



O uso do canabidiol como anticonvulsivante no tratamento sintomático da Síndrome de Lennox-Gastaut

The use of cannabidiol as an anticonvulsant in the symptomatic treatment of Lennox-Gastaut Syndrome

El uso de cannabidiol como anticonvulsivo en el tratamiento sintomático del Síndrome de Lennox-Gastaut

Bruno Adão Gonçalves Medeiros¹, Marco Túlio Loschi Da Costa¹, Larissa Mirelle de Oliveira Pereira¹, Samyra Giarola Cecílio¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso do canabidiol no tratamento sintomático da Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e os seus efeitos adversos. **Revisão bibliográfica:** O uso do canabidiol é eficiente no tratamento da SLG, seja na dose de 10mg/kg/d seja na de 20mg/kg/d, na redução da frequência de crises convulsivas e na melhora da qualidade de vida dos pacientes e familiares. Observa-se uma redução na frequência de crises convulsivas em pacientes com a SLG após o uso do canabidiol, sobretudo quando há a associação com outros anticonvulsivantes, especialmente na posologia de 20 mg/kg/dia. Porém, é preciso compreender também que o aumento da dose motiva alguns efeitos adversos, como diarreia, náusea, sonolência e aumento de transaminases hepáticas. **Considerações finais:** São escassas as evidências que relacionam o uso do canabidiol com outros anticonvulsivantes na SLG. Nessa óptica, o objetivo do estudo foi avaliar o uso do canabidiol no tratamento sintomático da Síndrome de Lennox-Gastaut, a fim de que essa terapia seja discutida no âmbito sociocultural e científico de forma imperativa. SLG – Síndrome de Lennox - Gastaut

Palavras-chave: Síndrome de Lennox-Gastaut, Canabidiol, Epilepsia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of cannabidiol in the symptomatic treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and its adverse effects. **Literature review:** The use of cannabidiol is efficient in the treatment of LGS, whether at a dose of 10mg/kg/d or 20mg/kg/d, in reducing the frequency of seizures and improving the quality of life of patients and families. A reduction in the frequency of seizures is observed in patients with LGS after the use of cannabidiol, especially when combined with other anticonvulsants, especially at a dosage of 20 mg/kg/day. However, it is also necessary to understand that increasing the dose leads to some adverse effects, such as diarrhea, nausea, drowsiness and an increase in liver transaminases. **Final considerations:** There is little evidence linking the use of cannabidiol with other anticonvulsants in GLS. From this perspective, the objective of the study was to evaluate the use of cannabidiol in the symptomatic treatment of Lennox-Gastaut Syndrome, so that this therapy is discussed in the sociocultural and scientific context in an imperative manner. SLG – Lennox-Gastaut Syndrome

Keywords: Lennox-Gastaut Syndrome, Cannabidiol, Epilepsy.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el uso de cannabidiol en el tratamiento sintomático del Síndrome de Lennox – Gastaut (LGS) y sus efectos adversos. **Revisión de la literatura:** El uso de cannabidiol es eficiente en el tratamiento del LGS, ya sea en dosis de 10 mg/kg/d o 20 mg/kg/d, para reducir la frecuencia de las convulsiones y mejorar

¹ Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, São João Del Rei – MG.

la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Se observa una reducción en la frecuencia de las convulsiones en pacientes con LGS después del uso de cannabidiol, especialmente cuando se combina con otros anticonvulsivos, especialmente en dosis de 20 mg/kg/día. Sin embargo, también es necesario comprender que aumentar la dosis provoca algunos efectos adversos, como diarrea, náuseas, somnolencia y aumento de las transaminasas hepáticas. **Consideraciones finales:** Existe poca evidencia que relacione el uso de cannabidiol con otros anticonvulsivos en GLS. Desde esta perspectiva, el objetivo del estudio fue evaluar el uso del cannabidiol en el tratamiento sintomático del Síndrome de Lennox-Gastaut, de modo que esta terapia sea discutida en el contexto sociocultural y científico de manera imperativa. LGS – Síndrome de Lennox - Gastaut

