

## USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA REFRATÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

*Use of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy: a systematic review*

*Uso de cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria: una revisión sistemática*

**Maria Eduarda Souza Valdevino** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP Patos-  
PB/ Brasil • Aluna • [mariavaldevino@med.fiponline.edu.br](mailto:mariavaldevino@med.fiponline.edu.br) •  
<https://orcid.org/0009-0001-7822-3402>

**Ana Júlia dos Santos Brito** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP • Aluna •  
[anabrito@med.fiponline.edu.br](mailto:anabrito@med.fiponline.edu.br) • <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

**Christianny Louyse de Freitas Costa** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP •  
Aluna • [christiannycosta@med.fiponline.edu.br](mailto:christiannycosta@med.fiponline.edu.br) • <https://orcid.org/0009-0009-8193-0675>

**Laylla Lorena Araújo Cunha** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP • Universidade  
Federal de Campina Grande • Aluna • [layllacunha1@med.fiponline.edu.br](mailto:layllacunha1@med.fiponline.edu.br) •  
<https://orcid.org/0009-0005-6591-1694>

**Maria Eduarda Medeiros Alves** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP • Aluna •  
[mariaalves1@med.fiponline.edu.br](mailto:mariaalves1@med.fiponline.edu.br) • <https://orcid.org/0009-0005-9639-4810>

**Uyara da Silva Xavier** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP • Aluna •  
[uyaraxavier@med.fiponline.edu.br](mailto:uyaraxavier@med.fiponline.edu.br) • <https://orcid.org/0009-0005-6680-6271>

**Milena Nunes Alves de Sousa** • Centro Universitário de Patos- UNIFIP • Professora  
• [milenanunes@fiponline.edu.br](mailto:milenanunes@fiponline.edu.br) • <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

**Autora correspondente:**

**Maria Eduarda Souza Valdevino** • E-mail: [mariavaldevino@med.fiponline.edu.br](mailto:mariavaldevino@med.fiponline.edu.br)

Submetido: 22/08/2024

Aprovado: 11/11/2024

## RESUMO

**Introdução:** A epilepsia refratária se caracteriza pela carência de resposta clínica adequada após aplicação de duas ou mais terapia medicamentosas aceitas e toleráveis. Diante disso, está estabelecido na literatura, as opções de abordagem cirúrgica ou estimulação do nervo vago. Todavia, o uso do canabidiol tem emergido como uma possibilidade para esses quadros, diante do seu potencial anticonvulsivante e neuroprotetor. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança do canabidiol no tratamento de epilepsias refratárias, frente ao contexto de terapias convencionais. **Metodologia:** seguiu-se o Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses e registrou-se na Open Science Framework. Buscou-se em: Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, United States National Library of Medicine National Institutes of Health e Scientific Electronic Library Online, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde epilepsia, cannabis e "tratamento farmacológico", e correspondentes na língua inglesa. Analisou-se criteriosamente os estudos e suas qualidades metodológicas foram avaliadas pela Newcastle Ottawa Scale. **Resultados:** A maioria dos pacientes mostrou redução de convulsões e melhorias clínicas. Destacou-se variabilidade na resposta ao canabidiol podendo ser atribuído a diferenças individuais no metabolismo do medicamento ou na etiologia da epilepsia. A segurança da intervenção foi confirmada na maior parte dos estudos, com efeitos colaterais comparáveis ou inferiores aos de outras medicações antiepilépticas. A qualidade metodológica revelou heterogeneidade, limitados pela falta de grupos controle ou randomização adequada. **Conclusões:** Trata-se de uma opção terapêutica promissora, oferecendo redução de convulsões e perfil de segurança aceitável. São necessários mais estudos clínicos rigorosos e bem desenhados para consolidar esses achados e otimizar protocolos de tratamento.

**Palavras-Chave:** Cannabis; Transtorno Convulsivo; Tratamento Farmacológico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Refractory epilepsy is characterized by the lack of adequate clinical response after the application of two or more accepted and tolerable drug therapies. Therefore, the options for a surgical approach or stimulation of the vagus nerve are established in the literature. However, the use of cannabidiol has emerged as a possibility for these conditions, given its anticonvulsant and neuroprotective potential. **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy, in the context of conventional therapies. **Methodology:** Texto do método em inglês the Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses was followed and registered in the Open Science Framework Searched in: Virtual Health Library, Embase, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, US National Library of Medicine National Institutes of Health and Scientific Electronic Library Online, using the Health Sciences Descriptors epilepsy, cannabis and "pharmacological treatment", and corresponding English languages. The studies were carefully analyzed and their methodological qualities were evaluated using the Newcastle Ottawa Scale. **Results:** Most patients showed reduction in seizures and clinical improvements. Variability in the response to CBD was highlighted, which

could be attributed to individual differences in the metabolism of the drug or the etiology of epilepsy. The safety of the intervention was confirmed in most studies, with side effects comparable to or lower than those of other antiepileptic medications. The methodological quality revealed heterogeneity, limited by the lack of control groups or adequate randomization. **Conclusions:** This is a promising therapeutic option, offering seizure reduction and an acceptable safety profile. More rigorous, well-designed clinical studies are needed to consolidate these findings and optimize treatment protocols.

