

## ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA/SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

**Canabinóides no Tratamento da Epilepsia em Idade Pediátrica: Uma Revisão Sistemática****Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy in Pediatric Age: A Systematic Review**Jorge Costa <sup>1</sup>,  Carlos Fontes Ribeiro <sup>2</sup>,  Filipe Palavra <sup>3</sup>

1-Faculdade de Medicina / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Faculdade de Medicina, Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR) / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria, Hospital Pediátrico; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR); Centro Clínico e Académico de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/RS/210034/2021>**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão Sistemática, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrônica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
 Systematic Review Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 2021. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Criança;  
 Canabinóides/uso terapêutico;  
 Epilepsia/tratamento farmacológico;  
 Epilepsias Mioclónicas/tratamento farmacológico;  
 Síndrome de Lennox Gastaut/tratamento farmacológico.

**Keywords:**

Child;  
 Cannabinoids/therapeutic use;  
 Epilepsies, Myoclonic/drug therapy;  
 Epilepsy/drug therapy;  
 Lennox Gastaut Syndrome/drug therapy.

**\*Autor Correspondente /****Corresponding Author:**

Filipe Palavra  
 Hospital Pediátrico de Coimbra  
 Avenida Dr. Afonso Romão  
 3000-602 Coimbra, Portugal  
[fpalavra@fmed.uc.pt](mailto:fpalavra@fmed.uc.pt)

Recebido / Received: 2021-05-16

Aceite / Accepted: 2021-10-01

Publicado / Published: 2021-10-20

**Resumo**

**Introdução:** A epilepsia é uma doença neurológica crónica comum. As terapêuticas atuais permitem controlar as crises na maioria dos doentes, mas existem epilepsias resistentes ao tratamento, considerando-se, neste caso, intervenções alternativas. Os canabinóides têm sido apontados como uma terapêutica com potencial, neste domínio.

**Objetivos:** Analisar a informação recolhida em estudos clínicos sobre a utilização de canabinóides para tratamento da epilepsia em idade pediátrica.

**Métodos:** Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura utilizando 4 bases de dados distintas: Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library. Incluíram-se estudos publicados nos últimos 10 anos (2010-2020), obedecendo aos seguintes critérios: 1) ensaios clínicos, estudos caso-controlo, estudos de coorte e estudos de caso, em que fossem utilizados canabinóides em monoterapia ou tratamento adjuvante; 2) estudos envolvendo a população pediátrica (idade inferior a 18 anos); 3) estudos envolvendo exclusivamente humanos, publicados em língua inglesa ou portuguesa. Utilizaram-se como palavras-chave: "epilepsy"; "cannabinoids"; "children"; "adolescents" e "endocannabinoids". Foi seguida a metodologia PRISMA na avaliação dos estudos selecionados.

**Resultados:** Após a identificação inicial de 121 referências, foram incluídos nesta revisão 27 estudos. Dos vários fitocannabinóides citados na literatura, apenas o canabidiol (CBD) demonstrou ser eficaz como terapêutica adjuvante ao tratamento com antiepiléticos no controlo das crises em epilepsias refratárias e com efeitos adversos ligeiros e bem tolerados, em idade pediátrica. Em doentes com diagnóstico de síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, sujeitos a tratamento adjuvante com CBD, demonstra-se melhoria da qualidade de vida e redução da frequência de crises. Por esse motivo, o Epidiolex® (solução oral com CBD altamente purificado) está formalmente aprovado para o tratamento de crianças com os referidos diagnósticos.

**Conclusão:** A evidência científica apenas corrobora a utilização do CBD no tratamento adjuvante das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, em idade pediátrica. Para além da redução da frequência de crises, o fármaco melhora a qualidade de vida destas crianças.

## Abstract

**Introduction:** Epilepsy is a common chronic neurological disease. Current therapies make it possible to control seizures in most patients, but there are treatment-resistant epilepsies, needing alternative interventions. Cannabinoids have been identified as a potential therapy in this field.

**Objectives:** To analyse the information collected in clinical studies on the use of cannabinoids for the treatment of epilepsy in pediatric age.

**Methods:** A systematic literature review was conducted using 4 different databases: Medline, PubMed, Embase and Cochrane Library. Studies published in the last 10 years (2010-2020) were included, obeying the following criteria: 1) clinical trials, case-control, cohort and case studies, in which cannabinoids were used in monotherapy or adjuvant treatment; 2) studies involving the pediatric population (less than 18 years); 3) studies involving exclusively humans, published in English or Portuguese. The following keywords were used: "epilepsy"; "cannabinoids"; "children"; "adolescents" and "endocannabinoids". The PRISMA methodology was followed in the evaluation of the selected studies.

**Results:** After the initial identification of 121 references, 27 studies were included in this review. Of the various phytocannabinoids cited in the literature, only cannabidiol (CBD) has been shown to be effective as an adjunct therapy to treatment with antiepileptic drugs in controlling seizures in refractory epilepsies and with mild and well-tolerated adverse effects, in pediatric age. In patients diagnosed with Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, who are undergoing adjuvant treatment with CBD, there is an improvement in quality of life and reduction in the frequency of seizures. For this reason, Epidiolex® (oral solution with highly purified CBD) is formally approved for the treatment of children with these diagnoses.

**Conclusion:** Scientific evidence only corroborates the use of CBD in the adjuvant treatment of Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, in pediatric age. In addition to reducing the frequency of seizures, the drug improves the quality of life of these children.

## Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais prevalentes a nível mundial. Cerca de 65 milhões de pessoas têm o diagnóstico de epilepsia, sendo que aproximadamente 25% são crianças com idade inferior a 15 anos. A incidência anual de epilepsia em crianças varia entre 33 e 82 em 100 000 indivíduos por ano nos países desenvolvidos. Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia padecem de doença resistente à terapêutica.<sup>1-4</sup> A epilepsia resistente ao tratamento (ERT) pode ser definida como a que resulta de uma falência no alcance da remissão sustentada das crises após terapêutica adequada com pelo menos 2 antiepilépticos.<sup>2,3</sup>

Para além da morbilidade significativa associada a esta patologia e mortalidade não desprezível entre os pacientes com ERT, a incidência precoce está associada a atrasos cognitivos, motores, comportamentais e do desenvolvi-

mento importantes.<sup>1</sup> Devido ainda ao facto de uma percentagem significativa de doentes não atingirem o controlo das crises através da terapêutica convencional com antiepilépticos e dado também as terapêuticas de segunda linha (como a dieta cetogénica, a estimulação do nervo vago e a cirurgia de epilepsia) estarem associadas a taxas de resposta variáveis, nos últimos anos tem havido uma maior procura de terapêuticas alternativas e desenvolvimento de novos medicamentos que possam ter propriedades antiepilépticas por mecanismos distintos.

Os canabinóides têm-se assumido como uma terapêutica interessante, a este nível, em particular um dos fitocannabinóides mais importantes dos extratos de *Cannabis* e sem propriedades psicoativas – o cannabidiol (CBD). O potencial terapêutico do CBD como fármaco antiepiléptico tem-se revelado interessante, em doentes com diagnóstico de ERT.<sup>5</sup> Estudos clínicos em regime

aberto (sem ocultação) sugeriram que o CBD tem propriedades anticonvulsivantes num espectro alargado de síndromes epiléticas de diversas etiologias<sup>6</sup> e estudos mais recentes aleatorizados, controlados e duplamente cegos vieram demonstrar que o CBD, como terapêutica adjuvante na dose de 20 mg/kg/dia, reduziu significativamente a frequência de crises em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut que receberam o tratamento com CBD, como adjuvante.<sup>7-9</sup>

A planta de *Cannabis* tem aproximadamente 100 fitocannabinóides e, para além do CBD, assume ainda relevância (pela sua abundância) o tetrahydrocannabinol (THC). Nos últimos anos, os estudos têm-se focado mais no potencial terapêutico do CBD, em oposição ao THC, precisamente porque este último tem importante atividade psicoativa e menor atividade antiepilética (existem ainda estudos que referem que, em cérebros epiléticos, o THC pode ter propriedades pró-convulsivantes).<sup>10,11</sup>

O objetivo desta revisão é analisar a literatura existente sobre a utilização de canabinóides no tratamento da epilepsia em idade pediátrica.

### O sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é constituído por receptores canabinóides – receptores canabinóides 1 (CB1) e 2 (CB2) –, enzimas de síntese, degradação e transportadores (enzimas do metabolismo). No sistema nervoso central (SNC), o sistema endocanabinóide está implicado num elevado número de processos biológicos, incluindo no desenvolvimento e funcionamento cerebral: influencia a comunicação sináptica, modula a saciedade, ansiedade, aprendizagem e memória, o crescimento e o desenvolvimento.<sup>12</sup>

Os principais receptores canabinóides (CB1 e CB2) são receptores acoplados à família de proteínas G, no entanto diferem na sua distribuição e função no organismo. O receptor CB1 está localizado entre os lípidos das membranas celulares, principalmente em estruturas do SNC (cérebro, tronco cerebral e medula espinhal) e também no sistema nervoso periférico, embora mais escassamente. O receptor CB1 tem um papel regulador na proliferação, diferenciação e migração das células progenitoras neurais, pelo que a ativação deste receptor é importante para a cognição e memória, modulando outras atividades fisiológicas e vias de transdução de sinais. Pelo contrário, o CB2 é maioritariamente expresso nos tecidos periféricos do sistema imunitário (como

o baço e gânglios linfáticos), medula óssea, células B e macrófagos, podendo a sua ativação conduzir a algum tipo de imunossupressão. Também há expressão limitada do CB2 nos neurónios do sistema nervoso central, incluindo no tronco cerebral e hipocampo, onde a sua ativação pode afetar a excitabilidade neuronal. Em conjunto, podem exercer atividade sobre os neurónios indiferenciados, envolvendo-se na regulação, proliferação, manutenção do ciclo celular e diferenciação das células neurais progenitoras. Ambos podem iniciar mecanismos de transdução típicos das proteínas às quais estão ligados, incluindo a inibição da atividade da adenil-ciclase, abertura de canais de potássio, encerramento de canais de cálcio e estimulação de proteínas cinases. No entanto, os receptores CB1 e CB2 são estruturalmente diferentes, havendo apenas 44% de homologia na sua composição.<sup>12</sup>

Os receptores endocanabinóides podem ainda desempenhar um papel relevante em aspetos de natureza mais sistémica, como é o caso da regulação da homeostase da glicose e do sistema cardiovascular. Ambos os receptores CB1 e CB2 influenciam a contractilidade cardíaca, a frequência cardíaca e a pressão sanguínea. A estimulação do CB1 resulta numa diminuição da contractilidade dos cardiomiócitos, enquanto do CB2 aumenta a força de contração das células musculares cardíacas. Este mesmo receptor pode exercer efeitos cardioprotectores contra a lesão provocada pela isquémia e reperfusão subsequente.<sup>12</sup>