Palabras clave: Síndrome de Lennox-Gastaut, Cannabidiol, Epilepsia.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é a doença neurológica grave mais comum do mundo, afetando mais de 50 milhões de pessoas em 2020 (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020; LATTANZI S, et al., 2021; ARZIMANOGLU A et al., 2020, NUNES ML et al., 2011), com uma incidência anual de 80 casos por 100.000 pessoas e uma prevalência de 10 casos a cada 1000 indivíduos (LATTANZI S, et al., 2021, NUNES ML et al., 2011, DEVINSKY O et al., 2018), sendo que até um terço destes apresentam refratariedade ao tratamento anticonvulsivante padrão [SILVA GD et al., 2020, MASTRANGELO M (2017)].

A prevalência desta patologia é elevada na comunidade pediátrica (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020, MASTRANGELO M, 2017), sendo que o grupo mais grave de epilepsias infantis é o de encefalopatias do desenvolvimento e epiléticas (DEEs). Estima-se que 1 a cada 150 crianças terão o diagnóstico de epilepsia nos primeiros 10 anos de vida (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020, DALE T, et al., 2019).

Tais distúrbios devastadores são exemplificados por crises convulsivas frequentes e anormalidades epileptiformes que resultam em comprometimento cognitivo e comportamental grave (ALI S, et al., 2018), além da piora da morbimortalidade destes pacientes (PATSALOS PN, et al., 2020). Sob essa ótica, a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) foi descrita pela primeira vez por Lennox, e, em 1966, esta síndrome foi descrita pela Escola de Marselha na França, onde Gastaut et al. propôs o termo Síndrome de Lennox para descrever uma síndrome epilética específica de início na infância caracterizada por frequentes crises tônicas e de ausência (ASADI-POOYA AA, 2017; AUVIN S, 2020; CRUMRINE PK, 2001).

Nesse quadro, a SLG é uma síndrome epilética (AUVIN S, 2020; STRZELCZYK A e BAST SS, 2021) com repercussões graves no desenvolvimento humano, que habitualmente surge por volta dos sete anos de idade, mantendo um pico de início entre 3 e 5 anos (THIELE E, et al., 2019; CRUMRINE PK, 2001), com incidência estimada de 0,2 a 2,8/10.000 nascimentos (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020) sendo responsável por até 2% a 5% das epilepsias infantis, havendo uma leve predominância no sexo masculino (AI-BANJI MH, et al., 2015).

O diagnóstico é baseado em uma tríade: múltiplos tipos de crises convulsivas, sobretudo generalizadas, incluindo também crises tônicas, atônicas e atípicas (GUNNING B, et al., 2021; PRIVITERA M, et al., 2021; STRZELCZYK A e BAST SS, 2021; MASTRANGELO M, 2017), evoluindo ao longo do tempo; estudos anormais de eletroencefalografia (EEG), consistindo principalmente de ondas e picos lentos difusos interictais, complexos <3 Hz (VERROTTI A, et al., 2018) ocorrendo durante a vigília, normalmente em série e muitas vezes evoluindo para padrões convulsivos subclínicos e ritmos rápidos paroxísticos (10–20 Hz) durante o sono (AI-BANJI MH, et al., 2015), e deficiência intelectual (THIELE E, et al., 2019), que está presente em cerca de 20% a 60% dos pacientes no momento do diagnóstico e torna-se mais aparente ao longo do tempo, com mais de 90% dos pacientes apresentando sintomas moderados a graves de comprometimento cognitivo e deficiência intelectual na idade adulta (PRIVITERA M, et al., 2021).

As convulsões começam a surgir, na maioria dos casos, antes dos oito anos e persistem na idade adulta em mais de 90% dos pacientes (ALI A, et al., 2018). Infelizmente, a epilepsia afeta muitos aspectos da vida dos pacientes além dos múltiplos episódios de convulsões, sendo associada à baixa qualidade de vida, ampliação de problemas comportamentais, maior necessidade de apoio à saúde mental, taxas mais elevadas

de desemprego e maior risco de morte súbita e inesperada na epilepsia (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020). Os pacientes com SLG têm um alto potencial de lesões causadas por quedas, reflexos de ataques de convulsões tônicas e atônicas, além de crises generalizadas, aumentando o risco de morte súbita (CRUMRINE PK, 2001).