**Keywords:** Cannabis; Seizure Disorders; Drug Therapy.

## RESUMEN

**Introducción:** La epilepsia refractaria se caracteriza por la falta de respuesta clínica adecuada tras la aplicación de dos o más terapias farmacológicas aceptadas y tolerables. Por lo tanto, las opciones de abordaje quirúrgico o estimulación del nervio vago están establecidas en la literatura. Sin embargo, el uso de cannabidiol ha surgido como una posibilidad para estas afecciones, dado su potencial anticonvulsivo y neuroprotector. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria, en el contexto de terapias convencionales. **Metodología:** se siguieron y registraron los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis en el Open Science Framework. Se buscaron en: Biblioteca Virtual en Salud, Embase, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., Institutos Nacionales de Salud y Biblioteca Científica Electrónica en Línea, utilizando los Descriptores de Ciencias de la Salud epilepsia, cannabis y "tratamiento farmacológico", y los idiomas ingleses correspondientes. Los estudios fueron analizados cuidadosamente y sus cualidades metodológicas fueron evaluadas utilizando la Escala Newcastle Ottawa. **Resultados:** La mayoría de los pacientes mostraron una reducción de las convulsiones y mejoras clínicas. Se destacó la variabilidad en la respuesta al CBD, que podría atribuirse a diferencias individuales en el metabolismo del fármaco o a la etiología de la epilepsia. La seguridad de la intervención se confirmó en la mayoría de los estudios, con efectos secundarios comparables o inferiores a los de otros medicamentos antiepilépticos. La calidad metodológica reveló heterogeneidad, limitada por la falta de grupos de control o una aleatorización adecuada. **Conclusiones:** Esta es una opción terapéutica prometedora, que ofrece reducción de las convulsiones y un perfil de seguridad aceptable. Se necesitan estudios clínicos más rigurosos y bien diseñados para consolidar estos hallazgos y optimizar los protocolos de tratamiento.

**Palabras clave:** Cannabis; Trastorno Convulsivo; Tratamiento Farmacológico.

## Introdução

A epilepsia é uma doença neuronal caracterizada por duas ou mais crises epiléticas não provocadas, manifestando-se através de uma atividade paroxística de descargas neuronais anormais no córtex cerebral, geralmente autolimitada e com duração de segundos ou minutos<sup>1</sup>. Esta condição clínica exhibe uma variedade de manifestações, classificadas como generalizadas ou focais, o qual afeta ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente. podendo ocasionar deterioração intelectual e aumentar a incidência de diversas atividades cotidianas, resultando em um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.<sup>2</sup> Com uma alta prevalência global, a epilepsia apresenta potencial para causar morte devido ao estado de mal epilético, suas complicações ou efeitos adversos relacionados ao tratamento.<sup>3</sup>

O objetivo terapêutico das medicações anticonvulsivantes é controlar as convulsões, minimizar os efeitos colaterais e restaurar a qualidade de vida dos pacientes, sendo recomendada inicialmente como monoterapia em pacientes com alto risco de crises recorrentes, incluindo aqueles com duas ou mais crises documentadas. Um estudo comparativo sobre o desempenho dos diversos fármacos utilizados no tratamento dessa patologia, não demonstraram diferenças significativas em relação à eficácia das medicações, ressaltando assim a necessidade de um planejamento individualizado na abordagem clínica desses pacientes. Nesse sentido, um desafio encontrado está relacionado aos efeitos colaterais das medicações anticonvulsivantes e às possíveis complicações, levando à busca contínua por alternativas terapêuticas que possam oferecer benefícios adicionais ou reduzir os efeitos adversos.<sup>2</sup>

Frente à inexistência de um medicamento ideal para todos os pacientes, a escolha da conduta terapêutica deve ser fundamentada na análise não apenas da eficácia no controle da doença, mas também da tolerabilidade aos efeitos adversos dessa abordagem. A monoterapia deve ser a opção de escolha nesse cenário, possibilitando menos reações idiossincráticas e menos efeitos teratogênicos. Todavia, casos de mais difícil controle podem demandar um esquema de polifármacos ou, ainda, serem enquadrados como epilepsia resistente a medicamentos, quando não há resposta clínica apropriada após aplicação de dois esquemas de medicação adequados e



toleráveis. Nesse segundo cenário, em adultos, as condutas estabelecidas consistem em intervenção cirúrgica e estimulação do nervo vago.<sup>4</sup>

Neste contexto, o uso do cannabis medicinal emergiu como uma possível opção terapêutica para o tratamento da epilepsia refratária, apresentando propriedades anticonvulsivantes e neuroprotetoras que podem complementar ou até mesmo substituir as abordagens convencionais. A crescente disponibilidade de produtos de cannabis medicinal e relatos anedóticos de sua eficácia no controle das convulsões despertaram interesse na comunidade médica e científica. No entanto, a evidência científica sobre a eficácia e segurança do cannabis medicinal no tratamento da epilepsia ainda é limitada e controversa, destacando a necessidade de estudos clínicos rigorosos e bem delineados para avaliar seu verdadeiro potencial terapêutico.<sup>5</sup>

Considerando a complexidade e a diversidade de manifestações da epilepsia, juntamente com a ampla gama de opções terapêuticas disponíveis, é crucial para profissionais de saúde e pacientes ter uma compreensão abrangente das evidências disponíveis sobre o uso do cannabis medicinal como uma possível intervenção terapêutica. A justificativa para esta revisão sistemática reside na necessidade de fornecer uma análise abrangente e imparcial das evidências existentes, destacando tanto os benefícios potenciais quanto os riscos associados ao uso do cannabis medicinal em comparação com outras abordagens medicamentosas na epilepsia.

Além disso, dada a crescente popularidade e acessibilidade do cannabis medicinal em muitas regiões, é imperativo que os clínicos e os pacientes tenham acesso a informações baseadas em evidências para orientar decisões de tratamento informadas e seguras. Ao abordar essas lacunas na literatura atual e fornecer uma síntese objetiva dos dados disponíveis, esta revisão sistemática busca preencher uma importante lacuna no conhecimento e fornecer orientações úteis para a prática clínica e para futuras pesquisas nesta área.

Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar o uso do cannabis medicinal em comparação com outras abordagens medicamentosas no tratamento da epilepsia, explorando sua eficácia, segurança e perfil de efeitos colaterais. Além disso, pretende-se identificar lacunas na evidência e direcionar futuras pesquisas para melhor

compreender o papel do cannabis medicinal no manejo da epilepsia, visando oferecer informações relevantes para clínicos, pesquisadores e pacientes na tomada de decisões sobre o tratamento dessa condição desafiadora.