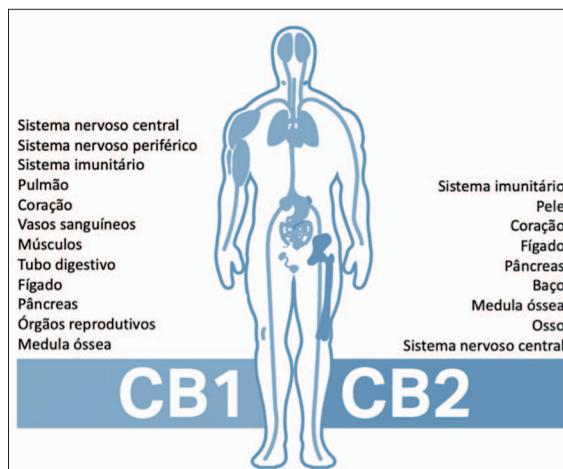
Para além da clássica localização dos receptores canabinóides nas membranas plasmáticas, a presença no compartimento intracelular, como no retículo endoplasmático, endossomas, lisossomas, mitocôndrias e no próprio núcleo foi já demonstrada. A presença de receptores canabinóides na membrana mitocondrial tem sido foco de alguma investigação, que permite, assim, ligar este sistema aos processos bioenergéticos celulares. A sinalização por canabinóides no sistema nervoso entérico sugere um papel relevante na modulação da atividade neural entérica, transmissão sináptica, função mitocondrial e estabelece esta mesma via de sinalização como um possível alvo terapêutico na patologia funcional intestinal. Baixos níveis de receptores canabinóides estão também presentes em vários tipos de células hepáticas, incluindo os hepatócitos, células estreladas e células do endotélio vascular, podendo exercer alguma função na acumulação de gordura local.<sup>12</sup>

Também na pele e estruturas com ela relacionadas (fibras nervosas cutâneas, macrófagos, queratinócitos, folículos pilosos, mastócitos, fibroblastos e glândulas sebáceas e sudoríparas) se encontra descrita a presença de recetores canabinóides, sugerindo-se que possam ter atividade anti-inflamatória e anti-tumoral.<sup>12</sup> Estes recetores participam ainda no controlo do metabolismo energético pelas células musculares esqueléticas, na formação de novas células musculares e na regulação do alongamento ósseo. Com a demonstração da presença de recetores endocanabinóides nos sistemas respiratório, urinário e reprodutivo reforça-se também a distribuição verdadeiramente sistémica dos efeitos mediados pelos canabinóides endógenos.<sup>12</sup> A **Fig. 1** resume os locais onde é possível encontrar os recetores CB1 e CB2.

Os dois endocanabinóides melhor caracterizados e estudados são a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), funcionando como mediadores parácrinos, isto é, atuando nas células próximas do seu local de síntese, sem entrar na circulação sistémica. A título de exemplo, podem ser formados por leucócitos ou plaquetas circulantes durante um quadro de choque hipovolémico e são capazes de induzir relaxamento vascular que acompanha este fenómeno, através da ativação dos recetores CB1 na superfície das células musculares lisas. Ações parácrinas semelhantes ocorrem no cérebro, onde os endocanabinóides medeiam um mecanismo de sinalização local que permite aos neurónios serem capazes de alterar a despolarização neuronal. Os endocanabinóides produzidos difundem-se retrogradamente, ao longo da sinapse, para regular a libertação de neurotransmissores nos terminais dos axónios circundantes, um processo denominado sinalização retrógrada.<sup>12</sup>

A anandamida foi o primeiro endocanabinóide a ser descoberto e permanece o mais estudado. No entanto, funciona apenas como agonista parcial dos recetores canabinóides. O 2-AG é o endocanabinóide mais prevalente no cérebro e atua como agonista completo dos referidos recetores. Ainda assim, a anandamida acumula a função de agonista completo do recetor transitório dos canais de cationes transitórios, subfamília V, membro I (TRPV1).<sup>12</sup>

O 2-AG tem função de mensageiro retrógrado em múltiplas sinapses cerebrais. Após ativação pós-sináptica, há síntese de novo de 2-AG, sendo de seguida libertado, ativando os recetores CB1 pré-sinápticos, ao mesmo tempo que inibe a libertação de neurotransmissores. Enquanto o 2-AG primariamente transmite um



**Figura 1.** Distribuição dos recetores CB1 e CB2 pelos diferentes órgãos e estruturas (adaptado de <https://wholisticmatters.com>).

sinal rápido, retrogradamente transitório, a anandamida pode funcionar como elemento de sinalização retrógrada lenta ou como agonista do recetor vanilóide. Assim, a ativação persistente do recetor CB1 limita a libertação de neurotransmissores em múltiplas sinapses cerebrais, de onde pode resultar um conjunto diversificado de efeitos fisiológicos (ou patológicos).

