

# Newsletter Científica sobre Cannabis Medicinal

## Epilepsia

### Cannabidiol Altamente Purificado para o Tratamento da Epilepsia: Uma Revisão Sistemática das Condições Epilépticas Além da Síndrome de Dravet e da Síndrome de Lennox-Gastaut

Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome

#### Resumo:

Cannabidiol (CBD), um dos principais constituintes da planta *Cannabis sativa*, possui propriedades anticonvulsivantes e não produz efeitos eufóricos ou intrusivos. Uma formulação de CBD altamente purificado, derivada de planta e com composição conhecida e constante, foi aprovada pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e complexo de esclerose tuberosa. Na União Europeia, o medicamento foi autorizado pela Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut, em conjunto com o clobazam, e está em revisão regulatória para o tratamento de convulsões em pacientes com complexo de esclerose tuberosa. Objetivos: Esta revisão sistemática teve como objetivo resumir o conjunto atual de conhecimentos disponíveis sobre o uso desta formulação oral aprovada pela FDA/Agência Europeia de Medicamentos de CBD de grau farmacêutico em pacientes com condições epilépticas, especialmente encefalopatias epilépticas e de desenvolvimento diferentes da síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Métodos: Os estudos relevantes foram identificados por meio do MEDLINE e do Registro de Ensaio Clínicos dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos em outubro de 2020. Não houve limitações de data ou restrições de idioma. Os seguintes tipos de estudos foram incluídos: ensaios clínicos, coortes, caso-controle, transversais, séries clínicas e relatos de casos. Os participantes tinham que atender aos seguintes critérios: qualquer sexo, qualquer etnia, qualquer idade, diagnóstico de epilepsia, recebendo CBD derivado de planta, altamente purifi-

cado (> 98% p/p) em uma solução oral à base de óleo de gergelim para o tratamento de convulsões. Os dados extraídos dos registros selecionados incluíram resultados de eficácia, tolerabilidade e segurança. Resultados: Quinhentos e setenta registros foram identificados pela busca em banco de dados e registro de ensaios. Cinquenta e sete estudos foram recuperados para avaliação detalhada, dos quais 42 foram incluídos para a revisão. Os participantes dos estudos incluíram pacientes de idade pediátrica e adulta. Nos ensaios, o CBD purificado foi administrado em dosagens de até 50 mg/kg/dia. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego em pacientes com complexo de esclerose tuberosa, o CBD foi associado a uma redução significativamente maior na frequência de convulsões do que o placebo ao longo do período de tratamento. Estudos abertos sugeriram a eficácia do CBD no tratamento de crianças e adultos com síndromes epiléticas diferentes daquelas abordadas por ensaios regulatórios, incluindo a síndrome de deficiência CDKL5 e as síndromes de Aicardi, Dup15q e Doose, encefalopatia SYNGAP1 e epilepsia com ausências mioclônicas. Os eventos adversos mais comuns observados durante o tratamento com CBD incluíram sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas. Conclusões: Os dados atualmente disponíveis sugerem que a resposta ao tratamento com uma solução à base de óleo de CBD derivado de planta altamente purificado pode ser observada em pacientes com uma ampla variedade de transtornos epiléticos e etiologias. As evidências existentes podem fornecer suporte preliminar para pesquisas adicionais.

### Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005394/>

### Estudo clínico

Tipo de Estudo: Meta-análise Clínica

Tamanho da Amostra do Estudo: 42

Resultado do Estudo: Positivo

Localização(es) do Estudo: Áustria, Itália

Ano de Publicação: 2021

Canabinoides Estudados: Canabidiol (CBD)

Fonte de Fitocannabinoides: Não Especificada

Quimotipo: Quimotipo III

Objetivo da Dosagem do Estudo: Dose Eficaz, Perfil de Segurança

Protocolo Estabelecido: Dose Eficaz Mínima

Via de Administração: Oral (Ingestão)

Proporção de Canabinoide: (CBD) 0

### Dosagem:

0Forma de Dosagem: CBD altamente purificado (> 98% p/p) em uma solução oral à base de óleo de gergelim

Dose Máxima: Até 50 mg/kg/dia

Relevância Clínica: CBD de até 50 mg/kg/dia resultou na redução das atividades de convulsão para pacientes pediátricos e adultos.