O tratamento padrão baseado em anticonvulsivantes convencionais se mostra ineficaz diante da alta resistência da síndrome à terapêutica: valproato em combinação com lamotrigina ou clobazam são um pilar do tratamento, além de outras terapias adjuvantes licenciadas, como topiramato, rufinamida e felbamato, com refratariedade em 90% dos casos (PRIVITERA M, et al., 2021), o que representa um grande desafio ao desenvolvimento cerebral (PIETRAFUSA N, et al., 2019), uma vez que a patologia apresenta resistência robusta à politerapia farmacológica (THIELE E, et al., 2019), conceito este definido como a persistência de convulsões após uso de duas ou mais medicações anticonvulsivantes adequadamente escolhidas em doses apropriadas por profissionais qualificados (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020).

Assim, o prognóstico desta patologia rara é, na maioria dos casos, desfavorável devido ao significativo comprometimento cognitivo ao longo dos anos e às convulsões persistentes e incapacitantes (GIRALDO EG e SULLIVAN JE, 2020), embora o número de terapias disponíveis, incluindo intervenções cirúrgicas, como estimulação do nervo vago e calosotomia (NEUBERGER EE, et al., 2020), bem como terapias dietéticas e farmacológicas, tenha aumentado (LATTANZI S, et al., 2018). Ainda, apesar de terem sido aprovados muitos medicamentos para o tratamento de epilepsias nas últimas décadas, é desafiadora a intervenção nessa síndrome (LATTANZI S, et al., 2020), sendo necessário identificar alternativas para o tratamento e controle das crises convulsivas.

Nesse sentido, ensaios clínicos demonstraram que o canabidiol (CBD) é eficiente contra crises convulsivas desencadeadas pela patologia em questão (FRANCO V, et al., 2020). Vários estudos recentes demonstraram a segurança e a eficácia do canabidiol na redução de convulsões para várias síndromes epiléticas, dentre elas, a SLG (STRICKLAND JC, et al., 2021; GASTON TE e SZAFARSKI JP, 2018). A terapêutica com o CBD também pode mitigar os déficits cognitivos associados e melhorar a interação social, incluindo a linguagem (ALALAWI A, et al., 2019; DEVINSKY O, et al., 2018; THIELE EA, et al., 2018).

A monoterapia com CBD demonstrou propriedades anticonvulsivantes em uma variedade de cenários experimentais e modelos de epilepsia resistentes à terapia, mostrando comportamentos eletroencefalográficos, e efeitos neuroprotetores em protocolos agudos e crônicos de tratamento (LATTANZI S, et al., 2020). Dessa forma, o objetivo do estudo foi avaliar o uso do canabidiol no tratamento sintomático da Síndrome de Lennox-Gastaut, a fim de que essa terapia seja discutida no âmbito sociocultural e científico.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ao analisar a revisão sistemática realizada por Lattanzi S, et al. (2018), que compreende uma síntese quantitativa abrangente da situação atual de ensaios clínicos randomizados controlados disponíveis sobre o uso do CBD em pacientes com SLG, após a inclusão de dois ensaios envolvendo 396 participantes, pôde-se observar uma redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas durante o tratamento, sendo que 40% destes indivíduos receberam CBD e 19,3% receberam placebo [RR 2,12 (IC95% = 1,48–3,03); $p < 0,001$] (LATTANZI S, et al., 2018).

Os ensaios clínicos randomizados fornecem evidências sobre a eficácia do CBD como agente antiepilético em síndromes epiléticas específicas (VARADKAR S, 2018). Percebe-se, ainda, que, em alguns estudos, o impacto do CBD na redução das crises convulsivas é duas vezes mais significativo que o uso do placebo (LATTANZI S, et al., 2018).