As plantas do género *Cannabis* produzem canabinóides farmacologicamente ativos, capazes de se ligar e atuar nos recetores do sistema endocanabinóide. Entre os seus constituintes, os mais abundantes são o CBD e o THC, sendo, por sua vez, também os componentes mais estudados. O CBD funciona essencialmente por antagonismo indireto dos recetores, particularmente da neurotransmissão mediada pela anandamida, enquanto o THC atua principalmente como um agonista parcial desses recetores, sendo responsável por alguns dos efeitos psicoativos reconhecidos a estes compostos.<sup>13</sup> Para além do seu efeito nos recetores endocanabinóides, o THC liga-se e modula vários recetores em concentrações micromolares incluindo os recetores potenciais transitórios (TRP) TRPA1, TRPV2 e TRPM8, o recetor GPR55, o recetor 5-HT3A, o recetor do peroxissoma proliferador ativado gama (PPAR- $\gamma$ ), os recetores opióides  $\mu$  e  $\delta$ , beta-adrenorecutores e alguns subtipos do recetor para o cálcio, o sódio e o potássio. Esta é a informação que subjaz ao racional que justifica a utilização destes compostos no tratamento da ERT, também em idade pediátrica.<sup>12,13</sup>

## Métodos

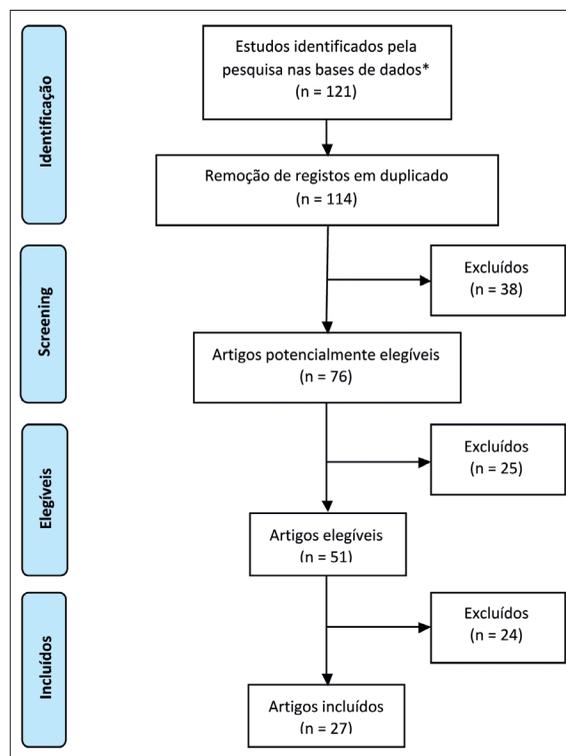
Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização de canabinóides como tratamento farmacológico de crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos) com diagnóstico de epilepsia. A pesquisa foi conduzida de acordo com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement*. As bases de dados Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library foram utilizadas para pesquisa de estudos publicados entre 2010 e 2020, em inglês ou português, utilizando-se os seguintes termos e palavras-chave: “cannabinoids”; “endocannabinoids”; “epilepsy”; “children”; “adolescents”. Foram aplicados os filtros relativos a ensaios clínicos (incluindo aleatorizados e controlados), estudos caso-controlo, estudos de coorte e estudos de caso, em que fossem utilizados canabinóides em monoterapia ou tratamento adjuvante e em que o texto integral estivesse disponível para consulta.

Após a identificação das referências bibliográficas, as mesmas foram transcritas para um documento único, onde se procedeu à eliminação dos títulos repetidos. Procedeu-se, de seguida, à leitura dos títulos, eliminando-se os que não faziam referência à pesquisa de interesse. Dos artigos remanescentes, foi feita a leitura do resumo, identificando os que obedeciam aos critérios de inclusão na revisão. Finalmente, após a aplicação deste critério, foi feita a leitura integral dos trabalhos remanescentes, que dão corpo a esta revisão sistemática, por dois investigadores, de forma independente. De cada um dos estudos assim identificados extraiu-se a informação relacionada com as características demográficas e clínicas da amostra, as variáveis relativas à eficácia e segurança dos canabinóides em cada um dos contextos avaliados e refletiu-se sobre potenciais fontes de enviesamento.

## Resultados

A **Fig. 2** representa o fluxograma com o circuito dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática.

A pesquisa nas bases de dados acima mencionadas devolveu 121 (n=121) referências bibliográficas (Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library). Foram removidas 7 entradas, devido ao facto de se encontrarem em duplicado (n=114). Posteriormente, por se tratar de artigos de revisão (sistemática ou narrativa), comentários do autor, artigos de perspectiva e resumos de comunicações, foram excluídas 38 entradas, ficando



**Figura 2.** Diagrama de fluxo PRISMA.

\*Bases de dados consultadas: Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library.

em 76 o número de estudos potencialmente elegíveis para a revisão sistemática. Após leitura do título, foram excluídos 25 trabalhos, não preenchendo os critérios de inclusão. Já depois da leitura do resumo, foram adicionalmente excluídos 24 trabalhos, fundamentalmente por não versarem a utilização de canabinóides em humanos, particularmente em idade pediátrica. Após este processo de seleção, identificaram-se 27 artigos que constituíram a base desta revisão sistemática. A **Tabela 1** apresenta um resumo da informação recolhida nos estudos que avaliaram a eficácia e a segurança destes fármacos, organizados por ano de publicação.