Eventos Adversos: Os eventos adversos mais comuns incluíram sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas.

Notas Adicionais: Dados do Estudo Farmacocinético, Dados do Estudo Farmacodinâmico, Titulação de Dose, Escala de Dose

## Cannabidiol para epilepsia (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet)

Cannabidiol for epilepsy (Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome)

### Resumo:

Cannabidiol é indicado como terapia adjuvante para convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet em pacientes com dois anos de idade ou mais. É um constituinte da planta de maconha *Cannabis sativa*, mas ao contrário do tetraidrocanabinol (THC), o canabidiol não tem efeitos psicoativos como euforia. Não está claro exatamente como o canabidiol funciona para reduzir as convulsões, mas acredita-se que afete a transmissão de sinais elétricos ao modular o movimento de cálcio nos neurônios. O canabidiol também afeta a sinalização mediada pela adenosina, que tem um papel importante na supressão de convulsões.

A adição de canabidiol a outros medicamentos para epilepsia foi investigada em quatro ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo - dois em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e dois em pacientes com síndrome de Dravet. A maioria dos participantes nos ensaios clínicos eram crianças com convulsões não controladas que já estavam tomando pelo menos dois antiepilépticos. Os mais comumente usados eram clobazam e valproato. Após um período de linha de base de quatro semanas, uma solução oral de canabidiol (titulada para uma dose de 10 mg/kg ou 20 mg/kg) ou placebo foi adicionada duas vezes ao dia à terapia antiepiléptica usual do paciente por 14 semanas.

Nos ensaios clínicos da síndrome de Lennox-Gastaut, os pacientes estavam tendo pelo menos oito convulsões de queda por mês no período de linha de base. Estas foram definidas como convulsões atônicas, tônicas ou tônico-clônicas que poderiam causar uma queda súbita. No final do tratamento, o canabidiol reduziu mais a frequência de convulsões de queda por mês do que o placebo (em 37-44% vs 17-22%).

Nos ensaios clínicos da síndrome de Dravet, os pacientes estavam tendo pelo menos quatro convulsões convulsivas por mês no período de linha de base. No final do tratamento, o canabidiol reduziu mais a frequência de convulsões por mês do que o placebo (em 39-49% vs 13-27%). Este efeito pareceu ser mantido em um estudo de extensão aberto de 48 semanas de todos os quatro ensaios.

## Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7900273/>

## Estudo clínico

Tipo de Estudo: Meta-análise Clínica

Tamanho da Amostra do Estudo: 707

Resultado do Estudo: Positivo

Localização(es) do Estudo: Austrália

Ano de Publicação: 2020

Cannabinoides Estudados: Canabidiol (CBD), Canabidiol Farmacêutico (Pharma CBD)

Fonte de Fitocannabinoides: Derivado da Flor de Cannabis

Quimotipo: Quimotipo III

Objetivo da Dosagem do Estudo: Dose Eficaz

Protocolo Estabelecido: Dose Eficaz

Via de Administração: Oral (Ingestão)

Proporção de Canabinoide: (Pharma CBD) 0

## Dosagem:

Forma de Dosagem: Solução oral contendo 100 mg/mL

Esquema de Dosagem: CBD 10-20 mg/kg/dia

Duração do Tratamento: 4 semanas, com efeito mantido por 48 semanas em um estudo de extensão aberto

Relevância Clínica: CBD reduziu a incidência de convulsões na síndrome de Lennox-Gastaut e convulsões convulsivas na síndrome de Dravet.

Eventos Adversos: Os eventos adversos mais comuns foram: sonolência e sedação, diminuição do apetite, diarreia, febre, fadiga, vômitos e perda de peso. O CBD também causa aumentos dose-relacionados nas transaminases hepáticas, bem como um aumento nas concentrações de clobazam co-administrado.

