

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
CURSO DE BIOMEDICINA**

ALICE FERREIRA INÁCIO

**SÍNDROME DE LENNOX- GASTAUT:
UMA PERSPECTIVA SOBRE O CANABIDIOL**

**CRICIÚMA
2021**

ALICE FERREIRA INÁCIO

**SÍNDROME DE LENNOX- GASTAUT:
UMA PERSPECTIVA SOBRE O CANABIDIOL**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Bacharel no curso de Biomedicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. Me. Eduardo João Agnes

CRICIÚMA

2021

ALICE FERREIRA INÁCIO

**SÍNDROME DE LENNOX- GASTAUT:
UMA PERSPECTIVA SOBRE O CANABIDIOL**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de Bacharel no Curso
de Biomedicina da Universidade do
Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Criciúma, 21 de junho de 2021.

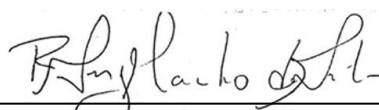
BANCA EXAMINADORA



Prof. Eduardo João Agnes - Mestre - (Universidade do Extremo Sul Catarinense)
– Orientador



Profa. Josiane Budni - Doutora- (Universidade do Extremo Sul Catarinense)



Prof. Ricardo Andrez Machado de Ávila - Doutor - (Universidade do Extremo Sul
Catarinense)

*Dedico este trabalho à Alice de 2017.
Obrigada por não ter desistido.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a mim pelo foco, dedicação e persistência para concluir este estudo.

Agradeço aos meus pais, Estélio e Adelaire. Esse trabalho só aconteceu porque vocês acreditaram em mim, me dando apoio, incentivo e força quando achei que não conseguiria, amo vocês. A minha irmã Aline, por ter aguentado minhas lamentações.

Aos meus amigos, Jorge, Taise e Dhyana, por ter suportado minhas crises e surtos diários, sempre me dando palavras de incentivo e conselhos, obrigada por tudo. Ao Felipe e a Carla, pela amizade de longa data.

Ao meu professor e orientador Eduardo João Agnes, agradeço por ter topado esse desafio comigo, pela paciência, incentivo e todo o suporte.

A todos os professores que proporcionaram o conhecimento necessário que carregarei na minha futura vida profissional.

E por fim, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente para a minha formação acadêmica.

Toda pessoa deveria ser aplaudida de pé pelo menos uma vez na vida, porque todos nós vencemos o mundo. (R.J. Palacio)

RESUMO

A Síndrome de Lennox- Gastaut é uma encefalopatia epiléptica da infância rara, grave e refratária ao tratamento medicamentoso. É caracterizada por uma tríade de sinais: retardo mental com comprometimento cognitivo, padrões eletroencefalográficos de ondas lentas, crises convulsivas de difícil controle. O canabidiol, derivado da planta *Cannabis sativa*, é um composto que contrário ao THC, não apresenta atividades psicotrópicas e por isso, vem sendo estudado e utilizado para fins medicinais. O objetivo geral desta presente monografia, foi avaliar o efeito e a utilização do canabidiol na Síndrome de Lennox- Gastaut, para tal, realizou-se um levantamento bibliográfico do período de 2013 a 2020. As bases de dados consultadas foram o Pubmed, Scielo e Cochrane, e os artigos selecionados eram revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Achados da literatura relacionam a fisiopatologia da síndrome com os sistemas gabaérgicos e glutamatérgicos, assim como a hiperexcitabilidade neuronal causada pelo desequilíbrio entre os neurotransmissores glutamato e GABA levam a uma crise convulsiva. O excesso de crises nos primeiros anos de vida leva ao retardo mental e ao comprometimento cognitivo. Foram encontrados como tratamentos alternativos a dieta cetogênica e estimulação do nervo vago. Alguns trabalhos mostraram que o mecanismo anticonvulsivante do canabidiol não está totalmente ligado ao sistema endocanabinoide, podendo ligar-se a outros receptores não canabinóides e exercer a mesma atividade. Foram encontrados estudos que demonstraram a eficácia do canabidiol quando utilizado como tratamento adjuvante, resultando na diminuição de crises convulsivas que atingem os pacientes, efeitos colaterais de níveis leves, médios e graves foram relatados. Contrário ao que se acreditava, benzodiazepínicos podem piorar as crises e aumentar sua frequência. Mais pesquisas e estudos devem ser desenvolvidos para que o canabidiol seja considerado seguro a longo prazo no tratamento da referida síndrome.

Palavras-chave: Canabidiol, Síndrome de Lennox- Gastaut, encefalopatias epilépticas, epilepsias infantis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Eletroencefalograma.....	12
Figura 2. Estrutura química do Canabidiol e do $\Delta 9$ – tetrahydrocannabinol.....	15
Figura 3. Redução do número total de crises convulsivas.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tipos de crises convulsivas na SLG segundo diferentes autores.....	21
Tabela 2. Diagnósticos diferenciais da síndrome de Lennox-Gastaut.....	24
Tabela 3. Estudos clínicos utilizando CBD na SLG.....	28
Tabela 4. Efeitos adversos sob diferentes doses de CBD.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2- AG- 2-araquidonoilglicerol
ANA- Anandamida
C. sativa- Cannabis sativa
CBD- Canabidiol
CBN - Canabinol
CLO- Clobazam
EEG - Eletroencefalograma
EME - Estado de Mal Epiléptico
END – Sistema Endocanabinoide
FEL – Felbamato
GABA- Ácido Gama-Aminobutírico
GLU- Glutamato
LAM- Lamotrigina
NMDA - N-metil-d-aspartato
PCB- Placebo
RGU- Receptores Glutamatérgicos
RUF- Rufinamida
SD- Síndrome de Dravet
SDO- Síndrome de Doose
SGA – Sistema GABAérgico
SGU- Sistema Glutamatérgico
SLG - Síndrome de Lennox-Gastaut
SNC - Sistema Nervoso Central
SW- Síndrome de West
THC- delta-9- tetrahidrocanabinol
TOP- Topiramato
VAL- Valproato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT.....	11
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	11
1.3 DIAGNÓSTICO.....	12
1.4 FISIOPATOLOGIA.....	13
1.5 TRATAMENTO.....	13
1.6 CANABIDIOL.....	14
1.7 MECANISMO DE AÇÃO.....	15
2 OBJETIVO.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 METODOLOGIA.....	18
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
4.1 NEUROTRANSMISSORES E A SÍNDROME.....	19
4.2 TIPOS DE CRISES.....	20
4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	23
4.4 TRATAMENTOS EFETIVOS E ALTERNATIVOS.....	24
4.5 CANABIDIOL E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE.....	26
4.6 ENSAIOS CLÍNICOS.....	27
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
6 REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

1.1. SÍNDROME DE LENNOX- GASTAUT

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é um tipo raro e grave de encefalopatia epiléptica que ocorre na infância e caracteriza-se por uma tríade de sinais: multiplicidade de crises convulsivas - sendo mais frequentes as crises tônicas em 94% das crianças, ausência atípica em 80%, atônicas em 43%, mioclônicas, e estado de mal epiléptico (EME) em 60%; regressão psicomotora e atraso cognitivo -retardo mental progressivo em 80% dos casos; e achado espículas com ondas lenta no eletroencefalograma (EEG) (THIELE et al., 2018).