Nos estudos aleatorizados e controlados analisados foram incluídos, no total, 550 doentes. Estes estudos foram realizados sobretudo em indivíduos com encefalopatias epiléticas graves e resistentes ao tratamento, nomeadamente síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Os doentes incluídos nestes estudos estavam a receber entre 1 a 6 (média de 3) fármacos antiepiléticos em concomitância (incluindo clobazam e ácido valpróico/valproato de sódio), mantendo, ainda assim, crises epiléticas frequentes. Estes estudos de-

**Tabela 1.** Resumo dos estudos incluídos e que avaliaram o binómio eficácia/segurança dos canabinóides no tratamento de epilepsias de início em idade pediátrica.

Autores	Amostra	Diagnóstico clínico	Desenho de estudo	Idades	Fármaco	Objetivo	Resultados
Porter BE, et al <sup>10</sup>	N=19	Síndromes de Lennox-Gastaut, Doose e Dravet; epilepsia idiopática (sem outra especificação)	Questionário aos pais, retrospectivo	2-16 anos	Extrato de Cannabis enriquecido com CBD	Redução da frequência de crises	Em 16 casos (84%), os pais reportaram uma diminuição da frequência de crises; destes, em 2 casos (11%) reportou-se a ausência de crises sob CBD, em 8 (42%) uma redução superior a 80% e em 6 (32%) uma redução de 25%-60% da frequência mensal de crises
Hussain SA, et al <sup>14</sup>	N=117 pais	Epilepsia fármaco-resistente em crianças, incluindo espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut	Questionário online	Média de 6 anos, ao início do tratamento	CBD oral (dose mediana de 4,3 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	85% dos pais referiram uma redução na frequência de crises; 14% reportaram ausência de crises sob terapêutica; o tempo mediano de exposição foi de 6,8 meses
Press CA, et al <sup>15</sup>	N=75	Síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Doose	Relatos de pais	30 dias - 18 anos	Extratos orais de Cannabis	Redução da frequência de crises e tolerabilidade	57% reportaram uma redução na frequência de crises e 33% uma diminuição de ≥50% na frequência mensal de crises; como efeitos adversos, 13% referiram aumento da frequência de crises e 12% sonolência/fadiga
Saade D, et al <sup>16</sup>	N=1	Epilepsia maligna com crises parciais migratórias da infância	Relato de caso	10 meses	CBD, na dose de 25 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Melhoria do estado geral e desenvolvimento, com redução da frequência de crises de 10-20 por dia para 5 por semana, tendo havido 9 dias sem crises, em 6 meses de acompanhamento clínico
Tzadok M, et al <sup>5</sup>	N=74	Epilepsias refratárias a tratamento com mais de 7 antiépilepticos	Sem ocultação, retrospectivo e multicêntrico	1-18 anos	Extratos orais de Cannabis enriquecidos com CBD (1-20 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	Em 89% dos casos houve redução da frequência de crises: 18% reportaram uma redução de 75%-100%; 34% uma redução de 50%-75%; 12% uma redução de 25%-50%; e 25% uma redução <25% na frequência mensal de crises; em 7% dos casos houve agravamento da frequência de crises, levando à descontinuação do tratamento
Devinsky O, et al <sup>6</sup>	N=214	Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut	Sem ocultação	1-30 anos	CBD, até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia	Análise de eficácia (redução na frequência mensal de crises convulsivas) e segurança	Redução mediana de 36,5% na frequência mensal de crises convulsivas; os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência (25%), anorexia (19%) e diarreia (19%)
Devinsky O, et al <sup>8</sup>	N=120	Síndrome de Dravet	Aleatorizado e controlado com placebo	2-18 anos	CBD, 20 mg/kg/dia	Redução da frequência mensal de crises	Redução mediana de 22,8% na frequência mensal de crises convulsivas, em comparação com placebo; 43% dos doentes que receberam CBD tiveram uma redução igual ou superior a 50% na frequência mensal de crises (vs 27% com placebo)
Gofshteyn JS, et al <sup>17</sup>	N=7	FIRES (síndrome epilética relacionada com infeção febril)	Sem ocultação	Média de 7 anos	CBD (dose máxima de 25 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	Redução média de 90,94% na frequência de crises 4 semanas após a introdução do CBD; redução média de 71,8% da frequência de crises às 48 semanas de tratamento com CBD
Kaplan EH, et al <sup>18</sup>	N=5	Síndrome de Sturge-Weber	Sem ocultação	2-19 anos	CBD, na dose máxima de 25 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises, tolerabilidade e qualidade de vida	2 indivíduos foram retirados do estudo por falta de eficácia; nos restantes 3, registou-se uma redução na frequência mensal de crises à semana 14 de tratamento de 10%, 83% e 90%, respetivamente, todos reportando melhoria na qualidade de vida; os efeitos adversos mais frequentes foram o aumento transitório do número de crises e alterações do comportamento
Devinsky O, et al <sup>9</sup>	N=225	Síndrome de Lennox-Gastaut	Aleatorizado e controlado com placebo	2-55 anos	CBD, 10 ou 20 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises atónicas durante o período de tratamento	Redução de 41,9% na frequência de crises atónicas para a dose de 20 mg/kg/dia; redução de 37,2% para a dose de 10 mg/kg/dia; redução de 17,2% para o placebo (diferenças estatisticamente significativas para ambas as doses vs placebo)
Hausman-Kedem M, et al <sup>11</sup>	N=57	Epilepsia refratárias	Observacional	1-20 anos	Óleo de Cannabis oral (ratio CBD/THC de 20:1)	Redução na frequência mensal de crises	56% dos doentes tiveram uma redução de ≥50% na frequência mensal de crises; crianças com menos de 10 anos experimentaram uma melhor resposta ao tratamento; foram reportados efeitos adversos em 46% dos doentes
Thiele EA, et al <sup>19</sup>	N=171	Síndrome de Lennox-Gastaut	Aleatorizado e controlado com placebo	2-55 anos	CBD, 20 mg/kg	Redução da frequência mensal média de crises atónicas	No grupo a receber CBD, diminuição de 43,9% na frequência média de crises atónicas mensais (vs 21,8% no grupo placebo)

CBD, canabidiol; FIRES, síndrome epilética relacionada com infeção febril; THC, tetrahydrocannabinol. A disposição dos estudos na tabela obedece a uma ordem crescente, no tocante ao ano de publicação, de 2013 a 2020.