## Metodologia

Para realizar uma revisão sistemática sobre o uso da cannabis na terapêutica da epilepsia refratária, partiu-se da definição da questão conforme estratégia PICO, que clarifica a população de estudo, a intervenção, a comparação e os desfechos observados. Trata-se de um modelo conceitual de recuperação de informações em saúde, fundamental no desenvolvimento de revisões sistemáticas, sendo uma ferramenta padronizada que permite elencar elementos fundamentais na estratégia de busca com foco em evidências: população, intervenção, controle e objetivo.<sup>6</sup> Toda a busca, seguiu a seguinte questão norteadora: "Qual é o impacto do uso da cannabis em comparação com outras abordagens terapêuticas na melhoria do desfecho clínico em pacientes com epilepsia refratária?"

A revisão sistemática é uma evidência científica de alta qualidade, por se tratar de um compilado de todos os estudos originais acerca de uma determinada temática, determinada por uma questão de investigação bem definida. Para isso, deve-se estabelecer um protocolo de investigação bem definido e registrado, objetivando a realização de pesquisas abrangentes, metodologicamente rigorosas, imparciais e explícitas, permitindo uma análise crítica, transparente e com o mínimo de viés. Esta pesquisa exhaustiva da literatura deve ser realizada por pelo menos dois avaliadores, para o processo de triagem e extração de dados.<sup>7</sup>

A população-alvo desta revisão consistiu em pessoas com epilepsia refratária, representando casos de tratamentos convencionais que não conseguiram controlar as crises epiléticas de forma adequada. Essa condição desafiadora ressalta a importância de explorar terapias alternativas, como a cannabis, evidenciada por estudos preliminares como uma opção terapêutica promissora.

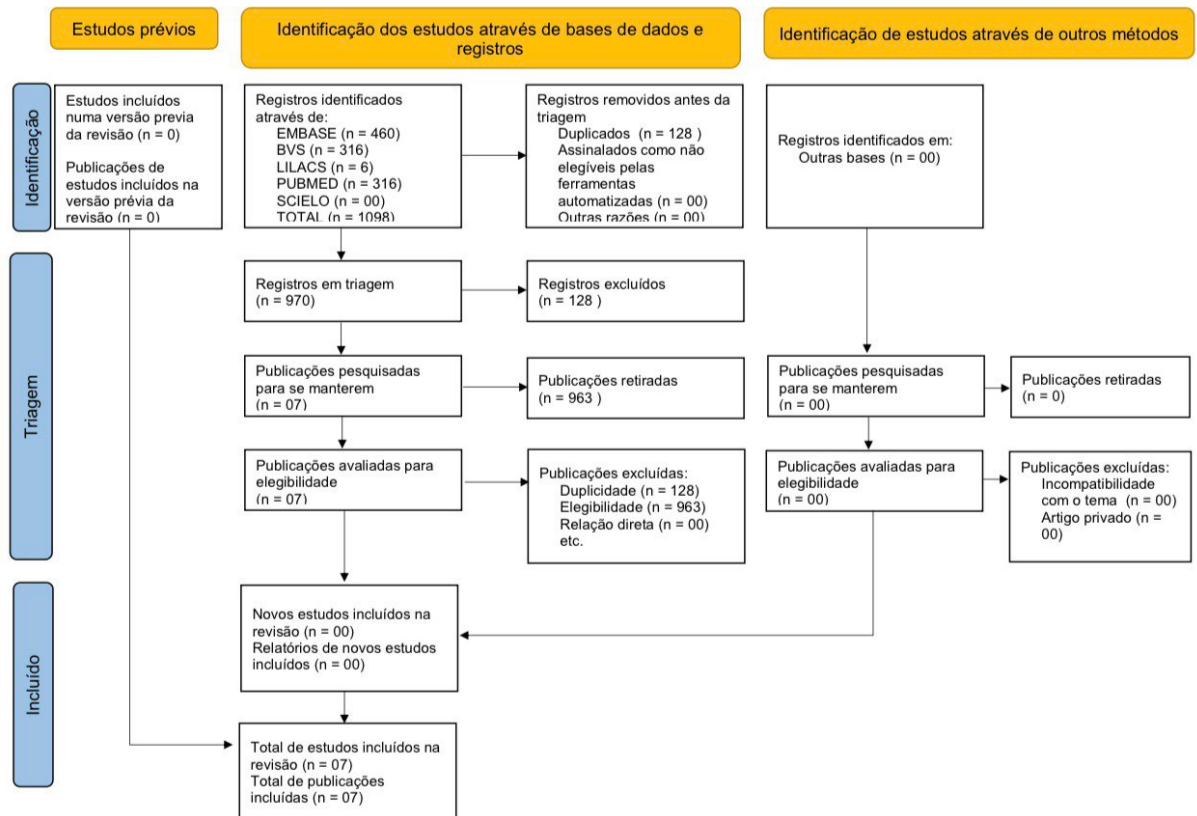
O protocolo utilizado para a condução desta revisão sistemática foi o Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) <sup>8</sup> e o registro foi realizado na Open Science Framework (OSF),

<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/JS9D3>. A busca por literatura relevante foi realizada em várias bases de dados importantes como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para a busca, utilizou-se os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): "epilepsia", "cannabis" e "tratamento farmacológico", tanto em língua portuguesa, quanto inglesa: "epilepsy", "cannabis" and "pharmacological treatment", dependendo da base de dados, intercalados pelo operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão abrangiam estudos em português, inglês e espanhol, de qualquer recorte temporal, envolvendo pacientes de todas as idades. Critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos que não relataram desfechos clínicos do uso da cannabis. Os materiais foram avaliados e elencados mediante a um processo de avaliação por pares, em duplo cego, e nos casos de divergência de classificação, os pares discutiram e chegaram a um consenso sobre a inclusão ou exclusão dos estudos.