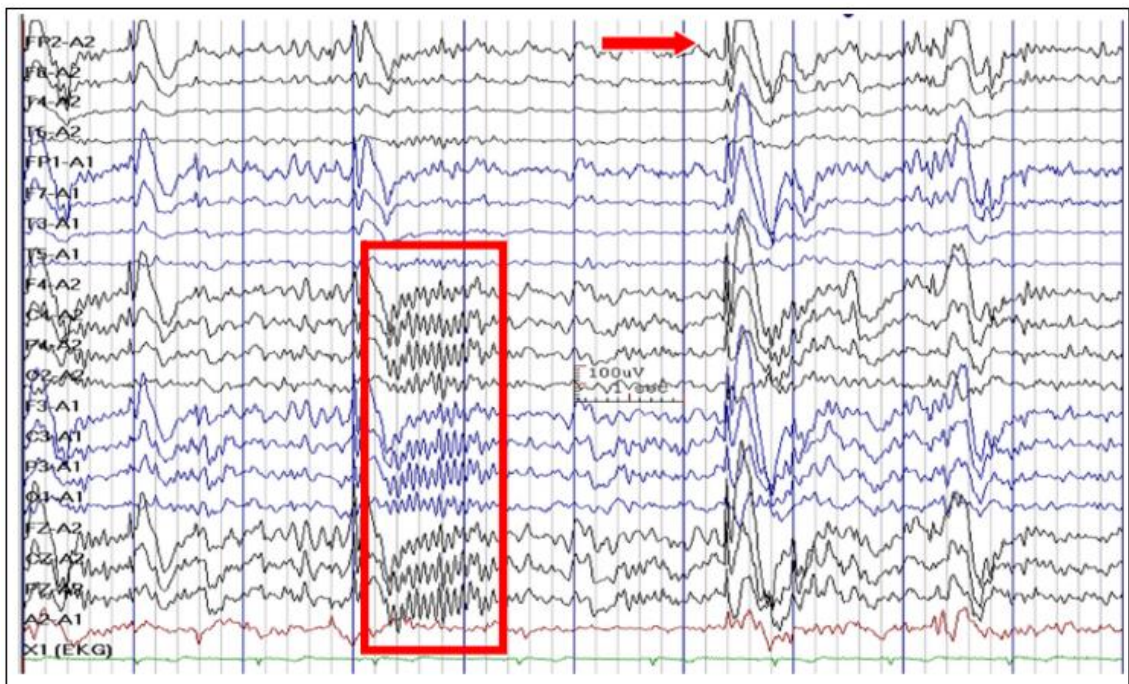
1.2. EPIDEMIOLOGIA

O conhecimento sobre a incidência da SLG é precário e o diagnóstico exato nem sempre é fácil. A prevalência aproximada da SLG é estimada em 1 e 2% de todos os pacientes com epilepsia e entre 1 e 10% das epilepsias infantis. Aproximadamente 2 casos a cada 100.000 pessoas (DEVINSKY et al., 2018). Predominando o sexo masculino, acomete crianças com 1 ano de idade até os 8 anos, com pico de incidência entre 1 e 3 anos, raramente iniciando após os 10 anos de idade (VON SPICZAK et al., 2017). A etiologia da SLG costuma ser dividida em dois grupos: a identificável (relação entre genética e metabolismo) ou de causa desconhecida. Em aproximadamente 65 a 75% dos pacientes a causa pode ser conhecida. A lista de causas inclui danos cerebrais (por exemplo, asfixia na hora do nascimento ou lesões na cabeça), infecções do sistema nervoso central (SNC), malformações cerebrais, e distúrbios metabólicos hereditários (ASADI-POOYA, 2017). Segundo Crespel (2000), as taxas de mortalidade entre os pacientes com SLG são altas, as mortes são frequentemente relacionadas a acidentes ou estado de mal epiléptico. Dados sugerem que em 20 anos após o diagnóstico, um em cada 4 pacientes não chegará aos 30 anos de idade.

1.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SLG é concluído com o auxílio da anamnese, os familiares e pessoas do convívio do paciente é que irão relatar ao médico o histórico das crises. Exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética também auxiliam. Entretanto, o exame inicial e mais importante para o diagnóstico, é o EEG (Figura 1) (RIJCKEVORSEL, 2008). Este exame é fundamental no diagnóstico de epilepsias, pois oferece sinais de alterações epileptiformes causados pelas disfunções neuronais mesmo durante o período em que o paciente não está em crise convulsiva. Gibbs, Gibbs e Lennox (1939) denominaram o padrão eletroencefalográfico apresentado nas crianças - de espícula-onda lenta da SLG como “variante do pequeno mal”. Em 1966 Gastaut descreveu a síndrome como “encefalopatia epiléptica da infância com espícula - onda lenta difusa” e enfatizou a refratariedade da síndrome em relação ao tratamento farmacológico (CAMFIELD, 2011).

Figura 1. Eletroencefalograma de paciente com SLG. Presença de atividade paroxística rápida e generalizada (caixa) e de espícula onda-lenta (seta).



Fonte: adaptado de Asadi Pooya (2018).

1.4. FISIOPATOLOGIA

Crianças, adolescentes e adultos com a SLG, apresentam vários tipos de convulsões que variam entre os indivíduos (CAMFIELD, 2011). Segundo Blume (2001) convulsões atônicas caracterizam-se por perda súbita do tônus muscular, que podem causar quedas abruptas, e que acontecem várias vezes ao dia. Crises tônicas são as mais comuns, o indivíduo apresenta pupilas dilatadas, olhar para cima, enrijecimento do corpo, respiração alterada, e acontecem geralmente no período noturno. Aicardi (1998) descreve as crises de ausências atípicas como breves perdas de consciência, olhar fixo e alterações no tônus muscular. As convulsões mioclônicas são menos frequentes, nelas ocorrem espasmos musculares repentinos, podendo atingir um membro, ou um segmento de membro. Bonini (2018) descreve as crises convulsivas como descargas elétricas súbitas, que ocorrem através do desequilíbrio entre os níveis de glutamato e do ácido gama-aminobutírico (GABA). Sabe-se que os receptores glutamatérgicos provocam transmissão excitatória, controlando a entrada de íons de cálcio e sódio na célula e com isso, potencializam as sinapses de longo prazo. O glutamato é considerado o principal neurotransmissor excitatório do SNC (RANG et al., 2016).

O retardo mental é uma característica comum da SLG, assim como distúrbios de comportamento como agressividade e hiperatividade. Costuma se desenvolver antes dos três anos de idade, além disso, observa-se nos pacientes que possuem crises recorrentes e de difícil controle, a deterioração progressiva da função mental, e perda das habilidades já adquiridas (AUVIN et al., 2016). Crianças com a síndrome geralmente apresentam nível moderado a grave de comprometimento cognitivo sendo o fator determinante para o acometimento, a persistência e repetições de convulsões nas idades iniciais (ARZIMANOGLU et al., 2009).

1.5. TRATAMENTO

Segundo Resnick e Sheth (2017) o tratamento primário da SLG é farmacológico, utilizando os fármacos antiepilépticas (DAE) valproato (VAL), lamotrigina (LAM), rufinamida (RUF), topiramato (TOP), felbamato (FEL) e clobazam (CLO). O tratamento deve ser adaptado para cada paciente, baseando-se na idade,

nos tipos de convulsões apresentadas e no histórico clínico. Evita-se sempre que possível a politerapia, buscando a prevenção dos inúmeros efeitos adversos destes fármacos. Apesar de diversos fármacos disponíveis, a maioria dos pacientes com SLG, não conseguem controlar as crises convulsivas mesmo com o auxílio da politerapia medicamentosa. A politerapia gera diversos efeitos adversos tanto no tratamento inicial, quanto no tratamento a longo prazo. O tratamento da SLG tem como objetivo, diminuir a frequência e a gravidade de convulsões que os indivíduos apresentam. Na busca de diminuir o número de fármacos utilizados, de obter o controle do número de crises e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos, estudos recentes utilizando o canabidiol (CBD) parecem apresentar bons resultados.