**Tabela 1.** Resumo dos estudos incluídos e que avaliaram o binómio eficácia/segurança dos canabinóides no tratamento de epilepsias de início em idade pediátrica. (continuação)

Autores	Amostra	Diagnóstico clínico	Desenho de estudo	Idades	Fármaco	Objetivo	Resultados
Szaflarski JP, et al <sup>20</sup>	N=70 crianças; N=62 adultos	Epilepsias fármaco-resistentes	Sem ocultação	Crianças: idade média de 10,1 anos à data da inclusão	CBD, máximo de 50 mg/kg/dia	Análise da segurança, efeitos adversos frequência e gravidade das crises	Para doses de CBD entre 20 e 30 mg/kg/dia, registou-se uma redução de 63,6% na frequência mensal de crises, à semana 12 do estudo (dados combinados para crianças e adultos). Para a população pediátrica, exclusivamente, essa redução foi de 66,5% à semana 12. Às 48 semanas de seguimento, os resultados foram relativamente semelhantes.
Devinsky O, et al <sup>21</sup>	N=34	Síndrome de Dravet	Aleatorizado e controlado com placebo	4-10 anos	CBD, nas doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/dia	Farmacocinética da solução oral de CBD e respetiva segurança	Exposição ao CBD e seus metabolitos aumentam proporcionalmente com a dose; observou-se interação com o clobazam; os efeitos adversos mais frequentes foram febre, sonolência e anorexia
Reithmeier D, et al <sup>22</sup>	N=28	Crianças com epilepsias fármaco-resistentes	Protocolo de um estudo em regime aberto, sem ocultação	1-10 anos	Extrato de óleo de Cannabis sativa enriquecido com CBD	Análise de eficácia e segurança	Inexistentes (a publicação diz respeito apenas à apresentação do protocolo do estudo)
Neubauer D, et al <sup>23</sup>	N=66	Epilepsias fármaco-resistentes com início na infância	Observacional	Mediana de 8 anos, à inclusão no estudo	CBD, na dose de 8 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Em 48,5% houve uma redução $\geq$ 50% na frequência mensal de crises; 21,2% dos doentes ficaram livres de crises; 22,7% não responderam ao tratamento
Laux LC, et al <sup>24</sup>	N=607	Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet	Sem ocultação	1,7-51 anos	CBD	Eficácia e tolerabilidade de CBD solução oral; redução do número médio de crises mensais	Às 12 semanas de tratamento, 20% dos indivíduos abandonaram o estudo por falta de eficácia e 44% reduziram o número de crises em 50% ou mais; desses, considerados respondedores, às 96 semanas, 53%, 23% e 6% tiveram uma redução de $\geq$ 50%, $\geq$ 75% e 100%, respetivamente. Sonolência (30%) e diarreia (24%) foram os principais efeitos adversos
Thiele E, et al <sup>25</sup>	N=366	Síndrome de Lennox-Gastaut	Extensão em regime aberto (sem ocultação) dos ensaios aleatorizados e controlados conduzidos previamente	2-55 anos	CBD, máximo de 30 mg/kg/dia	Eficácia e segurança de CBD a longo termo	Redução média de 48%-60% na frequência mensal de crises atónicas, às 48 semanas de tratamento; redução média de 48%-57% na frequência mensal de qualquer tipo de crise, às 48 semanas de tratamento; 88% dos doentes e cuidadores reportaram melhorias nas escalas utilizadas; os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (26,8%) e sonolência (23,5%)
Devinsky O, et al <sup>26</sup>	N=264	Síndrome de Dravet	Extensão em regime aberto (sem ocultação) dos ensaios aleatorizados e controlados conduzidos previamente	Média de 9,8 anos à entrada no estudo	CBD, dose média de 21,2 mg/kg/dia	Eficácia e segurança de CBD a longo termo	44% de redução na frequência mensal de crises convulsivas às 48 semanas; 51% de redução na frequência mensal de todo o tipo de crises às 48 semanas; 85% dos doentes e cuidadores reportaram melhorias nas escalas utilizadas; os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (34,5%) e febre (27,3%)
Knupp KG, et al <sup>27</sup>	N=21	Encefalopatias epiléticas, epilepsia generalizada idiopática e epilepsia focal	Observacional e prospetivo	Mediana de 10,3 anos (mínimo de 1 mês; máximo de 21 anos)	Extratos orais de Cannabis	Redução da frequência de crises	24% tiveram uma redução de 50% ou mais na frequência de crises às 8 semanas de tratamento, em comparação com a frequência basal
Mitelpunkt A, et al <sup>1</sup>	N=16	Epilepsias fármaco-resistentes, com falência a pelo menos 4 fármacos	Sem ocultação	Média de 9,1 anos	PTL-101 (formulação oral de CBD altamente purificado), dose máxima de 25 mg/kg	Redução da frequência mensal de crises	56% dos doentes diminuíram pelo menos 50% a frequência mensal de crises
Poisson K, et al <sup>28</sup>	N=3	Epilepsia da infância com crises focais migratórias associadas a mutação do gene <i>KCNT1</i>	Sem ocultação	Média de 27 meses, ao diagnóstico	CBD, 25-30 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Em dois doentes registou-se um aumento de crises (+13% e +20%) e num terceiro doente não houve alterações às 12 semanas de tratamento, comparando com a <i>baseline</i> . Para doses de 25 mg/kg/dia e após 16 semanas de tratamento, 1 doente registou uma redução de 12% na frequência mensal de crises.