## Resultados de um Programa de Acesso Expandido Italiano sobre o Tratamento com Canabidiol em Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut Altamente Refratárias

Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome

## Resumo:

Resultados de um Programa de Acesso Expandido Italiano sobre o Tratamento com Canabidiol em Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut Altamente Refratárias.

O canabidiol purificado (CBD) foi administrado a pacientes altamente refratários síndromes de Dravet (DS) ou Lennox–Gastaut (LGS) em um programa de acesso expandido (EAP) em curso. Aqui, relatamos resultados intermediários sobre a segurança do CBD e os desfechos das convulsões em pacientes tratados por um período de 12 meses.

**Material e Métodos:** Trinta centros foram inscritos de dezembro de 2018 a dezembro de 2019 no EAP prospectivo de rótulo aberto, com dose máxima de até 25 mg/kg por dia. Efeitos adversos e testes de função hepática foram avaliados após 2 semanas; 1, 3 e 6 meses de tratamento; e periodicamente a partir daí. Os desfechos das convulsões foram a porcentagem de pacientes com redução de  $\geq 50$  e 100% nas convulsões em comparação com o período basal.

**Resultados:** Um total de 93 pacientes foram inscritos e incluídos na análise de segurança. Oitenta e dois pacientes [27 (32,9%) DS, 55 (67,1%) LGS] com pelo menos 3 meses de tratamento foram incluídos na análise de eficácia; a mediana de medicamentos anticonvulsivantes previamente fracassados foi oito. Pacientes pediátricos e adultos foram uniformemente representados na coorte. No acompanhamento de 3 meses, em comparação com o período basal de 28 dias, a porcentagem de pacientes com pelo menos uma redução de 50% na frequência de convulsões foi de 40,2% (mais 1,2% livres de convulsões). A taxa de retenção foi semelhante de acordo com o diagnóstico, enquanto encontramos um aumento no número de pacientes permanecendo em tratamento no grupo de adultos. O CBD foi administrado principalmente em combinação com ácido valproico (62,2%) e clobazam (41,5%). No conjunto de dados de segurança, 29 (31,2%) abandonaram: os motivos foram falta de eficácia [16 (17,2%)] e eventos adversos (EAs) [12 (12,9%)], e um atendeu aos critérios de retirada (1,1%). Os EAs mais relatados foram sonolência (22,6%) e diarreia (11,9%), seguidos por elevação de transaminases e perda de apetite.

**Conclusões:** O CBD está associado a um controle aprimorado das convulsões também em uma proporção considerável de pacientes altamente refratários com DS e LGS, independentemente do uso de clobazam. No geral, a segurança e a eficácia do CBD não estão relacionadas à dose nesta coorte.

## Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8173151/>

## Estudo clínico

Tipo de Estudo: Ensaio Clínico

Tamanho da Amostra do Estudo: 93

Resultado do Estudo: Positivo

Localização do Estudo: Itália

Ano de Publicação: 2021

Canabinoides Estudados: Canabidiol (CBD), Pharma CBD

Fonte de Fitocannabinoides: Isolado

Quimiotipo: Quimiotipo III



Objetivo de Dosagem do Estudo: Dose Eficaz, Perfil de Segurança

Protocolo Estabelecido: Dose Eficaz

Via de Administração: Oral (Ingestão)

Proporção de Canabinoide: (Pharma CBD) 0

## Dosagem:

Forma de Dosagem: CBD como Epidiolex

Dose Máxima: máximo de 25 mg/kg por dia

Duração do Tratamento: 6 meses

Relevância Clínica: O CBD demonstrou um controle aprimorado das convulsões em pacientes altamente refratários com Síndrome de Dravat e Síndrome de Lennox-Gastaut, com segurança e tolerabilidade adequadas.

Eventos Adversos: Os eventos adversos mais relatados foram sonolência e diarreia, seguidos por elevação das transaminases e perda de apetite.