1.6. CANABIDIOL

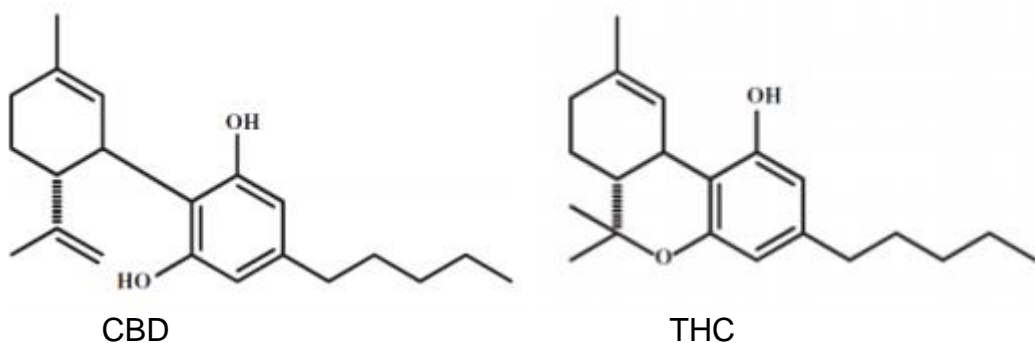
A *Cannabis sativa* (*C. Sativa*) também conhecida pelo nome de “cânhamo da Índia” ou popularmente como maconha. Ela é um arbusto da família *Moraceae* que cresce em diversos locais do mundo, principalmente em regiões de clima temperado e tropical (WESLLER, 2014). Sendo uma das mais antigas plantas cultivadas pelo homem para benefício próprio, o uso de extratos da *C. Sativa* como medicamento foi registrado em documentos na China, Índia e Turquia 1000 anos antes de Cristo por romanos e gregos que já documentavam sua eficácia como propriedade medicinal (RAUCCI et al., 2020).

Possuindo mais de 400 diferentes componentes, 140 fitocanabinóides - moléculas que interagem com o sistema endocanabinoide - foram identificadas. Os três mais abundantes são o delta-9- tetrahydrocannabinol (THC), o cannabinol (CBN) e o CBD. Porém, os fitocanabinóides mais estudados por conta de suas propriedades anticonvulsivantes são o THC e o CBD, sendo o THC mais conhecido pelas suas propriedades psicotrópicas, enquanto o CBD pelas suas propriedades medicinais. O CBD, contrário ao THC, é livre de propriedades psicotrópicas. Além de anticonvulsivante, o CBD também apresenta propriedades terapêuticas que podem agir como analgésicos, ansiolíticos, antieméticos, imunomoduladores, antiinflamatórios, neuroprotetores e antitumorígenicos (GRAY e WHALLEY, 2020).

1.7. MECANISMO DE AÇÃO

Embora os mecanismos de ação do CBD sejam complexos, a descoberta de que ligantes do receptor canabinoide endógeno desempenham um papel no controle das transmissões sinápticas e regulação neuronal, levantou a hipótese de que os efeitos anticonvulsivos do CBD podem estar relacionados com o sistema endocanabinoide (END) (GHOVANLOO et al., 2018). Kruk-Slomka (2016) descreve o sistema END como um conjunto de enzimas, receptores, e transportadores que atuam de maneira conjunta, gerando sinais que emitem um controle neuronal estrito. Os receptores que compõem esse sistema são chamados de CB1 e CB2 e os ligantes endógenos, N-araquidonoiletanolamida e 2-araquidonoilglicerol (MATOS et al., 2017). O CBD diferentemente do THC, apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2. Sua ação parece resultar de mediação na sinalização dos END através da hidrólise enzimática ou inibição da recaptção da anandamida (ANA) (MECHOULAM et al., 2002). Os receptores CB1 e CB2 pertencem à família de receptores acoplados a proteína G, o receptor CB1 encontra-se presente em neurônios inibitórios como os gabaérgicos, e nos excitatórios como os glutamatérgicos enquanto os receptores CB2 estão mais presentes na modulação do sistema imune e neuroinflamação (HONÓRIO, 2005). O CBD atua ligando-se nos receptores endógenos inibindo a transmissão sináptica, pelo bloqueio dos canais de cálcio e potássio dependentes de voltagem (BUCHANAN-PEART et al., 2020). A estrutura do CBD (figura 2) foi caracterizada por Mechoulam e Shvo em 1963, seguido pela validação da estrutura do THC em 1964 (GASTON E SZAFLARSKI, 2018).

Figura 2. Estrutura química do CBD e do THC.



Fonte: Mechoulam e Parker, 2013

O CBD, cuja estrutura química está representada na figura 2, é um composto isolado do extrato da *C. sativa*. O CBD é praticamente insolúvel em água, mas solúvel em solventes orgânicos como etanol, metanol, éter, benzeno e clorofórmio (DRUGS FORUM, 2016). Esse composto vem sendo usado como tratamento adjuvante em alguns tipos de encefalopatias epilépticas há algum tempo. Mesmo em epilepsias com diagnóstico indefinido, fornece maior qualidade de vida e controle de crises. Estudar o efeito do CBD na SLG é importante, pois futuramente ele poderá ser utilizado logo no começo do tratamento, evitando a politerapia.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito e a utilização do canabidiol no tratamento da SLG.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar os atuais tratamentos alternativos para a SLG.
- Apresentar os efeitos farmacológicos e terapêuticos do CBD.
- Pontuar brevemente o mecanismo anticonvulsivante do CBD.
- Comparar o efeito do CBD com outros fármacos utilizados no tratamento da SLG.

3 METODOLOGIA

O presente estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica. Foram consultadas três bases de dados: PUBMED, SCIELO e COCHRANE. Os descritores utilizados foram os seguintes: *cannabidiol pharmacology epilepsy*, *Lennox Gastaut Syndrome*, *Lennox Gastaut Syndrome etiology*, *Lennox Gastaut Syndrome treatment*, *cannabidiol Lennox Gastaut Syndrome*. Além disso, monografias, dissertações e teses também foram consultadas, utilizando os mesmos descritores das bases de dados citadas anteriormente. O idioma dos trabalhos foram o português do Brasil e o inglês. Os trabalhos analisados envolveram apenas aqueles realizados em humanos, sem número de amostragem definida, publicados entre 2013 e 2020. Ao todo, 121 trabalhos foram analisados, entretanto 74 foram rejeitados por não contribuírem para o trabalho, restando apenas 47. O método de escolha nas bases de dados foram: revisões, revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Trabalhos repetidos em diferentes bases não foram contabilizados.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 NEUROTRANSMISSORES E A SÍNDROME

A SLG é classificada como uma encefalopatia epiléptica infantil rara e grave. Sendo assim, faz parte de um grupo de distúrbios epilépticos graves caracterizados por convulsões recorrentes que resultam em distúrbios cognitivos e comportamentais. Uma convulsão ocorre quando há um desequilíbrio entre os níveis de sinais excitatórios e inibitórios do SNC. Os neurônios, células do SNC, produzem substâncias químicas chamadas de neurotransmissores, que possuem a função de transmitir informação de um neurônio para o outro. O principal neurotransmissor excitatório do SNC é o glutamato, enquanto o GABA é o principal inibitório (AUVIN et al., 2016).