CBD, canabidiol; FIRES, síndrome epilética relacionada com infeção febril; THC, tetrahidrocannabinol. A disposição dos estudos na tabela obedece a uma ordem crescente, no tocante ao ano de publicação, de 2013 a 2020.

monstraram a eficácia do CBD, em associação aos fármacos já em uso (e não em monoterapia) na redução da frequência de crises, particularmente tendo como objetivo primário a redução em pelo menos 50% na frequência mensal desses mesmos eventos paroxísticos. Demonstrou-se uma maior eficácia do CBD em doses de, pelo menos, 20 mg/kg/dia, sendo o benefício atribuível a esta dose rapidamente observado, nas primeiras 4 semanas de tratamento.<sup>8,9,19,21</sup> Num estudo de farmacocinética conduzido por Wheless et al, verificou-se que o CBD atinge concentrações plasmáticas estáveis em 2-6 dias, com administração duas vezes ao dia, sendo genericamente bem tolerado.<sup>29</sup> Ainda assim, foi possível observar que o tratamento com CBD se associou à deteção de mais efeitos adversos (em comparação com o grupo tratado com placebo), particularmente sonolência (agravada pela utilização simultânea de clobazam, ainda que sem rebote no controlo das crises<sup>30</sup>), diminuição do apetite, fadiga, diarreia e elevação da atividade sérica de enzimas hepatocitárias (particularmente quando utilizado o CBD em associação ao ácido valpróico). Não obstante, estes efeitos adversos foram graduados como ligeiros a moderados, resolvendo-se durante o período de seguimento, nos vários estudos.<sup>11,15,19,20,21,24,25,27,29</sup> Gaston e colaboradores conduziram um trabalho que permitiu verificar que doses crescentes de CBD levam a aumentos das concentrações plasmáticas de topiramato, rufinamida e de N-desmetilclobazam (o principal metabolito ativo do clobazam), variando em sentido oposto as concentrações de clobazam.<sup>31</sup>

Nos vários estudos incluídos na revisão foi ainda possível validar o benefício associado à utilização do CBD em concomitância com outros fármacos antiepiléticos na melhoria de algumas métricas relacionadas com a qualidade de vida dos doentes e da família.<sup>10,15,32,33</sup> Ainda que tenham sido utilizados diferentes instrumentos e diferentes metodologias para as recolher, destacam-se as melhorias observadas na *Caregiver Global Impression of Change*, na escala de sonolência de Epworth, no *Childhood Epilepsy Questionnaire* e na escala de comportamento adaptativo de Vineland. O perfil socioeconómico dos doentes tratados com CBD foi estudado por Szafarski et al, tendo-se concluído que idade mais avançada e rendimentos mais baixos associam-se a pior qualidade de vida nos doentes tratados, apesar da disponibilização gratuita do medicamento.<sup>32</sup>

## Discussão

O tratamento da epilepsia em idade pediátrica pode revelar-se um verdadeiro desafio clínico, particularmente se considerados os casos de entidades fármaco-resistentes (independentemente da classificação etiológica). A possibilidade de utilização de canabinóides na abordagem terapêutica destas situações tem proporcionado um debate interessante, que tem extravasado para a opinião pública. No entanto, a evidência recolhida permite apenas uma afirmação cientificamente válida: somente o benefício associado à utilização do CBD (e não de outros canabinóides) se encontra comprovado no tratamento de epilepsias em idade pediátrica, nomeadamente de casos de síndrome de Dravet ou síndrome de Lennox-Gastaut, como adjuvante (nunca em monoterapia), em doses próximas de 20 mg/kg/dia. Todas as (eventuais) utilizações clínicas adicionais não têm suporte bibliográfico, pelo que não podem, à luz do conhecimento atual, ser recomendadas.<sup>13</sup>

Os estudos com maior controlo experimental, tanto relativamente ao canabinóide usado como à respetiva dose, demonstram que o fármaco é genericamente bem tolerado e eficaz, nas síndromes epiléticas supracitadas. Adicionalmente, nesse mesmo contexto clínico, a eficácia do CBD no controlo das crises pode ser potenciada pela utilização de outros antiepiléticos, assumindo especial relevo o clobazam (que também é de metabolização hepática, requerendo-se mais estudos para que se possa melhor compreender a relação entre estes dois fármacos e a sinergia que poderão proporcionar, em termos clínicos).

