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "At visit 1, each patient was assigned a unique number via an interactive voice response system (IVRS) and then at visit 2 the IVRS was used to randomly assign eligible participants to treatment in a 1:1 ratio."</p> <p>Justificativa: adequado</p>
<i>Sigilo de alocação</i>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Allocation to each treatment group was conducted through an interactive voice/web response system,</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Randomization was performed and assigned independently, held centrally, and not divulged to any other person involved in the trial</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "A computer-generated block randomization schedule, with block sizes of six, was produced by an independent</p>	<p>INCERTO</p> <p>Não fica claro como o sigilo de alocação foi mantido.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "A randomization schedule was computer generated by an independent statistician and held centrally.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "Participants were randomized via an interactive web response system according to a randomization scheme generated before study initiation."</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "The randomisation schedule was produced by an independent statistician, and was stratified by age group (2–5, 6–11, 12–17,</p>

		<p>according to a randomization schedule produced by an independent statistician.”</p> <p>Justificativa: Adequado.</p> <p>Utilizou-se um método de alocação centralizada que garante o sigilo de alocação.</p>	<p>until after database lock.’ Justificativa: Adequado.</p>	<p>statistician and held at a central location.”</p> <p>Justificativa: adequado</p>		<p>Justificativa: adequado</p>	<p>Justificativa: adequado</p>	<p>and 18–55 years)”</p> <p>Justificativa: adequado</p>
<p>Mascaramento (participantes e equipe)</p>	<p>Frequência de crises convulsivas (≥50%)</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: ‘Investigators, participants, and the sponsor were blinded to the treatment allocation.’</p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação (protocolo): ‘All patients will receive a pack of study IMP according to the randomization code. The identity of IMP assigned to patients will either be contained in individually sealed randomization code-break mailers, held by the investigator, study pharmacist or a designated person, or managed by Interactive Voice Response System (IVRS)’</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação (protocolo): ‘All patients will receive a pack of study IMP according to the randomization code. The identity of IMP assigned to patients will either be contained in individually sealed randomization code-break mailers, held by the investigator, study pharmacist or a designated person, or managed by Interactive Voice Response System (IVRS)’</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: ‘All participants were blinded to their group assignment (drug or placebo) although they were informed that they will participate in a study in which they will take either drug or placebo options.’</p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients, caregivers, investigators, individuals assessing the data, and the sponsor were unaware of the allocation of the patient (cannabidiol or placebo groups) and remained unaware until trial completion; however, they were not blinded to the volume of each received.”</p> <p>Justificativa: os participantes e equipe não foram cegados quanto ao volume do tratamento recebido.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Study treatments were supplied as a transdermal gel and contained in foil-lined sachets.”</p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Both cannabidiol and placebo were provided in identical 100 mL amber glass bottles and could not be distinguished visually. All patients, caregivers, investigators, and individuals assessing data were masked to group assignment.”</p>

			Justificativa: Adequado.	Justificativa: Adequado.		Isso pode ter influenciado o desfecho.		Justificativa: Adequado.
	Gravidade das convulsões	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado.	BAIXO RISCO Idem acima
	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima
	Saúde mental	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima
<i>Mascaramento (avaliadores dos desfechos)</i>	Frequência de crises convulsivas (≥50%)	BAIXO RISCO Citação: <i>'Investigators, participants, and the sponsor were</i>	BAIXO RISCO Justificativa: o desfecho foi avaliado pelos participantes e	BAIXO RISCO Justificativa: o desfecho foi avaliado pelos participantes e familiares, os quais	BAIXO RISCO Citação: <i>"Moreover, outcome assessment and statistical analysis of the data were performed</i>	ALTO RISCO Citação: <i>"Patients, caregivers, investigators,</i>	BAIXO RISCO Justificativa: o desfecho foi avaliado pelos participantes e familiares, os quais	BAIXO RISCO Citação: <i>"Both cannabidiol and placebo were</i>