O GLU faz parte do sistema glutamatérgico (SGU), e é um dos aminoácidos mais abundantes no SNC, influenciando a maioria das funções cerebrais por conta de suas altas concentrações. Sendo armazenado em vesículas sinápticas, depende dos canais para cálcio para ser liberado do neurônio, e sua ação acontece principalmente pela recaptação por transportadores para as terminações nervosas. Exercendo sua função através da ativação dos receptores glutamatérgicos (RGU), o GLU encontra-se localizado principalmente nas membranas pré- e pós-sinápticas dos neurônios, bem como nas membranas das células gliais- outro tipo de célula do SNC. Segundo Siqueira (2011), os RGU podem ser ionotrópicos (NMDA, AMPA ou cainato) ou metabotrópicos (mGlu 1-8), sendo assim, acoplados a proteína G. Os receptores NMDA, AMPA e cainato são canais iônicos que se abrem após serem ativados, consequentemente aumentando o influxo de íons de sódio (Na^+) ou de Na^+ e cálcio (Ca^{++}). Durante uma convulsão, a concentração de Ca^{++} intracelular aumenta e o Ca^{++} extracelular diminui. Portanto, a ativação destes receptores causa uma despolarização da membrana sináptica, desencadeando assim, uma resposta excitatória. A participação do Ca^{++} , possibilita a investigação das ações dos bloqueadores de canais para cálcio sobre o desenvolvimento das convulsões (STAFSTROM e CARMANT, 2015).

O principal neurotransmissor inibitório do SNC, GABA, faz parte do Sistema gabaérgico (SGA). Contrário ao SGU, esse sistema tem a função de retardar a função cerebral, enquanto o SGU, tem de acelerar. Os receptores gabaérgicos são

divididos em três tipos, de acordo com as propriedades farmacológicas, bioquímicas e eletrofisiológicas: GABA-A e GABA-C (ionotrópicos) e GABA-B (metabotrópico) (RANG et al., 2016), porém, neste trabalho, o autor focou-se o receptor GABA-A.

O receptor GABA A é, portanto, um canal iônico que permite a entrada de íons de cloro (Cl⁻) na célula, provocando uma hiperpolarização localizada na membrana neuronal, o que dificulta o disparo do potencial de ação necessário para a liberação de neurotransmissores (STERIADE et al., 2020). Assim, a ação do GABA desencadeia a redução da excitabilidade neuronal. Além do sítio de ligação do GABA, os receptores GABA A possuem sítios também para os fármacos da classe dos benzodiazepínicos, dos barbitúricos e do álcool, dentre outros os quais atuam como agonistas da transmissão inibitória do GABA, sendo alguns desses fármacos comumente utilizados no tratamento de processos convulsivos (HIROSE, 2014). Diversos fármacos anticonvulsivantes atuam aumentando a atividade do SGA e diminuindo a ação do SGU já que o desequilíbrio desses dois sistemas, pode levar a uma crise convulsiva.

4.2 TIPOS DE CRISES

Segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia- ILAE (2020), os indivíduos com a SLG apresentam em grande maioria, crises focais e generalizadas. Crises generalizadas são aquelas que afetam ambos os lados do cérebro, e as focais, afetam só um lado ou um grupo de células específico. Através da tabela 1, pode-se observar que houve divergências entre os autores em relação aos tipos de crises convulsivas que acometem pacientes com a SLG. As crises tônicas, atônicas e de ausência atípica foram citadas pela maioria dos autores.

Tabela 1. Tipos de crises convulsivas na SLG segundo diferentes autores.

Título do artigo	Autores	Artigo Periódico	Ano	Tipo de crises convulsivas
Canabidiol para o tratamento adjuvante da Síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Dravet	Wijnen et al	Farmacoeconomia	2020	Tônica, atônica, ausência atípica, mioclônica
Canabidiol em pacientes com Síndrome de Lennox - Gastaut: análise de um estudo de extensão aberto	Thiele et al	Epilepsia	2019	Tônica, atônica, ausência atípica
Canabidiol para tratamento adjuvante de convulsões associadas a Síndrome de Lennox-Gastaut	Adler et al	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidado - NICE	2019	Tônica, atônica
O manejo farmacológico da Síndrome de Lennox-Gastaut	Verrotti et al	Convulsão- Jornal Europeu de Epilepsia	2018	Tônica, ausência atípica, tônico-clônica
Diagnóstico e tratamento precoce da Síndrome de Lennox-Gastaut	Resnick e Sheth	Jornal de neuropediatria	2017	Tônica, atônica, ausência atípica, mioclônica, tônico-clônica

Síndrome de Lennox-Gastaut: um artigo de revisão	Mastrangelo	Neuropediatria moderna	2017	Tônica, atônica, ausência atípica
Neurobiologia atual das encefalopatias epiléticas	Auvin et al	Neurobiologia das doenças	2016	Tônica, atônica, ausência atípica
Convulsões e epilepsia: uma visão geral para neurocientistas	Stafstrom e Carmant	Jornal da primavera-perceptivas da medicina	2015	Tônica, atônica, ausência atípica, tônico-clônica, atônica-mioclônica
A eficácia e tolerabilidade do tratamento farmacológico para a Síndrome de Lennox-Gastaut	Montouris	Epilepsia	2014	Tônica, atônica, ausência atípica

Fonte: do autor (2021).

As crises tônicas são o tipo mais característico de convulsões na SLG, a presença desse tipo de crise é considerada por alguns especialistas um pré-requisito para o diagnóstico, embora nem sempre estejam presentes no início dos sintomas da síndrome. Neste tipo de crise, o indivíduo apresenta repentino enrijecimento muscular, hiperextensão dos braços, mudança de expressão fácil, dilatação das pupilas e geralmente há queda ao solo (ASADI-POOYA, 2017). Segundo Resnick e Sheth (2017), nas crises atônicas, ocorre uma súbita perda do tônus muscular, levando o paciente ao chão, resultando em ferimentos sérios, principalmente no nariz e nos dentes, por isso é chamada também de ataque de queda. Entretanto, a perda do tônus muscular pode ocorrer em apenas alguns membros, não levando o paciente a queda. Crises de ausências atípicas são o segundo tipo de crise mais comum, ocorrendo em dois terços dos pacientes com SLG. Nesse tipo de crise, o olhar do paciente fica vago e fixo, não respondendo ao ser chamado ou a algum estímulo. Após voltar a consciência o paciente não se lembra do que aconteceu. Frequentemente está

associada a outras características, como perda de tônus muscular da cabeça, tronco ou membros (geralmente uma queda gradual) e espasmos mioclônicos sutis. A ILAE (2020), conceitua crises mioclônicas como uma unidade ou séries de espasmos (contrações musculares) nos braços e pernas, semelhantes a empurrões. Nas crises tônico-clônicas, o paciente perde a consciência, apresenta rigidez e tremores pelo corpo, muitas vezes gerando uma queda, e em alguns casos ele perde o controle mictório, também apresentando mordedura de língua. Uma crise atônica-mioclônica é uma crise mioclônica seguida por uma crise atônica. Uma série de espasmos mioclônicos ocorre antes da atonia. A cabeça e os membros são afetados, geralmente resultando em queda rápida. O espasmo mioclônico pode ser sutil e espontâneo.