O procedimento de busca nas bases de dados elencadas resultou em 1098 publicações, totalizando, após a aplicação de análise das duplicatas, 970 artigos. Dessas produções dispostas, a partir do seguimento da análise criteriosa dos avaliadores mediante a aplicação dos critérios de elegibilidade, 7 produções científicas foram selecionadas para análise e síntese de dados, além da avaliação da qualidade da evidência.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma. Patos-PB, 2024.



Fonte: Os autores, 2024.

A avaliação da qualidade dos estudos selecionados foi realizada utilizando a Newcastle Ottawa Scale (NOS), uma ferramenta reconhecida internacionalmente para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais<sup>9</sup>. Essa escala permite classificar os estudos em relação ao risco de viés, a partir da análise de 8 itens, organizados em 3 dimensões: a seleção dos participantes, a comparabilidade entre grupos e o desfecho de interesse. Esses itens obtêm uma pontuação a partir de “estrelas”, onde os itens possuem um valor máximo definido entre 1 ou 2 estrelas. Essa escala possui uma classificação geral que varia de zero a nove estrelas, em que os estudos com melhor qualidade metodológica, apresentarão melhor pontuação. A partir disso, o estudo será elencado como apresentando uma qualidade “boa”, “razoável” ou “ruim”.<sup>9</sup> Esta abordagem metódica forneceu uma visão abrangente e crítica sobre o potencial da cannabis como tratamento alternativo para a epilepsia refratária, destacando tanto seus benefícios quanto os desafios associados à sua implementação no campo da medicina.



A análise dos dados foi realizada de forma sistemática e criteriosa, com a extração de informações relevantes relacionadas aos participantes, intervenções, desfechos e resultados de cada estudo incluído. Esses dados foram então sintetizados e analisados de maneira aprofundada, visando identificar padrões, tendências e associações significativas entre o uso do CBD e os desfechos clínicos avaliados.

Por fim, os resultados obtidos foram interpretados à luz dos objetivos da revisão e das evidências disponíveis na literatura científica, considerando a qualidade dos estudos incluídos, a consistência dos achados e as limitações identificadas durante o processo de revisão. Essa análise crítica dos resultados permite uma compreensão mais aprofundada das implicações clínicas e terapêuticas do uso do CBD no tratamento da epilepsia refratária, fornecendo insights valiosos para a prática clínica e orientando futuras pesquisas na área.

## Resultados

A seguir, apresentamos o Quadro 1, que detalha a caracterização geral dos artigos selecionados para compor a Revisão Sistemática (RS) sobre o uso terapêutico do canabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia refratária. Os estudos abordam uma variedade de aspectos, desde a farmacocinética e tolerabilidade do CBD até estudos observacionais e ensaios clínicos intervenção, proporcionando uma visão abrangente do atual panorama de pesquisa nesse campo. Essa caracterização inclui informações sobre os autores e o ano de publicação, o título do estudo, o idioma, o periódico de publicação e o tipo de estudo realizado. Esses dados fornecem uma base sólida para a compreensão da diversidade e abrangência dos estudos examinados na presente revisão.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a revisão Patos-PB, 2024.

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
Dale <i>et al.</i> (2021)	"The perceived effects of cannabis products in the management of seizures in CDKL5 Deficiency Disorder"	Inglês	Epilepsy & Behavior	Estudo Observacional
Devinsky <i>et al.</i> (2016)	Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy:	Inglês	The Lancet Neurology	Ensaio intervencional aberto

	an open-label interventional trial			
Devinsky <i>et al.</i> (2020)	Cannabidiol efficacy independent of clobazam: meta-analysis of four randomized-controlled trials	Inglês	CNS Drugs	Meta-análise
Knupp <i>et al.</i> (2019)	Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy	Inglês	Seizure: European Journal of Epilepsy	Estudo Observacional Prospectivo
Marchese <i>et al.</i> (2020)	An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant Epilepsy	Inglês	Cannabis and Cannabinoid Research	Estudo Retrospectivo Aberto
Tzadok <i>et al.</i> (2016)	CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience	Inglês	Seizure	Estudo Retrospectivo
Wheless <i>et al.</i> (2019)	Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy	Inglês	CNS Drugs	Estudo transversal

Fonte: Os autores, 2024.

O Quadro 2 detalha as características metodológicas dos estudos selecionados para a revisão sistemática sobre o uso terapêutico do canabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia refratária. Cada estudo apresenta informações sobre a amostra estudada, intervenções realizadas, tempo de seguimento, método avaliativo e desfecho clínico observado. Os autores examinaram uma variedade de populações, desde crianças com epilepsia resistente até pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet, utilizando diferentes formas de administração e doses de CBD. A análise dos resultados incluiu desde a frequência de convulsões até a resposta terapêutica e os efeitos adversos observados, proporcionando uma visão abrangente das abordagens metodológicas adotadas nos estudos selecionados.

Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática. Patos-PB, 2024.

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo	Desfecho Clínico
Dale <i>et al.</i> (2021)	312 cuidadores responderam sobre o uso de	Uso de preparações derivadas de cannabis	Análise longitudinal até 45 meses	Questionários sobre controle de convulsões e uso de	Sem redução significativa na frequência de convulsões ou no