É digno de nota que melhorias estatística e clinicamente significativas na frequência das crises convulsivas foram observadas em pacientes altamente resistentes ao tratamento, que já haviam sido tratados com uma média de seis anticonvulsivantes, e que apresentaram alta frequência de queda do número de convulsões após o uso do CBD como terapia medicamentosa no tratamento da SLG (LATTANZI S, et al., 2018). Porém, não foi possível observar a remissão de crises, nem no grupo placebo nem no grupo CBD, no entanto, os

resultados sugeriram uma maior probabilidade de remissão com o tratamento baseado na dose diária de 20 mg/kg quando comparado ao grupo de tratamento com 10 mg/kg (LATTANZI S, et al., 2018).

Em adição, Chen JW, et al. (2019), em um trabalho cujo objetivo era revisar a eficácia, segurança, farmacologia e farmacocinética do CBD puro de origem vegetal (CBD; Epidiolex) no tratamento da síndrome de Dravet (SD) e da SLG, avaliaram uma série de ensaios nomeada GWPCARE, que foi estabelecida por um estudo prospectivo, multicêntrico e ensaio aberto o qual avaliava o uso do CBD em pacientes de um a 30 anos. Foram incluídos neste estudo pacientes com mais de 17 distúrbios/síndromes convulsivas diferentes, sendo a SLG uma das mais evidentes na amostra (22%) (CHEN JW, et al., 2019).

Ainda, cada um dos três ensaios principais foi um ensaio multinacional, duplo-cego, controlado por placebo, com um período de tratamento de 14 semanas (duas semanas de aumento da dose e 12 semanas de manutenção), uma redução gradual de 10 dias (10% a cada dia) e um período de acompanhamento de segurança de quatro semanas. Nesse sentido, o ensaio nomeado GWPCARE4 avaliou a eficácia e a segurança do CBD na dose de 20mg/kg/d dividida em 2 doses (n = 86) em comparação com placebo (n = 85) como terapia complementar em pacientes (idades de 2 a 55 anos) com SLG (CHEN JW, et al., 2019).

Assim, a principal medida de resultado da mudança percentual na frequência mensal de convulsões diminuiu significativamente no grupo que recebeu CBD (mediana = -43,9% [IQR = -69,6 a -1,9]) em comparação com placebo (mediana = -21,8% [IQR = -45,7 a 1,7]) [22]. A diferença estimada entre os grupos foi de -17,21% (IC 95% = -30,32 a -4,09; P = 0,0135) (CHEN JW, et al., 2019). Soma – se a isso, 44% dos pacientes que fizeram uso do CBD experimentaram uma redução $\geq 50\%$ na frequência de crises convulsivas em comparação com 24% naqueles que receberam placebo (OU= 2,57; IC 95% = 1,33 a 4,97; P = 0,0043) (CHEN JW, et al., 2019).

O número total de eventos adversos relatados para o CBD e os grupos placebo foram 86% e 69%, respectivamente, sendo que os eventos adversos mais comuns incluíram sonolência, diarreia, vômitos, pirexia e diminuição do apetite (CHEN JW, et al., 2019). Dentre os efeitos adversos descritos após o uso deste fármaco, a sonolência também foi vista por Huestis MA, et al. (2019) em seu trabalho após a análise de dados do autor Devinsky et al. (2016) em um ensaio clínico aberto (amostra de 214 pacientes de 1 a 30 anos de idade com SD e SLG resistentes ao tratamento, os quais receberam até 25-50mg/kg/dia de CBD por 12 semanas, evidenciando a prevalência deste efeito adverso após o uso do CBD como terapêutica da SLG (HUESTIS MA, et al., 2019).