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de SLG depende da combinação das características clínicas e de imagem. Para concluir o diagnóstico, é necessário conhecer as crises, junto com o resultado do exame. Se o paciente apresentar mais crises do tipo tônica, é um indicativo maior de SLG. A grande dificuldade de conclusão do diagnóstico, é a existência de outras encefalopatias epiléticas que podem apresentar sinais semelhantes aos da SLG (Tabela 2), como a síndrome de Dravet (SD), síndrome de West (SW), síndrome de Doose (SDO) e a epilepsia benigna focal da infância Pseudo Lennox-Gastaut. Como a SLG pode evoluir de outras síndromes, particularmente a de West, o diagnóstico pode surgir somente após vários anos de acompanhamento (BOURGEOIS et al.,2014)

Segundo Verroti et al (2018), na idade adulta, mais da metade dos pacientes que receberam o diagnóstico de SLG durante a infância não possui mais as características clínicas e do EEG usadas para diagnosticar anteriormente a síndrome. A frequência, gravidade e variedade dos tipos de crises geralmente diminuem com o tempo, entretanto, persistem as crises tônicas. Na idade adulta, aproximadamente 90% dos pacientes apresentam prejuízo cognitivo moderado a grave, frequentemente associado a problemas comportamentais, que afetam sua vida social.

Tabela 2. Diagnósticos diferenciais da síndrome de Lennox-Gastaut.

Síndrome	Idade	Tipos de crises
West	4-6 meses	Espasmos epilépticos
Dravet	Primeiro ano de vida	Mioclônicas de longa duração, acompanhada de febre
Doose	Início da infância	Atônica, atônica-mioclônica e ausência atípica.

Fonte: Resnick (2017) adaptado pelo autor (2021).

É comum que a SLG seja confundida com outras encefalopatias epilépticas infantis, mais precisamente Síndrome de West e Síndrome de Dravet, já que no início dos sintomas elas possuem achados clínicos semelhantes. Porém, deve-se atentar para algumas características específicas da SLG, como a presença de crises tônicas enquanto o paciente está dormindo, e em relação a SW, ondas lentas no EEG, enquanto West apresenta ondas e espículas rápidas e uma maior presença de espasmos epilépticos. A maior semelhança entre a SLG e a SD, é em relação ao início dos sinais e crises, já que assim como a SLG, a SD tem início no primeiro ano de vida, porém, apresenta mais crises do tipo mioclônica acompanhada de febre alta. Em relação a SDO, assim como a SD, a dificuldade do diagnóstico acontece por meio do início dos sintomas, já que a SDO também se apresenta no começo da infância. Porém, nessa síndrome, o paciente não apresenta crises tônicas durante o sono e no EEG, sendo um indicador importante de exclusão para tal diagnóstico em relação a SLG.

4.4 TRATAMENTOS EFETIVOS E ALTERNATIVOS

O tratamento farmacológico com fármacos anticonvulsivantes é dividido em fármacos de primeira escolha, outros a serem considerados e aqueles que devem ser evitados. Segundo McTague e Cross (2013), o tratamento de primeira linha é

farmacológico, utilizando o VAL, LAM e TOP. RUF, CLO, FEL, dieta cetogênica e estimulação do nervo vago, pode-se considerar como terapia adjuvante. Na SLG evita-se os fármacos da classe dos benzodiazepínicos, pois esses podem precipitar crises tônicas. A combinação de carbamazepina com LAM, e de gabapentina com oxcarbazepina também deve ser evitada, pois ambas as combinações podem desencadear crises mioclônicas. O valproato de sódio, ácido valpróico, ou só valproato, é um fármaco complexo, acredita-se que seu mecanismo de ação baseia-se na potencialização do GABA, aumentando sua síntese, e inibindo sua degradação. Também atua inibindo a transmissão excitatória mediada pelo receptor NMDA, bloqueia os canais de sódio e os de cálcio, potencializa as correntes de potássio ativadas por cálcio e modula a neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica. Nos pacientes com a SLG, o valproato é eficaz no controle das crises de ausência atípica e mioclônicas, e nos ataques de queda, porém, tem baixa eficácia nas crises tônicas e tônico-clônicas. Os principais efeitos adversos incluem sonolência, ganho de peso, e problemas gastrointestinais. Efeitos adversos raros e graves incluem hepatotoxicidade e pancreatite. (VERROTI, 2018).

A lamotrigina, considerada um fármaco de segunda geração, atua principalmente estabilizando a membrana pré-sináptica, bloqueando os canais de sódio, e impedindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente, o glutamato. Nos pacientes com a SLG, a lamotrigina é eficaz em crises de ausência, crises de queda, e crises tônico-clônicas, porém, não pode ser utilizada em crises mioclônicas podendo até gerar agravamento. O efeito adverso mais comum relatado é a sonolência (ASADI-POOYA, 2018). O topiramato, assim, como a lamotrigina, é um fármaco anticonvulsivante de segunda geração, com um complexo mecanismo de ação. Suas propriedades antiepilépticas ocorrem principalmente pelo aumento do GABA, pelo bloqueio dos canais de sódio, e redução dos receptores AMPA/cainato. É considerado eficaz principalmente nos ataques de queda e nas crises tônicas. Os efeitos adversos são encontrados geralmente no início do tratamento e incluem sonolência, lentidão psico-motora e perda de peso (MASTRANGELO, 2017).

O felbamato, fármaco anticonvulsivante de segunda geração, indicado como terapia complementar na SLG, age modulando os canais de sódio, inibe os canais de cálcio, modula receptores GABA- A e inibe os receptores de NMDA. Devido ao risco elevado de gerar anemia aplástica e insuficiência hepática aguda, o felbamato é administrado sob estrito controle. Apresenta eficácia em crises atônicas e ataques de

queda, porém, não demonstrando resultados em crises tônicas. A rufinamida, é considerada como terapia adjuvante, quando lamotrigina e valproato falharem. Sendo frequentemente bem tolerada, é eficaz na redução de crises tônicas, atônicas e tônico-clônica. Os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência, vômito e perda de peso (ALBINI, 2014). O clobazam, embora classificado como um benzodiazepínico, possui estrutura diferente de outros compostos de sua classe, e é muito eficaz em ataques de queda. Os efeitos adversos associados a seu uso incluem principalmente sonolência, porém, o seu efeito sedativo é menor comparado com outros benzodiazepínicos (SHINNAR et al., 2015)

Outras terapias alternativas podem ser consideradas, como por exemplo a dieta cetogênica, e a estimulação do nervo vago. A dieta cetogênica baseia-se na baixa ingestão de carboidratos, moderado consumo de proteína - e alto consumo de gordura (CARABALLO; FERJERMAN, 2015). Segundo Winesett et al (2015), o mecanismo de ação da dieta cetogênica permanece indefinido até o momento. Acredita-se que o potencial anticonvulsivante deriva-se da criação de corpos cetônicos gerados pela dieta, que possam modular os neurotransmissores glutamatérgicos e gabaérgicos. Já na estimulação do nervo vago, um eletrodo que emite impulsos elétricos intermitentes é acoplado ao peito do paciente e enrolado em torno do nervo vago esquerdo no pescoço. O nervo vago é um importante elo de comunicação do cérebro e do corpo, em função disso é o nervo na qual se aplica o procedimento. É utilizado em casos paliativos, com o intuito de melhorar a qualidade de vida e de habilidades motoras do paciente, muito eficaz em crises mioclônicas, e de benefício limitado nas crises tônicas (KATAGIRI et al., 2016).

Em 2013, a Agência *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos, autorizou o uso terapêutico do CBD em estudos para o tratamento de algumas encefalopatias epiléticas, dentre elas, a SLG. Com isso, novas pesquisas vêm sendo desenvolvidas, demonstrando a eficácia do CBD na SLG.