	medicamentos antiepiléticos			medicamentos antiepiléticos	número de medicamentos antiepiléticos
Devinsky <i>et al.</i> (2016)	Pacientes de 1 a 30 anos	Cannabidiol 2-5 mg/kg/dia, até um máximo de 25 ou 50 mg/kg/dia	12 semanas	Análise de intenção de tratar modificada	Mudança percentual média na frequência mensal de convulsões motoras
Devinsky <i>et al.</i> (2020)	Pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut ou Dravet	Doses de 10 e 20 mg/kg/dia de Cannabidiol	14 semanas	Regressão binomial negativa e regressão logística	Redução da frequência de convulsões e taxa de resposta de 50%
Knupp <i>et al.</i> (2019)	21 crianças com epilepsia refratária	Uso de extratos de cannabis oral	12 semanas	Avaliação de frequência de convulsões, níveis de CBD e THC-COOH	Redução da frequência de convulsões em pelo menos 50%
Marchese <i>et al.</i> (2020)	37 pacientes	Adição de óleo à base de CBD	Média de 68 semanas	Revisão de registros médicos	Ausência de crises ou melhora de $\pm$ 50% na frequência de crises
Tzadok <i>et al.</i> (2016)	74 pacientes (idade 1-18 anos) com epilepsia intratável	Uso de óleo de cannabis medicinal enriquecido com CBD	Mínimo de 3 meses (média de 6 meses)	Relato dos pais durante visitas clínicas	Redução significativa na frequência de convulsões para a maioria dos pacientes
Wheless <i>et al.</i> (2019)	61 pacientes pediátricos com epilepsia resistente	Solução oral de cannabidiol sintético, doses de 10, 20, ou 40 mg/kg/dia	10 dias de tratamento	Amostragem farmacocinética no sangue e análise de segurança	Variabilidade na exposição ao cannabidiol, tolerabilidade e efeitos adversos observados, como sonolência, anemia e diarreia.

Fonte: Os autores, 2024.

O Quadro 3 resume os principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre o uso terapêutico do cannabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia intratável. Cada estudo apresenta descobertas significativas sobre a eficácia e segurança do CBD em diferentes populações e contextos clínicos. Os resultados abrangem desde a variabilidade na exposição sistêmica do CBD até a redução na frequência de convulsões e os efeitos colaterais observados. Destaca-se a eficácia do CBD na redução da frequência de convulsões em pacientes com epilepsia resistente ao

tratamento, bem como a tolerabilidade geral das intervenções. Além disso, são apresentadas informações sobre a associação do CBD com outros medicamentos antiepiléticos e os efeitos percebidos pelos cuidadores em relação ao controle das convulsões. Este quadro fornece uma visão abrangente dos resultados dos estudos revisados, contribuindo para o entendimento do papel do CBD no manejo da epilepsia intratável.

Quadro 3: Principais Resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática. Patos-PB, 2024.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Principais Resultados</b>
Dale <i>et al.</i> (2021)	Mais de dois terços dos cuidadores atestam melhoria no controle das convulsões, embora não tenha sido observada uma redução estatística na frequência de convulsões ou no número de medicamentos antiepiléticos comparados aos não usuários.
Devinsky <i>et al.</i> (2016)	O estudo mostrou que o cannabidiol poderia reduzir a frequência de convulsões e tinha um perfil de segurança aceitável em crianças e jovens adultos com epilepsia resistente ao tratamento. A redução mediana na frequência de convulsões motoras foi de 36,5%.
Devinsky <i>et al.</i> (2020)	A meta-análise mostrou que o Cannabidiol é eficaz tanto com quanto sem o uso concomitante de clobazam, com reduções significativas na frequência de convulsões comparado ao placebo, independentemente do uso de clobazam.
Knupp <i>et al.</i> (2019)	A taxa de resposta observada foi de 24%, com 14% dos pacientes interrompendo o uso devido a um aumento percebido nas convulsões. Os níveis sanguíneos de CBD e THC-COOH não tiveram associação significativa com o status de resposta.
Marchese <i>et al.</i> (2020)	Demonstrou a eficácia de uma formulação de óleo à base de CBD com poucos efeitos colaterais significativos em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento de várias etiologias.
Tzadok <i>et al.</i> (2016)	A terapia com óleo enriquecido de cannabis, resultou em uma redução significativa na frequência de convulsões para a maioria dos pacientes. Além disso, foram observadas melhorias no comportamento, alerta, linguagem, habilidades motoras e sono.
Wheless <i>et al.</i> (2019)	A administração de múltiplas doses de cannabidiol sintético mostrou uma variabilidade interindividual na exposição sistêmica. Aproximadamente 2-6 dias de dosagem duas vezes ao dia forneceram concentrações estáveis de cannabidiol. A coadministração com clobazam resultou em aumento significativo na exposição ao cannabidiol. Todas as dosagens foram geralmente bem toleradas, com eventos adversos comuns incluindo sonolência, anemia e diarreia. A segurança a curto prazo e a tolerabilidade foram estabelecidas, sugerindo potencial para uso pediátrico em epilepsia resistente ao tratamento.

Fonte: Os autores, 2024.

No quadro 4, temos a análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na RS. Para assegurar uma avaliação sistemática e objetiva da qualidade metodológica dos estudos incluídos em nossa revisão sistemática, empregamos a escala de Newcastle-Ottawa. Esta ferramenta é amplamente utilizada para avaliar estudos



observacionais, especialmente no contexto de revisões sistemáticas e meta-análises. A tabela a seguir apresenta a análise detalhada de cada estudo com base em critérios específicos estabelecidos pela escala: adequação do caso, representatividade da coorte, comparabilidade entre grupos, independência na avaliação de desfechos, suficiência do período de seguimento e completude do acompanhamento. Os pontos atribuídos em cada categoria refletem o cumprimento dos padrões de rigor e qualidade metodológica exigidos, facilitando a compreensão das forças e fraquezas dos estudos analisados. Esta avaliação crítica é essencial para a interpretação dos resultados e para a formulação de conclusões sólidas na meta-análise.

Quadro 4: Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme newcastle ottawa scale. Patos-PB, 2024.