Além disso, o uso concomitante de clobazam aumentou o risco de sonolência em ambos os grupos (CHEN JW, et al., 2019). É válido salientar, ainda, que os eventos adversos graves foram mais prevalentes no grupo do CBD (23%) do que no grupo placebo (5%) (CHEN JW, et al., 2019), como apneia do sono (um paciente) e aumento dos testes da função hepática (quatro pacientes) (CHEN JW, et al., 2019). Ainda, vale ressaltar que foi observado que o CBD pode elevar os níveis de clobazam, bem como seu metabólito ativo N-desmetilclobazam, o que pode, em parte, explicar o aumento da sonolência (CHEN JW, et al., 2019). Outros trabalhos avaliaram o uso do CBD por um período maior e com dose média mais elevada.

Nesse quadro, a análise interina de Thiele E, et al. (2019), a qual se baseou na análise de extensão de um corte de dados de novembro de 2016, considerando uma duração média da terapêutica de 38 semanas com uma dose média de 23 mg/kg/d, observou uma redução na frequência de crises, variando de 48% a 60%, até a 48ª semana de tratamento (THIELE E, et al., 2019). O CBD, assim como qualquer outro anticonvulsivante, apresenta potencial de gerar efeitos adversos durante a sua utilização no tratamento da SLG (HUESTIS MA, et al., 2019).

Ao analisar diversos estudos, entende-se que a elevação das transaminases hepáticas foi um efeito prevalente, havendo um aumento de ALT e/ou AST (SILVINATO A, et al., 2022) em 29 dos 37 pacientes que estavam fazendo uso de ácido valproico concomitantemente (THIELE E, et al., 2019), assim como corroboram os autores Chen JW, et al. (2019) em sua revisão narrativa. Dentre a amostra dos 37 casos, houve a resolução espontânea das crises em 34 pacientes, com a modificação da dose de CBD e/ou medicação concomitante (THIELE E, et al., 2019).

Consoante Wijnen B, et al. (2020), pacientes com SLG no ensaio GWPCARE3, considerando os ensaios clínicos randomizados descritos também pelos pesquisadores Chen JW, et al., 2019, que receberam 10 mg/kg/dia de CBD, sofreram menos quedas físicas e menos crises convulsivas (WIJEN B, et al., 2020). Ademais, as taxas de eventos adversos individuais relacionados ao tratamento foram maiores nos grupos em que foram administrados CBD na dose de 20 mg/kg do que nos grupos que receberam 10 mg/kg (WIJEN B, et al., 2020), corroborando os dados observados por Thiele E, et al., 2019.

No estudo de Lattanzi S, et al. (2018), a análise apresentada fornece uma visão detalhada sobre os resultados de estudos clínicos que investigaram os efeitos do CBD como tratamento complementar para pacientes com Síndrome de Dravet (SD) e SLG. Inicialmente, destaca-se que a pesquisa identificou 164 registros potenciais, indicando um amplo interesse na investigação dos efeitos terapêuticos do CBD nessas condições, no entanto, apenas quatro ensaios foram incluídos na revisão e meta-análise, sugerindo uma necessidade contínua de mais estudos nesse campo.

É importante ressaltar que a qualidade dos estudos incluídos parece ter sido cuidadosamente avaliada, com todos eles sendo classificados como tendo baixo risco de viés em várias áreas e com o cegamento adequado garantido pelo uso de placebos correspondentes, garantindo a confiabilidade dos resultados (LATTANZI S, et al., 2018). Logo, os resultados indicaram que o tratamento adjuvante com CBD, nas doses de 10 mg e 20 mg/kg/dia, esteve associado a uma redução significativa na frequência de convulsões em comparação com o grupo placebo (LATTANZI S, et al., 2018).

Ainda, houve uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo CBD 20 mg experimentando uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises em comparação com o grupo placebo (LATTANZI S, et al., 2018). Em suma, os resultados apresentados sugerem que o CBD, quando usado como tratamento adjuvante, pode ser eficaz na redução da frequência de convulsões em pacientes com a síndrome em questão (LATTANZI S, et al., 2018). Isso sugere que o CBD pode ser uma opção terapêutica promissora para pacientes SLG que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. No entanto, são necessários mais estudos para entender completamente seu perfil de eficácia e segurança, especialmente em relação às doses ideais e aos subgrupos de pacientes mais beneficiados (LATTANZI S, et al., 2018).