Os estudos não aleatorizados ou controlados que foram revistos não permitem, pelas suas características, aprofundar os dados de eficácia documentados pelos ensaios clínicos, mas poderão ser importantes para compreender o impacto que a utilização dos canabinóides pode ter em algumas métricas de qualidade de vida (da criança epilética e da própria família). A sua leitura, contudo, permite a identificação de algumas fontes de enviesamento. Desde logo, existe um viés de seleção e participação nestes estudos em regime aberto (sem ocultação), sendo que o autopreenchimento dos instrumentos de medida tende a incrementar a magnitude dos efeitos benéficos e a minimizar os eventuais efeitos adversos que tenham surgido. Os casos com melhor resposta ao tratamento tendem a manter-se mais tempo no protocolo de seguimento, o que poderá amplificar o potencial benefício clínico associado. Para além disso,

parece existir um importante viés de etnia na população incluída nos vários estudos, pois praticamente todos os casos se referem a crianças de raça caucasiana, não sendo automaticamente generalizável para outras populações o eventual benefício clínico encontrado. Finalmente, não é possível avaliar a magnitude do efeito placebo nestes estudos, pois a grande maioria não é controlada dessa forma. Sabemos, contudo, que é absolutamente expectável que ele exista, tanto mais que o produto em investigação é mediático e não consensual, podendo não haver isenção suficiente de quem avalia o seu efeito, particularmente em métricas pouco tangíveis e subjetivas.

Um último aspeto que merece comentário diz respeito à utilização de formulações artesanais de *Cannabis* em alguns dos estudos (extratos orais). Tal introduz uma variabilidade indesejável na avaliação do efeito terapêutico, pois a composição em fitocannabinóides é também muito variável na própria planta, não sendo possível atribuir a um determinado composto um efeito biológico preciso, nem saber a que doses foram as crianças submetidas, para avaliar os eventuais efeitos adversos que possam surgir.

É, assim, evidente que o CBD se poderá tornar um instrumento terapêutico interessante, a curto prazo, no tratamento de crianças com diagnóstico de Síndrome de Dravet ou Síndrome de Lennox-Gastaut. Todavia, serão necessários vários estudos para poder alargar (ou não) o leque de epilepsias que poderão ser tributárias desta estratégia terapêutica, no futuro. Tal só será possível se forem considerados todos os aspetos do método científico que permitem a obtenção de dados robustos e de qualidade, com isenção e objetividade.

## Conclusão

São poucos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados que permitem fazer uma avaliação cuidada do benefício dos canabinóides no tratamento de crianças com epilepsia. Todavia, existe evidência que suporta a utilização do CBD no tratamento de duas síndromes epiléticas específicas (a de Dravet e a de Lennox-Gastaut), na infância. Mais estudos serão necessários para se poder eventualmente alargar a possibilidade de utilização destas substâncias no tratamento de outras condições clínicas. Até ao cabal esclarecimento da dimensão do binómio benefício/risco dos canabinóides nestas ou em qualquer outra indicação, a prescrição médica deve apenas pautar-se pela evidência científica existente. ■

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy Behav.* 2019;98:233-7. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.007
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:475-82. doi:10.1111/epi.12550
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512-21. doi:10.1111/epi.13709
- Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räisänen S, et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open.* 2017;2:76-83. doi:10.1002/epi4.12036
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* 2016;35:41-4. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.004
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:270-8. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
- Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Flamini JR, Moretz K, Diamond MP, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:2011-20. doi:10.1056/nejmoa1611618
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1888-97. doi:10.1056/NEJMoa1714631
- Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29:574-77. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.037
- Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev.* 2018;40:544-51. doi:10.1016/j.braindev.2018.03.013
- de Fonseca FR, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cipitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* 2005;40:2-14.
- Wong SS, Wilens TE. 6.54 Medical uses of cannabinoids in

- children and adolescents: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:S295. doi:10.1016/j.jaac.2017.09.399
14. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;47:138-41. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.009
  15. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49-52. doi:10.1016/j.yebeh.2015.02.043
  16. Saade D, Joshi C. Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report. *Pediatr Neurol*. 2015;52:544-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.008
  17. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*. 2017;32:35-40. doi:10.1177/0883073816669450
  18. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;71:18-23.e2. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009
  19. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWP-CARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-96. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
  20. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav*. 2018;87:131-6. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.020
  21. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90:e1204-11. doi:10.1212/WNL.0000000000005254
  22. Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, Lyon AW, Alcorn J, Acton B, et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: A phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatr*. 2018;18:1-9. doi:10.1186/s12887-018-1191-y
  23. Neubauer D, Perkovi Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79-85. doi:10.1016/j.yebeh.2018.02.009
  24. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015
  25. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60:419-28. doi: 10.1111/epi.14670.
  26. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60:294-302. doi:10.1111/epi.14628
  27. Knupp KG, Rice JD, Helmkamp LJ, Galinkin J, Sempio C, Jost K, et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure*. 2019;72:23-27. doi:10.1016/j.seizure.2019.09.007
  28. Poisson K, Wong M, Lee C, Cilio MR. Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: An open-label, prospective, interventional study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:77-81. doi:10.1016/j.ejpn.2019.12.024
  29. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*. 2019;33:593-604. doi:10.1007/s40263-019-00624-4
  30. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Ampah SB, Liu Y, Grayson LP, et al. Drug-drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in an open-label Expanded Access Program. *Epilepsy Behav*. 2019;98:201-6. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.008
  31. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58:1586-92. doi:10.1111/epi.13852
  32. Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP. Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70:364-9. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.033
  33. Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2017;58:123-7. doi:10.1111/epi.13617