N	Itens								Pontuação
	Seleção				Comparabilidade	Exposição/Resultado			
	1	2	3	4		1	2	3	
Dale <i>et al.</i> (2021)	-	*	-	-	*	-	*	*	4/9
Devinsky <i>et al.</i> (2016)	*	-	*	-	**	*	-	-	5/9
Devinsky <i>et al.</i> (2020)	*	*	-	-	*	-	-	-	3/9
Knupp <i>et al.</i> (2019)	*	*	*	*	**	*	-	*	8/9
Marchese <i>et al.</i> (2020)	-	*	*	*	**	*	-	-	6/9
Tzadok <i>et al.</i> (2016)	*	*	*	*	*	-	*	-	6/9
Wheless <i>et al.</i> (2019)	*	-	-	*	*	*	*	*	6/9

Fonte: Os autores, 2024

## Discussão

O uso do canabidiol (CBD) para o tratamento de epilepsias resistentes tem emergido como um campo de interesse significativo na pesquisa médica contemporânea. Esta revisão sistemática incorporou estudos de variados designs e metodologias para oferecer uma compreensão abrangente dos efeitos do CBD. Estas pesquisas, ao explorarem dosagens diversas, populações heterogêneas e protocolos distintos de tratamento, fornecem insights cruciais sobre a eficácia e segurança do CBD. A discussão subsequente procura sintetizar essas descobertas, apontando

convergências e divergências nos dados, e explorando as implicações clínicas e terapêuticas desses resultados no contexto do tratamento da epilepsia pediátrica refratária.

Os estudos de Wheless et al. (2019)<sup>10</sup> e Marchese et al. (2020)<sup>11</sup> destacaram a eficácia potencial do CBD, embora também sublinham a variabilidade na resposta ao tratamento entre os indivíduos. Wheless et al. (2019)<sup>10</sup> notaram que a exposição sistêmica ao CBD mostrou uma variabilidade significativa, que pode ser parcialmente explicada pelas interações farmacológicas com outros medicamentos como o clobazam, que é conhecido por aumentar os níveis de CBD no plasma. Por outro lado, Marchese et al. (2020)<sup>11</sup> relataram melhorias substanciais nas taxas de convulsões com poucos efeitos colaterais adversos, sugerindo que a formulação e a via de administração do CBD podem desempenhar papéis críticos na otimização da resposta terapêutica.

A meta-análise conduzida por Devinsky et al. (2020)<sup>12</sup> serve como um pilar de rigor metodológico ao avaliar a eficácia do CBD, utilizando protocolos de estudo randomizados para mitigar o viés. Este estudo contrasta diretamente com abordagens observacionais, como as de Tzadok et al. (2016)<sup>13</sup> e Dale et al. (2021)<sup>14</sup>, em que a falta de randomização pode influenciar a objetividade dos resultados reportados. A comparação desses métodos destaca a complexidade de medir com precisão o impacto do CBD em um campo tão heterogêneo quanto o da epilepsia pediátrica.

A interação entre o CBD e o clobazam, destacada por Wheless et al. (2019)<sup>10</sup> é de particular interesse clínico porque muitos pacientes com epilepsia severa estão sob politerapia, o que pode alterar significativamente a farmacocinética dos medicamentos envolvidos. Essa interação não apenas afeta a exposição ao CBD mas também pode influenciar a eficácia e os perfis de efeitos colaterais, sublinhando a necessidade de monitoramento cuidadoso e ajustes na dosagem em ambientes clínicos.

Embora o perfil de segurança do CBD seja geralmente considerado favorável, os estudos revisados revelam uma gama de efeitos adversos que necessitam atenção. Wheless et al. relatam efeitos como sonolência e anemia, enquanto Marchese et al. (2020)<sup>11</sup> observaram uma incidência relativamente baixa de efeitos colaterais

significativos. Essa variação pode ser atribuída às diferentes formulações de CBD utilizadas, às dosagens administradas e às populações estudadas, destacando a importância de uma personalização cuidadosa do tratamento com CBD para maximizar sua segurança e eficácia.

Nesse sentido, apesar de ter eficácia terapêutica comprovada para os casos graves dessa condição clínica, para além dos efeitos adversos supracitados, outros pesquisadores destacam a ocorrência de interações medicamentosas relevantes, anormalidades hepáticas, fadiga e sintomas gastrointestinais<sup>15</sup>. Destacando-se que a sua indicação off-label deve ser balanceado por esses eventos adversos e interações medicamentosas na politerapia, especialmente com o Clobazam, topiramato, rufinamida, fenitoína, clonazepam e carbamazepina<sup>16</sup>. Todavia, diante disso, ressalta-se como fator positivo a constatação da raridade de abstinência e as crescentes evidências sobre sua influência positiva comportamental e cognitiva<sup>17</sup>.

Os estudos de Knupp et al. (2019)<sup>18</sup> e Tzadok et al. (2016)<sup>13</sup> exemplificam a variabilidade na resposta ao CBD. Enquanto Knupp et al. (2019)<sup>18</sup> relataram que apenas 24% dos pacientes tiveram uma resposta positiva significativa ao tratamento com CBD, Tzadok et al. (2016)<sup>13</sup> observaram uma redução significativa na frequência de convulsões para a maioria dos pacientes. Por sua vez, Dale et al. (2021)<sup>14</sup> ressaltaram a importância de uma avaliação de longo prazo do tratamento com CBD. Apesar de observarem melhorias no controle das convulsões, não houve uma redução estatisticamente significativa na frequência de convulsões ou no número de medicamentos antiepiléticos comparados aos não usuários ao longo de 45 meses.

O estudo conduzido sobre os efeitos do cannabidiol (CBD) em pacientes com síndromes de epilepsia severas, como a síndrome de Lennox-Gastaut, apresenta dados valiosos que corroboraram com as evidências desta revisão sistemática<sup>19</sup>. Este estudo é particularmente relevante por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o que reforça a robustez metodológica e a confiabilidade dos resultados obtidos. A significativa redução na frequência de convulsões observada em pacientes tratados com CBD, apesar de efeitos colaterais como aumento de enzimas hepáticas e sintomas gastrointestinais, ressalta a potencial utilidade terapêutica dos

canabinóides como adjuvantes no tratamento de epilepsias resistentes. Este achado está em consonância com outras evidências emergentes na literatura, reforçando a necessidade de investigar mais profundamente os mecanismos pelos quais o CBD e outros canabinóides podem exercer seus efeitos antiepilépticos e explorar as implicações clínicas dessa abordagem terapêutica.