No estudo de Devinsky e colaboradores, 2018, 225 pacientes foram submetidos à randomização, dos quais 76 foram designados para o grupo de CBD de 20 mg, 73 para o grupo de CBD de 10 mg e 76 para o grupo de placebo, de modo que todos os pacientes receberam pelo menos uma dose de CBD ou placebo. Um total de 13 pacientes (6%) interromperam o uso do CBD (11 pacientes) ou do placebo (2 pacientes) (DEVINSKY O, et al., 2018). Em sete dos 11 pacientes que interromperam o CBD, o tratamento foi interrompido devido a eventos adversos.

Os pacientes já haviam recebido, em média, seis medicamentos antiepilépticos anteriormente, mas os medicamentos não haviam diminuído a frequência das convulsões (DEVINSKY O, et al., 2018). O medicamento antiepiléptico mais comum foi o clobazam (49% de todos os pacientes). A redução percentual mediana em relação ao valor basal na frequência de crises epiléticas por 28 dias durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo de CBD de 20 mg, 37,2% no grupo de canabidiol de 10 mg e 17,2% no grupo de placebo (DEVINSKY O, et al., 2018). A diferença mediana estimada na redução entre o grupo de CBD de 20 mg e o grupo de placebo foi de 21,6 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% [IC], 6,7 a 34,8; $P=0,005$) (DEVINSKY O, et al., 2018).

Outrossim, estudos mostram que o CBD foi eficaz do tratamento na SLG em amostras contendo indivíduos mais jovens. O trabalho de Koo C, et al, 2020 foi realizado na Coreia, com 34 pacientes entre dois e 18 anos diagnosticados com SLG, a fim de avaliar a eficácia e a segurança da administração de CBD na síndrome. A dose inicial de CBD foi de 5 mg/Kg/dia, progredindo para uma dose de 10 mg/kg/dia, havendo uma redução significativa nas crises epiléticas (queda de 52,9% nos pacientes em três meses do início do tratamento e 29,4% após seis meses) (KOO C, et al., 2020).

Dentre a amostra populacional, oito pacientes ficaram sem crises convulsivas por três meses, e na avaliação de 6 meses, quatro pacientes (11,8% da amostra) estavam livres das convulsões (KOO C, et al.,

2020), o que levanta a hipótese da influência da cultura e etnia oriental na resposta farmacológica a essa nova alternativa terapêutica. No que se refere à atividade do EEG, não houve mudança estatisticamente significativa após a administração do CBD, assim como os efeitos adversos relatados após a administração do CBD, que foram leves e autolimitados (sonolência e diarreia).

Nenhum efeito adverso grave e potencialmente fatal foi relatado durante o estudo) (KOO C, et al., 2020). Por fim, após a análise dos estudos e discussão é preciso lançar questionamentos sob os resultados e efeitos do CBD no tratamento da SLG, para que novas pesquisas em prol sejam fomentadas e para que a comunidade científica seja cada vez mais esclarecida acerca dessa forma de tratamento relacionada à SLG.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise dos resultados e a formulação da discussão, é possível entender que o CBD é eficiente no tratamento da Síndrome de Lennox-Gastaut, seja em monoterapia ou em associação com outros medicamentos anticonvulsivantes, na redução de crises convulsivas e melhora na qualidade de vida dos pacientes e dos familiares. Por meio da avaliação dos estudos, observa-se que a dose de 20mg/kg/d apresenta maior potencial terapêutico do que a dose de 10mg/kg/d e, conseqüentemente, maior impacto terapêutico que o uso do placebo. Porém, maiores concentrações de medicamentos acarretam maiores efeitos adversos, como sonolência, diarreia e aumento das transaminases hepáticas, ambos autolimitados após a redução ou finalização do tratamento. Logo, é mister novas pesquisas em prol de detalhar a fisiopatologia, doses, efeitos adversos acerca do uso do canabidiol na patologia abordada. O acesso a essa forma terapêutica, infelizmente, ainda é um grande desafio no Brasil, porém, espera-se que o crescente número de trabalhos sobre o assunto instigue e corrobore a abertura de caminhos terapêuticos, antes, não explorados e ainda estigmatizados.