4.5 CANABIDIOL E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Em 1963 e 1964, um químico israelense chamado Raphael Mechoulam e seus alunos e colegas, isolaram a planta *Cannabis sativa*, e através dela, extraíram e sintetizaram alguns compostos que viriam a ser muito importante nos estudos sobre canabinóides posteriormente, o CBD e THC. Esses compostos foram nominados

como fitocanabinóides, canabinóides que derivam da planta. Em 1990, pesquisadores descobriram que o corpo humano possui receptores para que esses canabinóides possam se acoplar, chamados de CB1 e CB2, e em 1992, descobriu-se que o corpo também produz esses canabinóides, que foram denominados endocanabinoides, nomeados de anandamida e 2-aracdonoilglicerol (2-AG). Junto com outras enzimas, esse conjunto de receptores e compostos, foi denominado de sistema endocanabinoide, que possui como função principal, manter a homeostase, já que os receptores endocanabinoides estão incorporados em diversas partes do nosso corpo. O receptor CB1 encontra-se presente em maior parte nas células do SNC, participando do controle da neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica, enquanto o CB2 é encontrado no sistema periférico nos músculos, coração, trato gastrointestinal e no sistema imunológico. O THC possui maior afinidade pelo receptor CB1, enquanto o CBD, pelo receptor CB2 (GRAY e WHALLEY, 2020; HUESTIS et al., 2019; STOUT e CIMINO, 2014).

Segundo Huestis et al (2019), o CBD apresenta uma infinidade de efeitos farmacológicos, podendo agir como ansiolítico, antiepiléptico, antiemético, sedativo, neuroprotetor, antitumorigênico, analgésico, e possui propriedades antipsicóticas, já que contrário ao THC, ele é livre de substâncias psicotrópicas. Como anticonvulsivante, o CBD é um fármaco estruturalmente novo, liga-se a outros receptores não canabinóides, e embora o seu mecanismo de ação não seja totalmente elucidado, alguns mecanismos vêm sendo estudados para entendimento dos seus efeitos anticonvulsivantes. Acredita-se que ocorra o antagonismo do receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55), a dessensibilização do receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 que é um canal iônico (TRPV1) e inibição da recaptção de adenosina. Descobriu-se também que o antagonismo do receptor GPR55, inibe a liberação de cálcio intracelular e a hiperexcitabilidade neuronal (FRANCO e PERUCCA, 2019).

4.6 ENSAIOS CLÍNICOS

Nos últimos anos, alguns estudos clínicos foram realizados com o intuito de investigar os potenciais efeitos do CBD na SLG. Na base de dados ClinicalTrial.gov, pertencente a biblioteca nacional do Estados Unidos, encontrou-se dois estudos

utilizando o CBD na SLG, esses estudos encontram-se na fase de conclusão e ambos foram publicados (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos utilizando o canabidiol na SLG.

Título	Autor	Revista	Ano
Efeito do canabidiol em crises convulsivas na Síndrome de Lennox – Gastaut - GWPCARE3	Devinsky et al	New Engl. J. Med	2018
Efeito do canabidiol em crises convulsivas associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut: um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo – GWPCARE4	Thiele et al	The Lancet	2018

Fonte: do autor (2021).

Devinsky et al (2018), desenvolveu um estudo classificado como ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (PCB), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de duas doses de CBD, em comparação com PCB, junto com outros medicamentos anticonvulsivantes de tratamento convencional utilizados na SLG. O período de estudo foi de 28 dias e 225 participantes com idade de 2 a 55 anos foram recrutados de 30 centros clínicos e divididos aleatoriamente em três grupos: grupo PCB contendo 76 participantes, grupo tratamento CBD de 20 mg/kg também contendo 76 participantes, e grupo tratamento CBD 10 mg/kg com 73 indivíduos. Todos os 225 estavam dentro do critério de inclusão para o estudo que incluía alterações características da SLG no EEG, presença de pelo menos duas ou mais crises convulsivas generalizadas (atônicas, tônicas ou tônico-clônica) por semana e tomavam de 1 a 4 DAE. CBD ou PCB foi administrado por via oral, duas vezes ao dia, em doses divididas igualmente, começando com 2,5 mg por quilograma por dia e aumentando em 2,5 a 5,0 mg/kg em dias alternados até que a dose alvo fosse alcançada. O fármaco anticonvulsivante mais utilizado pelos pacientes em ambos os grupos, foi o clobazam, seguido pelo valproato, levetiracetam, lamotrigina e rufinamida respectivamente. O número médio de crises convulsivas dos 225 pacientes foi de 85 aproximadamente, em cada grupo, durante o período de 28 dias. Os resultados

primários demonstraram uma redução média de 41,9 % no total de crises convulsivas no grupo tratamento 20 mg de CBD, 37,2% no grupo 10 mg CBD e 17,2 % no grupo PCB. Os EA mais comuns apresentados entre os pacientes dos grupos que ingeriram CBD foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia. Esses eventos ocorreram com mais frequência no grupo de dose mais alta (20mg). Seis pacientes no grupo de CBD 20 mg e um paciente do grupo de CBD de 10 mg interromperam a medicação durante o estudo por conta dos efeitos adversos, e por isso, foram desclassificados. Catorze pacientes que receberam CBD, apresentaram concentrações elevadas de aminotransferases hepáticas. O resultado final do estudo demonstrou que os pacientes dos grupos de tratamento com CBD, obtiveram maiores reduções no número de crises, comparado ao grupo placebo. O estudo foi financiado pela empresa farmacêutica britânica GW Pharmaceuticals.

Em 2018, a revista *The Lancet* publicou um trabalho de Thiele et al., classificado como ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O objetivo do estudo era investigar a eficácia do CBD como terapia adicional nas crises convulsivas em pacientes com a SLG resistentes ao tratamento. 171 pacientes foram recrutados de 24 centros clínicos localizados entre os EUA, Holanda e Polônia. Para serem incluídos ao estudo, os pacientes precisavam ter entre 2 e 55 anos de idade, apresentar padrão no EEG característico da síndrome, possuir evidência de mais de uma crise do tipo generalizada nos últimos 6 meses anteriormente ao estudo, e pelo menos duas crises de queda por semana nas últimas 4 semanas, além de não responder ao tratamento utilizando pelo menos dois fármacos anticonvulsivantes. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo de 86 pacientes recebeu 20 mg/kg de CBD, e outro grupo de 85, recebeu placebo. Assim como no estudo anterior, os fármacos anticonvulsivantes que mais foram utilizados em comum foram clobazam, valproato, topiramato, lamotrigina e levetiracetam.

O número de crises mensais somando os 171 pacientes, eram de 160. A redução percentual média na frequência de crises de queda dos pacientes do grupo CBD foi de 43, 9 e 21,8% no grupo placebo. 12 pacientes do grupo CBD deixaram o estudo por conta do aumento de enzimas hepáticas. Efeitos adversos como vômito, diarreia, sonolência e perda de apetite foram relatadas em maior número nos pacientes do grupo CBD. O resultado do estudo mostrou que o CBD foi eficaz como terapia adjuvante na diminuição de diversos tipos de crises, e mesmo que os efeitos adversos foram maiores no grupo CBD em relação ao placebo, eles foram