O estudo Zafar et al. (2021)<sup>20</sup> também trouxeram os efeitos positivos do CBD em pacientes epiléticos. O estudo enfatizou uso de cannabis medicinal em crianças com formas de epilepsia que não respondem aos tratamentos convencionais. Ao documentar uma redução média de 80% na frequência das convulsões com o uso de extratos de planta inteira, este estudo destaca a potencial superioridade desses extratos sobre isolados de CBD. A inclusão de produtos à base de cannabis no tratamento da epilepsia resistente ressalta a necessidade de explorar alternativas terapêuticas diversificadas, especialmente para pacientes que não encontram alívio em terapias padrão. Este estudo também sublinha a importância do envolvimento de cuidadores e pacientes no design e avaliação de tratamentos alternativos, garantindo que as intervenções sejam alinhadas com as necessidades e experiências dos pacientes.

Pesquisa australiana e neozelandesa sobre o uso de gel transdérmico de CBD para tratar os tipos comuns de epilepsia resistente a tratamentos em adultos corrobora significativamente com os dados coletados em nossa revisão sistemática sobre os efeitos positivos do cannabis. Esta pesquisa demonstrou que mais da metade dos pacientes tratados com CBD experimentou uma redução superior a 50% na frequência de convulsões<sup>21</sup>. Este resultado é particularmente valioso, pois aborda uma lacuna crítica nos estudos anteriores que se concentravam predominantemente em síndromes epileptiformes pediátricas raras. Ao oferecer evidências concretas do potencial do CBD em adultos com epilepsia focal, este estudo não apenas amplia o espectro da aplicabilidade clínica do cannabis como um adjuvante terapêutico, mas também reforça a necessidade de continuar explorando e validando o uso de canabinóides em contextos clínicos mais amplos.

Esses resultados levantam questões sobre a sustentabilidade dos efeitos do CBD a longo prazo e destacam a necessidade de mais pesquisas nessa área. Corroborando



com esses achados, Arzimanoglou et al. (2020)<sup>22</sup> destacaram como um desafio dessa conduta amplamente expandida, a não obrigatoriedade de controle analítico de produtos enriquecido com CBD, não especificando as indicações, via de administração e doses padrões e máximas a serem usadas. Isso acaba limitando a verificação controlada de considerável parcela de produtos compostos por CBD.

A dependência de estudos observacionais, como os conduzidos por Dale et al. (2021)<sup>14</sup> e Tzadok et al. (2016)<sup>13</sup>, pode apresentar limitações significativas, como a falta de grupos de controle randomizados e a susceptibilidade a vieses de confirmação e desejabilidade social. Embora esses estudos forneçam insights valiosos sobre a experiência do paciente no mundo real, suas conclusões devem ser interpretadas com cautela devido à natureza observacional dos projetos de pesquisa.

A confiabilidade dos relatos dos pais, como no estudo de Tzadok et al. (2016)<sup>13</sup>, é uma consideração importante. Embora esses relatos forneçam uma perspectiva única sobre os efeitos do tratamento com CBD na vida diária dos pacientes, eles também podem estar sujeitos a vieses de memória e percepção. Portanto, é crucial interpretar esses resultados à luz de outras medidas objetivas de eficácia do tratamento.

As diferenças na metodologia de dosagem, incluindo as doses administradas e a frequência de administração, podem influenciar significativamente os resultados do tratamento com CBD. Estudo como o de Devinsky et al. (2016)<sup>23</sup> destacou a importância de protocolos de dosagem bem definidos para garantir a eficácia e a segurança do tratamento, enquanto estudos como o de Wheless et al. (2019)<sup>10</sup> exploraram a farmacocinética do CBD em diferentes populações de pacientes.

A análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática, conforme a Newcastle-Ottawa Scale (NOS), revelou heterogeneidade na qualidade metodológica dos estudos selecionados. Esta escala, amplamente reconhecida por sua eficácia na avaliação de estudos observacionais, foca em três domínios principais: seleção, comparabilidade e desfecho<sup>9</sup>. Nesse sentido, de acordo com a análise de pontuação sugerida por Sharmin et al. (2017)<sup>24</sup>, um estudo foi classificados como “bom”, um como “razoável” e cinco como “ruins”, principalmente devido a baixa pontuação no critério de comparabilidade. Todavia, de acordo com a

classificação sugerida por Verones et al. (2015)<sup>25</sup>, apenas 2 estudos são classificados como ruins, por estarem abaixo da nota de corte de 5.

A variação nas pontuações destes estudos destaca a heterogeneidade na qualidade dos estudos observacionais em áreas médicas complexas como o tratamento da epilepsia com cannabis ou seus derivados. Estes achados enfatizam a necessidade de padronização nas metodologias de pesquisa e a importância de critérios rigorosos de seleção e comparabilidade para fortalecer a confiabilidade das conclusões derivadas de tais estudos. Consequentemente, futuras revisões e meta-análises devem considerar estas diferenças metodológicas ao interpretar e comparar os resultados agregados.

## Conclusões

O presente estudo avaliou o uso do canabidiol como abordagem terapêutica nos quadros de epilepsia refratária, demonstrando seus resultados clínicos, com ou sem outras terapias farmacológicas associadas, bem como seus possíveis efeitos adversos. A partir dos diversos estudos analisados, algumas conclusões fundamentais podem ser traçadas, refletindo tanto as promessas quanto os desafios associados ao tratamento com CBD.

A maioria dos estudos revisados sugere que o CBD tem um efeito positivo na redução da frequência de convulsões em pacientes com formas severas de epilepsia. No entanto, a variabilidade nas respostas ao tratamento indica que o CBD pode ser mais eficaz para certos subgrupos de pacientes, talvez devido a diferenças genéticas, etiológicas ou no manejo concomitante de outros medicamentos antiepiléticos. Estudos demonstram uma redução significativa nas convulsões, corroborando o potencial do CBD como uma opção terapêutica valiosa.