		<p><i>blinded to the treatment allocation.'</i></p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	familiares, os quais estavam mascarados para a intervenção recebida	estavam mascarados para a intervenção recebida	<p><i>without information about the grouping of participants. The safety and data monitoring committee was not aware of the details of participants who received the drug or placebo and their identity."</i></p> <p>Justificativa: Adequado.</p>	<p><i>individuals assessing the data, and the sponsor were unaware of the allocation of the patient (cannabidiol or placebo groups) and remained unaware until trial completion; however, they were not blinded to the volume of each received."</i></p> <p>Justificativa: os participantes e equipe não foram cegados quanto ao volume do tratamento recebido. Isso pode ter influenciado o desfecho.</p>	estavam mascarados para a intervenção recebida	<p><i>provided in identical 100 mL amber glass bottles and could not be distinguished visually. All patients, caregivers, investigators, and individuals assessing data were masked to group assignment."</i></p>
Gravidade das convulsões	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
Qualidade de vida	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima

	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima
	Saúde mental	BAIXO RISCO Idem acima.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Frequência de crises convulsivas (≥50%)	ALTO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 19,7% (16/81) no grupo intervenção e 4,9% (4/81) no grupo placebo. No grupo intervenção as perdas foram mais frequentemente associadas a eventos adversos e retirada de consentimento	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de perdas entre os grupos foi de 14% no grupo intervenção (9/61), e 5% (3/59) no placebo. Foi utilizada análise por intenção de tratar.	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 2,63% (2/76) no grupo CBD 20mg, 2,73% (2/73) no grupo CBD 10mg, e 11,84% (9/76) no grupo placebo.	INCERTO Justificativa: não fica claro se houve ou não perdas de seguimento, e como essas perdas ocorreram entre grupos e quais as razões.	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 8,95% (6/67) no grupo CBD 20mg, 4,47% (3/67) no grupo CBD 10mg; não houve perdas no grupo placebo.	BAIXO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 11,29% (7/62) no grupo CBD 390mg, 9,52% (6/63) no grupo CBD 193mg, e 1,58% (1/63) no grupo placebo. Em todos os grupos as perdas foram associadas a eventos adversos e retirada de consentimento.	ALTO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 16,27% (14/86) no grupo CBD 20mg, e 1,18% (1/85) no grupo placebo. No grupo intervenção, as perdas foram principalmente associadas a eventos adversos.
	Gravidade das convulsões	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	INCERTO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: análise por intenção de tratar foi utilizada para os desfechos de segurança	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	INCERTO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Justificativa: análise por intenção de tratar foi utilizada para os desfechos de segurança.	BAIXO RISCO Justificativa: análise por intenção de tratar foi utilizada para os

								desfechos de segurança.
Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	INCERTO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
Qualidade de vida	Não avaliado.	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 50% (38/76) no grupo intervenção (CDB 20 mg/kg/dia), 50,7% (36/71) no grupo 10mg/kg/dia e 56,5% (43/76) no grupo placebo.	INCERTO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	ALTO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 16,27% (14/86) no grupo CBD 20mg, e 1,18% (1/85) no grupo placebo. No grupo intervenção, as perdas foram principalmente associadas a eventos adversos.	
Função cognitiva	ALTO RISCO Justificativa: a taxa de perdas foi de 19,7% (16/81) no grupo intervenção e 4,9% (4/81) no grupo placebo. No grupo intervenção as perdas foram mais frequentemente associadas a eventos adversos	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	ALTO RISCO Idem acima	

		e retirada de consentimento						
	Saúde mental	ALTO RISCO Idem acima	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	BAIXO RISCO Idem acima	Não avaliado	ALTO RISCO Idem acima
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		BAIXO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02365610) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02091375) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02224560) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	INCERTO Justificativa: consta o registro do protocolo (IRCT20210608051515N1) porém não está disponível.	ALTO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02224703) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados. Houve alteração na relação de desfechos desde o registro do protocolo (por exemplo, uso de medicamentos de resgate).	BAIXO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (ACTRN12616000510448) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	ALTO RISCO Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02224690) de maneira prospectiva. Houve alteração na relação de desfechos desde o registro do protocolo.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.