Notas Adicionais: Titulação da Dose

## Um ensaio prospectivo de rótulo aberto de um óleo de cannabis CBD/THC na síndrome de Dravet

*A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome*

### Resumo:

Introdução: Tanto o Tetraidrocanabinol (THC) Delta-9 quanto o canabidiol (CBD), componentes da cannabis, mostraram ter efeitos anticonvulsivantes. Óleos de cannabis são utilizados para tratar convulsões na epilepsia resistente a medicamentos (ERM). Ensaio recente fornece dados sobre dosagem, efeitos colaterais e eficácia do CBD, mas há pouca informação sobre o THC na epilepsia. O objetivo principal foi estabelecer dosagem e tolerabilidade do TIL-TC150 - um extrato de planta de cannabis produzido pela Tilray®, contendo 100 mg/mL de CBD e 2 mg/mL de THC - em crianças com síndrome de Dravet. Os objetivos secundários foram avaliar o impacto da terapia nas convulsões, eletroencefalograma (EEG) e qualidade de vida. Métodos: Vinte crianças receberam terapia adjuvante com TIL-TC150. A dose variou de 2 a 16 mg/kg/dia de CBD e de 0,04 a 0,32 mg/kg/dia de THC. Os pacientes foram monitorados quanto à tolerabilidade e eventos adversos, e quanto aos objetivos secundários. Resultados: Dezenove participantes completaram a intervenção de 20 semanas. A dose média alcançada foi de 13,3 mg/kg/dia de CBD (intervalo 7-16 mg/kg/dia) e 0,27 mg/kg/dia de THC (intervalo 0,14-0,32 mg/kg/dia). Eventos adversos, comuns durante a titulação, incluíram sonolência, anorexia e diarreia. Foram observadas anormalidades das transaminases hepáticas e plaquetas com terapia concomitante com ácido valproico. Houve uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida, redução na atividade de espículas

no EEG e redução mediana nas convulsões motoras de 70,6%, com taxa de resposta de 50% de 63%. Conclusões: O TIL-TC150 foi seguro e bem tolerado em nossos sujeitos. O tratamento com TIL-TC150 resultou em uma redução nos contagens de convulsões, índice de espículas no EEG e melhorou medidas de qualidade de vida. Este estudo fornece informações de segurança e dosagem para preparações de canabinoides contendo THC.

## Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144444/>

## Estudo clínico

Tipo de Estudo: Ensaio Clínico

Tamanho da Amostra do Estudo: 19

Resultado do Estudo: Positivo

Localização do Estudo: Canadá

Ano de Publicação: 2018

Canabinoides Estudados: Canabidiol (CBD), Tetraidrocanabinol (THC)

Fonte de Fitocannabinoides: Derivado de Flor de Cannabis

Quimiotipo: Quimiotipo III

## Dosagem:

Objetivo de Dosagem do Estudo: Dose Eficaz, Perfil de Segurança

Protocolo Estabelecido: Dose eficaz

Via de Administração: Oral (Ingestão)

Proporção de Canabinoide: (CBD:THC) 50:1

Forma de Dosagem: Extrato de planta de cannabis

Regime de Dosagem: Dose média: CBD 13,3 mg/kg/dia e THC 0,27 mg/kg/dia

Duração do Tratamento: 20 semanas

Relevância Clínica: TIL-TC150 foi seguro e bem tolerado, e mostrou uma redução nas contagens de convulsões, índice de espículas no EEG e melhora nas medidas de qualidade de vida.

Eventos Adversos: Eventos adversos comuns: sonolência, anorexia e diarreia.

Anormalidades das transaminases hepáticas e plaquetas com terapia concomitante com ácido valproico.

# Segurança e Eficácia a Longo Prazo do Canabidiol em Crianças e Adultos com Síndrome de Lennox-Gastaut ou Síndrome de Dravet Resistente ao Tratamento: Resultados do Programa de Acesso Expandido

Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results

## Resumo:

Desde 2014, pacientes com epilepsias graves e resistentes ao tratamento (TREs) têm recebido o adjuvante canabidiol (CBD) em um programa de acesso expandido (EAP) em curso, que reflete de perto a prática clínica. Realizamos uma análise intermediária da eficácia e tolerabilidade a longo prazo em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou síndrome de Dravet (DS) que receberam tratamento com CBD até dezembro de 2016.