A necessidade de estudos longitudinais e acompanhamento a longo prazo é evidente para entender melhor a sustentabilidade dos efeitos do CBD e seu impacto no desenvolvimento a longo prazo e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, pesquisas adicionais são necessárias para elucidar os mecanismos bioquímicos e farmacológicos do CBD, o que poderia levar ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Contudo, o CBD representa uma promissora adição ao arsenal de tratamentos para a epilepsia resistente, com um perfil de segurança que é manejável em um contexto clínico. Contudo, para avançar na prática baseada em evidências, é imperativo que futuras pesquisas abordem as lacunas metodológicas atuais, explorem a farmacodinâmica do CBD e desenvolvam critérios claros para sua utilização clínica. Os dados coletados até agora são encorajadores, mas também um lembrete da necessidade de cautela e rigor na interpretação dos resultados clínicos do CBD.

## Referências

1. Costa LL de O, Brandão EC, Marinho Segundo LM de B. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. Rev. Med. (São Paulo) [Internet]. 24º de abril de 2020 [citado 23º de maio de 2024];99(2):170-81. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181>
2. Carvalho FC, Camargo CC, Barbosa TP, Silva M do N, Dos Reis MB, Ferreira L de CE, et al. Epilepsia, do diagnóstico ao tratamento: revisão de literatura / Epilepsy, from diagnosis to treatment: a literature review. Brazilian Journal of Development. 2022 Feb 3;8(2):8988-97. DOI: [10.34117/bjdv8n2-038](https://doi.org/10.34117/bjdv8n2-038)
3. Thom M, Boldrini M, Bundock E, Sheppard MN, Devinsky O. The past, present and future challenges in epilepsy related and sudden deaths and biobanking. Neuropathology and applied neurobiology [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Apr 23];44(1):32-55. Available from: DOI: [10.1111/nan.12453](https://doi.org/10.1111/nan.12453)
4. Steven C S. Visão geral do manejo da epilepsia em adultos. UpToDate. 2021 NOV. Disponível em: [uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=Epilepsia%20&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=Epilepsia%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
5. De Araujo, ALMB, de Lira, FEA, Júnior, HJR, Silva, MDFT, de Caldas Francelino, et al. Abordagem sobre terapias complementares na epilepsia: Approach to complementary therapies in epilepsy. Revista Coopex., 2023; 14(1): 179-194. Disponível em: DOI: [10.61223/coopex.v14i1.114](https://doi.org/10.61223/coopex.v14i1.114).
6. Oliveira Araújo WC. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. ConCI: Convergências em Ciência da Informação. 2020 Jul 10;3(2):100-34. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993>
7. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. Acta Médica Portuguesa. 2019 Mar 29;32(3):227. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
8. Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Transparent Reporting of System Review and Meta-Analyses [internet]. 2021 [citado 15 de junho de 2022]. Available at: <https://www.prisma-statement.org>

9. Setor de Tecnologia da Informação da Universidade Federal de Santa Catarina (SeTIC-UFSC). Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. [Internet]. Ufsc.br. 2018. Available from: <https://guiariscodewiescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-10-analise-da-qualidade-metodologica-de-estudos-observacionais-coorte-e-caso-controle-com-a-ferramenta-newcastle-ottawa-scale-nos/>
10. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*. 2019 May 2;33(6):593–604. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00624-4>
11. Marchese F, Vari MS, Balagura G, Riva A, Salpietro V, Verrotti A, et al. An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant Epilepsy. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2020 Jul 21;7(2). DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2019.0082>
12. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E, et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020 Jul 17;142(6):531–40. DOI: [10.1007/s40263-019-00683-w](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00683-w).
13. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Jul 18];35:41–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>
14. Dale T, Downs J, Wong K, Leonard H. The perceived effects of cannabis products in the management of seizures in CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy & Behavior*. 2021 Sep;122:108152. DOI: [10.1016/j.yebeh.2020.107642](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107642).
15. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology* [Internet]. 2019;17(10):974–89. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>
16. Reddy DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Experimental Neurology* [Internet]. 2022 Oct;114237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114237>
17. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clinical Drug Investigation*. 2021 Feb 9;41(3):211–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01003-y>
18. Knupp KG, Rice JD, Helmkamp LJ, Galinkin J, Sempio C, Jost K, et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2019 Nov 1;72:23–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.09.007>
19. Rosenberg EC, Chamberland S, Bazelon M, Nebet ER, Wang X, McKenzie S, et al. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. *Neuron*. 2023 Feb;111:1282–1300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.01.018>



20. Zafar R, Schlag A, Phillips L, Nutt DJ. Medical cannabis for severe treatment resistant epilepsy in children: a case-series of 10 patients. *BMJ Paediatr Open*. 2021 Dec 14;5(1):e001234. DOI: [10.1136/bmjpo-2021-001234](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001234)
21. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, Messenheimer JA, Seabee TB, Bonn-Miller MO, et al. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* [Internet]. 2022 Jul 8 [cited 2022 Oct 6];5(7):e2220189-9. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.20189](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.20189)
22. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross HJ, Gil-Nagel A, Lieven Lagae, Cecile Johannessen Landmark, et al. Epilepsy and Canabinoids. *John Libbey Eurotext*; 2020. Feb 1;22(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1141>
23. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*. 2016 Mar;15(3):270-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
24. Sharmin S, Kypri K, Khanam M, Wadolowski M, Bruno R, Mattick R. Parental Supply of Alcohol in Childhood and Risky Drinking in Adolescence: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2017 Mar 9;14(3):287. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph14030287>
25. Veronese, N, Luchini, C, Nottegar, A, Kaneko, T, Sergi, G, Manzato, E, et al. Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: a meta-analysis. *Journal of surgical oncology*. 2015 Oct 23 , 112(8), 828-833. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24070>