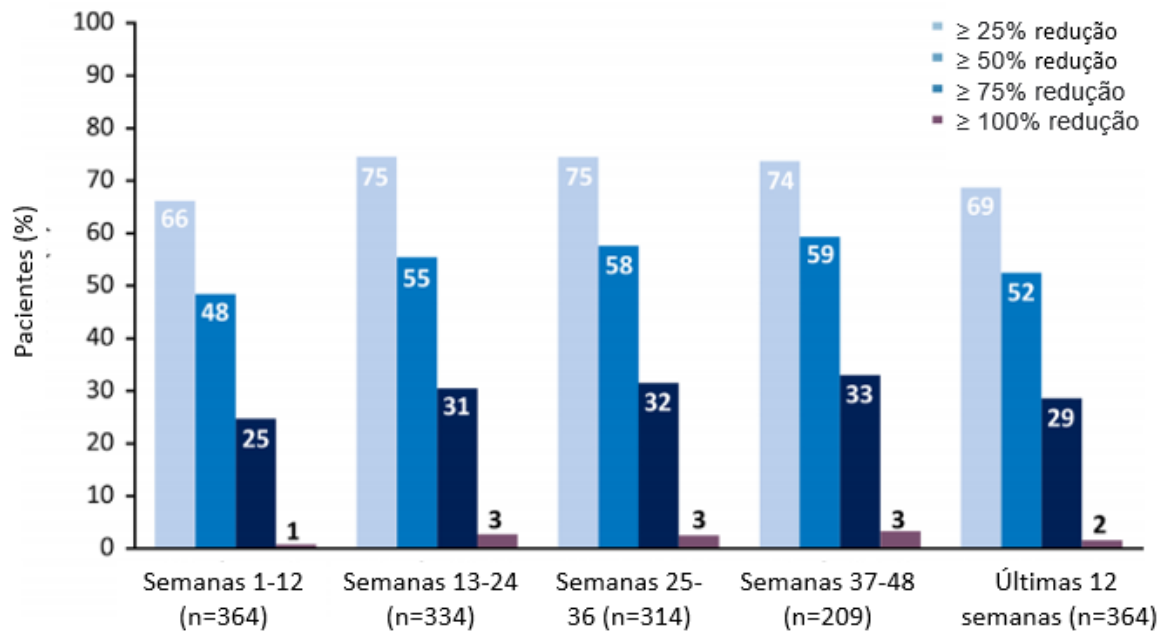
considerados leves. O estudo foi financiado pela empresa farmacêutica britânica GW Pharmaceuticals.

Thiele et al (2019) desenvolveu um estudo de extensão aberta que apresenta uma análise provisória de segurança e eficácia do uso do CBD em pacientes com SLG, através dos trabalhos registrados como GWPCARE3 (Devinsky et al., 2018) e GWPCARE4 (Thiele et al., 2018). Os pacientes elegíveis eram aqueles que completaram o período de tratamento dos ensaios GWPCARE3 e GWPCARE4, possuíam entre 2 e 55 anos de idade, padrão eletroencefalográfico característico da SLG (espícula onda lenta <3 Hz), utilização de um ou mais DAE, e que obtiveram mais de duas crises convulsivas por semana durante o período de 4 semanas do estudo. Crises tônicas, atônicas, tônico-clônica e ataques de queda que levaram a uma lesão foram definidas como requisito. Toda pesquisa ocorreu somente após o termo de consentimento ser assinado pelos responsáveis dos pacientes. Os objetivos do estudo foi avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do CBD como tratamento adjuvante da SLG, os efeitos adversos, além de determinar se houve diminuição na frequência das crises. Dos 368 pacientes totais (somando GWPCARE3 e GWPCARE4), 35 não concluíram o tratamento, o motivo principal do abandono foram os efeitos adversos, e 2 não quiseram participar. A duração média do tratamento foi de 263 dias (aproximadamente 38 semanas), e a dose média do CBD foi de 22,8 mg/kg diária. Segundo a tabela 3, os efeitos adversos registrados em maior número foram respectivamente: diarreia, sonolência, convulsão, diminuição do apetite, vômito e febre. Os EA citados anteriormente são considerados leves segundo a autora da pesquisa, já a presença de estado de mal epilético, pneumonia, e aumento das enzimas AST e ALT, são considerados graves.

Tabela 4. Efeitos adversos sob diferentes doses de CBD.

	Doses de CBD		
	≤20 mg/kg/dia	>20 mg/kg/dia	CBD (N = 366)
	(n = 192)	(n = 174)	
Diarreia	43	55	98
Sonolência	43	43	86
Convulsão	41	37	78
Diminuição do apetite	40	25	65
Vômito	30	35	65
Febre	26	43	69
Estado de mal epiléptico	11	26	37
Pneumonia	3	6	9
Aumento da AST	4	2	6
Aumento da ALT	4	0	4

Fonte: adaptado de Thiele et al (2019).

Figura 3. Redução do número total de crises convulsivas.

Fonte: adaptado de Thiele et al (2019).

Através da figura 3, é possível observar uma queda nos números de convulsões durante as semanas de estudo. A partir das primeiras semanas até as últimas, 66% a 69% dos pacientes obtiveram uma redução de $\geq 25\%$ no número total de crises (tônicas, atônicas, tônico-clônica e ataques de queda). Cerca de 48% dos pacientes obtiveram uma redução pela metade nos números de crises durante o começo do tratamento, esses valores também se mantiveram durante o restante do tratamento, atingindo o máximo de 59% dos pacientes possuindo uma redução maior ou igual a 50% na frequência das crises. Durante todo o tratamento, aproximadamente 30% dos pacientes obtiveram uma redução $\geq 75\%$. Das semanas 1 a 12, 3 pacientes registraram uma diminuição $\geq 100\%$ no número de crises, das semanas 13 até o final da pesquisa, 3% dos pacientes obtiveram uma redução maior ou igual a 100%. Considerando que o estudo é uma análise intermediária e aberta, o número total de pacientes não se manteve igual do começo ao fim, sendo assim, os dados são aproximados.

Segundo Rocha et al (2020), o metabolismo do CBD compreende oxidação e hidroxilação realizada por meio de enzimas hepáticas. Após passar por algumas reações, ele é excretado principalmente através na urina. Acredita-se que altas taxas de CBD utilizadas a longo prazo possam vir a causar danos no fígado. A hepatotoxicidade registrada por meio do uso do CBD, depende da dosagem. No estudo de Thiele et al (2019), foram analisados pacientes que utilizavam CBD por alguns meses, sob dose de aproximadamente 22,8 mg/kg diária, essa dosagem foi definida por uma organização independente que analisou dados farmacocinéticos, e registros de outros estudos que utilizavam o CBD. Aparentemente a dosagem foi considerada segura, entretanto, alguns pacientes apresentaram aumento de enzimas hepáticas chegando a se retirarem do estudo, gerando uma dúvida sobre a real segurança do uso a longo prazo do CBD na SLG.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente monografia apresentou como objetivo geral a realização de um levantamento bibliográfico a respeito do uso do CBD no tratamento da SLG durante os anos de 2013 a 2020. Alguns objetivos específicos também foram pontuados, com a intenção de conhecer um pouco mais sobre a síndrome, seus tratamentos alternativos além do CBD, e efeitos farmacológicos e terapêuticos. Além disso, outros objetivos incluíam pontuar brevemente o mecanismo anticonvulsivante do CBD, e, comparar o efeito do CBD com outras drogas antiepiléticas utilizadas no tratamento da SLG.

A SLG é uma encefalopatia epilética da infância rara, grave e refratária ao tratamento medicamentoso disponível. Possui uma tríade de sinais característicos: inúmeras crises convulsivas que não são totalmente controladas pelos medicamentos, retardo mental com comprometimento cognitivo e motor, e padrão eletroencefalográfico de ondas lentas. Corresponde a aproximadamente 1 a 10% das epilepsias infantis, e possui sua etiologia classificada em conhecida, em aproximadamente 70% dos casos, e desconhecida em 30%. O diagnóstico é feito através da anamnese, e de exames como eletroencefalograma e ressonância magnética. Acredita-se que os neurotransmissores GABA e glutamato assim como seus respectivos sistemas possam fazer parte da fisiopatologia da SLG. Seu tratamento é inicialmente realizado com fármacos anticonvulsivantes, entretanto, novas terapias alternativas vêm surgindo, como por exemplo, o canabidiol.