Crianças e adultos com LGS/DS que estavam tomando doses estáveis de medicamentos antiepilépticos (AEDs) na linha de base foram incluídos em 25 locais do programa de acesso expandido (EAP) nos Estados Unidos. Durante o período basal de 4 semanas, os pais/cuidadores mantiveram diários de todos os tipos de convulsões contáveis. Os pacientes receberam uma formulação farmacêutica de CBD altamente purificado (Epidiolex®; 100 mg/mL) em solução oral, na faixa de 2 a 10 mg/kg/dia, titulada até o limite de tolerabilidade ou uma dose máxima de 25 a 50 mg/kg/dia. As visitas dos pacientes ocorreram a cada 2-4 semanas. A mudança percentual em relação à linha de base nas convulsões convulsivas mensais (ou seja, motoras principais) e convulsões totais medianas foi avaliada em intervalos de 12 semanas até 96 semanas. Também foram avaliadas as percentagens de pacientes que tiveram redução de  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% nas convulsões mensais em relação ao período basal. Os eventos adversos (AEs) foram monitorados e resumidos para o conjunto de análise de segurança (SAS) até 144 semanas.

Dos 607 pacientes no SAS, 58 tinham DS e 94 tinham LGS (N = 152); 455 pacientes tinham outras TREs. Vinte e oito por cento dos pacientes com LGS/DS desistiram, principalmente devido à falta de eficácia (20%). Os pacientes com LGS/DS estavam tomando uma mediana de 3 (0-10) AEDs concomitantes. A duração mediana do tratamento foi de 78,3 (intervalo, 4,1-146,4) semanas. Entre as semanas 12 e 96, a dose mediana de CBD variou de 21 a 25 mg/kg/dia. Aos 12 semanas, o CBD adjuvante reduziu as convulsões mensais medianas motoras principais em 50% e as convulsões totais em 44%, com reduções consistentes em ambos os tipos de convulsão até as 96 semanas. Aos 12 semanas, as proporções de pacientes com reduções de  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% nas convulsões motoras principais foram de 53%, 23% e 6%; as proporções com reduções correspondentes nas convulsões totais foram de 46%, 26% e 5%. As taxas de resposta para ambos os tipos de convulsão foram consistentes até as 96 semanas. O CBD teve um perfil de segurança aceitável; os eventos adversos mais co-



muns foram sonolência (30%) e diarreia (24%).

Os resultados desta análise intermediária apoiam o CBD adjuvante como uma opção de tratamento eficaz a longo prazo na LGS ou DS.

## Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121118305837?via%3Dihub>

## Estudo clínico

Tipo de Estudo: Ensaio Clínico

Tamanho da Amostra do Estudo: 607

Resultado do Estudo: Positivo

Localização do Estudo: Reino Unido, Estados Unidos

Ano de Publicação: 2019

Canabinoides Estudados: Canabidiol (CBD), CBD Farmacêutico

Fonte de Fitocannabinoides: Derivado de Flor de Cannabis

Quimiotipo: Quimiotipo III

Objetivo de Dosagem do Estudo: Dose Eficaz, Perfil de Segurança

Protocolo Estabelecido: Dose eficaz

Via de Administração: Oral (Ingestão)

Proporção de Canabinoide: (CBD) 0

## Dosagem:

Forma de Dosagem: CBD altamente purificado (Epidiolex®; 100 mg/mL)

Regime de Dosagem: CBD 15–25 mg/kg/dia

Dose Inicial: 25 mg/kg/dia

Titulação: Titulado de 2 a 10 mg/kg/dia até o limite de tolerabilidade ou uma dose máxima

Dose Máxima: 25 mg/kg/dia

Duração do Tratamento: 12 a 96 semanas

Relevância Clínica: A maioria dos pacientes teve reduções  $\geq 50\%$  nas convulsões com o CBD adjuvante. O CBD é uma opção de tratamento eficaz a longo prazo na síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou na síndrome de Dravet (DS).

Eventos Adversos: Os eventos adversos mais comuns foram sonolência e diarreia

Notas Adicionais: Titulação da Dose