REFERÊNCIAS

1. ALALAWI A, et al. Cannabidiol improves vocal learning-dependent recovery from, and reduces magnitude of deficits following, damage to a cortical-like brain region in a songbird pre-clinical animal model. *Neuropharmacology*, 2019; 158: 107716.
2. AL-BANJI, M e ZAHN D, et al. Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences*, 2015; 20(3) : 207–212.
3. ALI S e SCHEFFER IE, et al. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2018; 61(1): 13–18.
4. ARZIMANOGLUO A, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape [Internet]*, 2020; 22(1): 1–14.
5. ASADI-POOYA AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*, 2017; 39(3): 403–414.
6. AUVIN S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. *Revue Neurologique*, 2020; 176(6): 444–447.
7. CHEN J e BORGELT LM, et al. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Annals of Pharmacotherapy [Internet]*, 2019; 53(6): 603–611.
8. CRUMRINE PK. Lennox-Gastaut Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 2002; 17(1): 70–75.
9. DALE T, et al. Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Research*, 2019; 151: 31–39.
10. DEVINSKY O, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(20): 1888–1897.
11. FRANCO V e BIALER M, et al. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacology*, 2021; 185: 108442.
12. GASTON TE e SZAFARSKI JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2018; 18(11).
13. GONZALEZ-GIRALDO E e SULLIVAN JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Seminars in Neurology [Internet]*, 2020; 40(2): 257–262.
14. GUNNING, B, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica [Internet]*, 2021; 143(2): 154–163.
15. HUESTIS MA, et al. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Current neuropharmacology*, 2019; 17(10): 974–989.
16. KOO CM, et al. Cannabidiol for treating Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome in Korea. *Journal of Korean medical science*, 2020; 35(50): 427.

17. LATTANZI S, et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2020; 61(6): 1090–1098.
18. LATTANZI S, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 2018; 32(10): 905–916.
19. LATTANZI S, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*, 2018; 78(17): 1791–1804.
20. LATTANZI S, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*, 78(17): 1791.
21. LATTANZI S, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*, 2021; 35(3): 265–281.
22. MASTRANGELO M. Lennox–Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*, 2017; 48(3): 143–151.
23. NEUBERGER EE e CARLSON JJ, et al. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *PharmacoEconomics*, 2020; 38(11): 1237–1245.
24. NUNES ML e GEIB LTC, et al. Incidence of epilepsy and seizure disorders in childhood and association with social determinants: a birth cohort study. *Jornal de Pediatria*, 2011.
25. PATSALOS PN, et al. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*, 2020.
26. PIETRAFUSA N, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Paediatric drugs [Internet]*, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179531>. Acesso em: 31 maio 2024.
27. PRIVITERA M, et al. *Epilepsia*, 2021; 62(5): 1130–1140.
28. PRIVITERA M, et al. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*, 2021; 62(5): 1130–1140.
29. SILVA GD, et al. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Frontiers in Neurology*, 2020; 11.
30. SILVINATO A e FLORIANO I, et al. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2022; 68(10): 1345–1357.
31. STRICKLAND JC, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021; 122: 108205.
32. STRZELCZYK A e SCHUBERT-BAST S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs [Internet]*, 2021; 35(1): 61–83.
33. THIELE EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England) [Internet]*, 2018; 391(10125): 1085–1096. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395273>. Acesso em: 31 maio 2024.
34. THIELE E, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia [Internet]*, 2019; 60(3): 419–428.
35. THIELE E, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia [Internet]*, 2019; 60(3): 419–428.
36. VARADKAR S. Cannabidiol for drop seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *The Lancet*, 2018; 391(10125): 1006–1007.
37. VERROTTI A, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure [Internet]*, 2018; 63: 17–25.
38. WIJNEN, B, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox–Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*, 2020; 38(10): 1043–1053.