Foram encontrados na literatura alguns tratamentos alternativos para a SLG, como a estimulação do nervo vago e a dieta cetogênica. Os efeitos terapêuticos do CBD incluíam principalmente ação analgésica, ansiolítica, anticonvulsivante, antiemético, sedativo, neuroprotetor, antitumorigênico e apresentou propriedades antipsicóticas. Achados mostraram que o mecanismo anticonvulsivante do CBD não está ligado totalmente ao sistema endocanabinoide, podendo o CBD se ligar a outros receptores não canabinóides e exercer a mesma atividade. O CBD pode se apresentar como antagonista de um receptor ligado a proteína G, causando uma cascata de sinalização que se finaliza inibindo a liberação de cálcio intracelular, e diminuindo a hiperexcitabilidade neuronal.

Neste levantamento bibliográfico não foram encontrados trabalhos que comparassem o efeito do CBD com outros fármacos utilizados no tratamento da SLG,

porém, encontrou-se trabalhos mostrando o efeito do CBD em pacientes com SLG. Dois trabalhos publicados em 2018 mostraram uma redução significativa no número de crises convulsivas em pacientes com a SLG que utilizavam o CBD como tratamento adjuvante, foram registrados efeitos colaterais de nível leve, moderado e grave, porém, efeitos graves foram poucos relatados. Em 2019, um trabalho de extensão avaliou o tratamento contínuo do CBD nos mesmos pacientes, e respostas positivas foram encontradas. Entretanto, mais trabalhos devem ser desenvolvidos para melhor entendimento do CBD no tratamento da SLG. Modelos animais de epilepsia e CBD podem ser um caminho. Espera-se que a presente monografia possa contribuir de alguma forma para a comunidade acadêmica, e a sociedade em geral.

6 REFERÊNCIAS

AICARDI, J. Epileptic Syndromes in Childhood. **Epilepsia**, v. 29, p. 1-5, 1988.

ARZIMANOGLU A. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 1, p. 82-93, jan. 2009.

ASADI-POOYA A.A. et al. Atlas of Electroencephalography, 3rd Edition. **Epileptic Disorders**, v. 19, n. 3, p. 384-384, set. 2017.

AUVIN S. et al. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. **Neurobiology Of Disease**, [S.L.], v. 92, p. 72-89, ago. 2016.

BLUME T.W. et al. Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: report of the ilae task force on classification and terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 9, p. 1212-1218, 12 jan. 2002.

BONINI S.A. et al. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, dez. 2018.

BOURGEOIS B.F. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. **Epilepsia**, v. 55, p. 4-9, set. 2014.

BROWNE T.R. et al. Handbook of epilepsy. **Philadelphia: Lippincott-Raven**, 1997. 360 p.

BUCHANAN-PEART K.R. et al. Cannabis, More Than the Euphoria: its therapeutic use in drug-resistant epilepsy. **Cureus**, 20 jul. 2020.

CAMFIELD P.R. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsia**, v. 52, p. 3-9, 26 jul. 2011.

CARABALLO, R; FEJERMAN, N. Management of epilepsy in resource-limited settings. **Epileptic Disorders**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 13-18, mar. 2015. John Libbey Eurotext.

CARMO, J. **Avaliação de segurança toxicológica do extrato medicinal de cannabis utilizado no tratamento da epilepsia: aspecto regulatório**. 2014. 80 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

CRSPEL A. et al. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. **Clinical Neurophysiology**, v. 111, p. 54-59, set. 2000.

DRUGS FORUM. **Centro de informações de medicamentos**. Acesso em: 16/04/2021

FRANCO, V; PERUCCA, E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. **Drugs**, [S.L.], v. 79, n. 13, p. 1435-1454, 1 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

GASTON, E.; SZAFLARSKI, P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an update. **Current Neurology And Neuroscience Reports**, v. 18, n. 11, 8 set. 2018.

GHOVANLOO M. et al. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 293, n. 43, p. 16546-16558, 14 set. 2018.

GIBBS, A. Electroencephalography in epilepsy. **The Journal Of Pediatrics**, v. 15, n. 6, p. 749-762, dez. 1939.

GODOY-MATOS A, et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2006, vol.50, n.2, pp. 390-399.

GRAY, R. A.; WHALLEY, B.J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. **Epileptic Disorders**, v. 22, n. 1, p. 10-15, 03 mar. 2020.

HIROSE, S. Mutant GABAA receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. **Progress In Brain Research**, [S.L.], p. 55-85, 2014.

HONÓRIO K. M.; ARROIO A.; SILVA A. B. F.; Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Quim. Nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325. 2006.

HUESTIS, M, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 974-989, 13 set. 2019. Bentham Science Publishers Ltd.

KATAGIRI M, et al. Combined surgical intervention with vagus nerve stimulation following corpus callosotomy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. **Acta Neurochirurgica**, [S.L.], v. 158, n. 5, p. 1005-1012, 15 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC.

MCTAGUE, Amy; CROSS, J. Helen. Treatment of Epileptic Encephalopathies. **Cns Drugs**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 175-184, 9 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The Endocannabinoid System and the Brain. **Annual Review Of Psychology**, v. 64, n. 1, p. 21-47, 3 jan. 2013.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A.; GALLILY, R.; Cannabidiol: An Overview of Some Pharmacological Aspects. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 11S-19S. 2002.

Rang & Dale Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2016. p. 139.

RAUCCI U. et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. **Frontiers In Pharmacology**, v. 11, 29 set. 2020.

RESNICK, T; SHETH, R.D. Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. **Journal Of Child Neurology**, v. 32, n. 11, p. 947-955, 10 jul. 2017.

RIJCKEVORSEL, K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, p. 1001-1019, nov. 2008.

SHINNAR, Shlomo et al. Long-term outcomes of generalized tonic-clonic seizures in a childhood absence epilepsy trial. **Neurology**, [S.L.], v. 85, n. 13, p. 1108-1114, 26 ago. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SIQUEIRA, R. **Avaliação do efeito neuroprotetor da pentoxifilina em modelos de convulsão induzidos por pilocarpina e pentilenotetrazol em ratos**. 2011. 175 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

STAFSTROM, C. E.; CARMANT, L. Seizures and Epilepsy: an overview for neuroscientists. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 1-19, 1 jun. 2015. Cold Spring Harbor Laboratory.

STERIADE, C; FRENCH, J; DEVINSKY, O. Epilepsy: key experimental therapeutics in early clinical development. **Expert Opinion On Investigational Drugs**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 373-383, 30 mar. 2020. Informa UK Limited.

STOUT, Stephen M.; CIMINO, Nina M. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. **Drug Metabolism Reviews**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 86-95, 25 out. 2013. Informa UK Limited.

THIELE A.E. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 391, p. 1085-1096, mar. 2018.

THIELE, A.E. et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: interim analysis of an open-label extension study. **Epilepsia**, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 419-428, 11 fev. 2019

VERROTTI A, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. **Seizure**, [S.L.], v. 63, p. 17-25, dez. 2018. Elsevier BV.

VON SPICZAK S. et al. DNM1 encephalopathy. **Neurology**, v. 89, n. 4, p. 385-394, 30 jun. 2017.

WINESETT, S, et al. The ketogenic diet in pharmaco-resistant childhood epilepsy. **Expert Review Of Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 621-628, 20 maio 2015. Informa UK Limited.