

## Uso terapêutico do canabidiol na Síndrome de Dravet: Uma revisão sistemática

Therapeutic use of cannabidiol in Dravet Syndrome: A systematic review

Uso terapéutico del cannabidiol en el Síndrome de Dravet: Una revisión sistemática

Recebido: 14/04/2024 | Revisado: 23/04/2024 | Aceitado: 24/04/2024 | Publicado: 26/04/2024

### **Maria Luiza Luna Sampaio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-3148>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [luizalunasampaio@gmail.com](mailto:luizalunasampaio@gmail.com)

### **Vitória de Siqueira Oliveira Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-8255>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [vitoriasonunes@gmail.com](mailto:vitoriasonunes@gmail.com)

### **Letícia Elly Santos Fonseca**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3326-1406>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [leticiaellybaiao14@gmail.com](mailto:leticiaellybaiao14@gmail.com)

### **Lainara Laís Silva dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-5842>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [lainarasilva@gmail.com](mailto:lainarasilva@gmail.com)

### **Sofia Ramalho Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0057-4699>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [sofiaramalho.pereira@gmail.com](mailto:sofiaramalho.pereira@gmail.com)

### **Marcus Vinicius de Sousa Carvalho Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2286-4801>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [markvini0496@gmail.com](mailto:markvini0496@gmail.com)

### **Wagner Gonçalves Horta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [wagner.horta@unicap.br](mailto:wagner.horta@unicap.br)

### **Resumo**

A Síndrome de Dravet (SD) é uma encefalopatia epiléptica de início precoce que cursa com convulsões resistentes a medicamentos e atraso do neurodesenvolvimento. O uso terapêutico do canabidiol (CBD) frente aos padrões convulsivos da SD traz uma nova perspectiva de tratamento em casos refratários à terapia convencional, com objetivo de melhora da qualidade de vida. Nesta revisão sistemática, cujo objetivo é avaliar e comparar a resposta terapêutica dos portadores de SD diante do uso de canabidiol, foi realizada uma análise criteriosa dos 9 artigos publicados nas plataformas digitais PUBMED e SCIELO, entre os anos de 2019 e 2024, acerca de estudos que relacionam a SD ao uso do CBD. Foram excluídos trabalhos relacionados à epidemiologia e não respeitaram os critérios de inclusão. Dessa forma, o uso de CBD mostrou-se eficaz na redução quantitativa e qualitativa das crises epiléticas, melhorando a impressão clínica global e controlando os sintomas associados à SD. Somado a isso, apresentou eficácia e tolerabilidade semelhante aos fármacos já utilizados, mesmo que tenha sido identificado mais efeitos adversos que às drogas comuns. Foi demonstrado nessa revisão que o uso terapêutico de CBD em crianças e adultos portadores da SD revela-se promissor, com redução significativa do percentual de crises convulsivas e da sintomatologia da síndrome, mesmo que quando comparado às drogas usuais apresente resultados inferiores. Quanto aos efeitos adversos relacionados ao uso, o principal diferencial está diante da associação a outras drogas, aumentando ou diminuindo os mesmos.

**Palavras-chave:** Epilepsias mioclônicas; Canabidiol; Epilepsia.

### **Abstract**

Dravet Syndrome (DS) is an early-onset epileptic encephalopathy that presents with drug-resistant seizures and neurodevelopmental delay. The therapeutic use of cannabidiol (CBD) in the face of DS convulsive patterns brings a new perspective of treatment in cases refractory to conventional therapy, with the aim of improving quality of life. In this systematic review, whose objective is to evaluate and compare the therapeutic response of DS patients to the use of cannabidiol, a careful analysis was carried out of the 9 articles published on the digital platforms PUBMED and SCIELO, between the years 2019 and 2024, about studies that relate DS to the use of CBD. Studies related to

epidemiology were excluded and did not meet the inclusion criteria. The use of CBD has been shown to be effective in quantitatively and qualitatively reducing epileptic seizures, improving overall clinical impression, and controlling symptoms associated with DS. In addition, it showed efficacy and tolerability similar to those of the drugs already used, even though more adverse effects were identified than those of the common drugs. The therapeutic use of CBD in children and adults with DS is promising, with a significant reduction in the percentage of seizures and the symptomatology of the syndrome, even if when compared to the usual drugs it presents inferior results. As for the adverse effects related to use, the main difference is the association with other drugs, increasing or decreasing them.

**Keywords:** Epilepsies myoclonic; Cannabidiol; Epilepsy.

### Resumen

El Síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica de inicio temprano que se presenta con convulsiones resistentes a los medicamentos y retraso en el desarrollo neurológico. El uso terapéutico del cannabidiol (CBD) frente a los patrones convulsivos del SD aporta una nueva perspectiva del tratamiento en casos refractarios a la terapia convencional, con el objetivo de mejorar la calidad de vida. En esta revisión sistemática, cuyo objetivo es evaluar y comparar la respuesta terapéutica de pacientes con SD al uso de cannabidiol, se realizó un análisis cuidadoso de los 9 artículos publicados en las plataformas digitales PUBMED y SCIELO, entre 2019 y 2024, sobre estudios que relacionan el SD con el uso del CBD. Se excluyeron los estudios relacionados con la epidemiología que no cumplieron con los criterios de inclusión. El uso de CBD demostró ser eficaz para reducir cuantitativa y cualitativamente las crisis epilépticas, mejorar la impresión clínica general y controlar los síntomas asociados al SD. Además, mostró una eficacia y tolerabilidad similares a las de los fármacos ya utilizados, aunque se identificaron más efectos adversos que los de los fármacos comunes. El uso terapéutico del CBD en niños y adultos con SD es prometedor, con una reducción significativa del porcentaje de convulsiones y de la sintomatología del síndrome, aunque si se compara con los fármacos habituales presenta resultados inferiores. En cuanto a los efectos adversos relacionados con el uso, la principal diferencia es la asociación con otros fármacos, aumentándolos o disminuyéndolos.

**Palabras clave:** Epilepsias mioclónicas; Cannabidiol; Epilepsia.

## 1. Introdução

A Síndrome de Dravet (SD), também conhecida como Epilepsia Mioclônica Grave da Infância, é uma encefalopatia epiléptica de início precoce que cursa com convulsões resistentes a medicamentos e atraso do neurodesenvolvimento (Wirrell et al, 2022; Strzelczyk et al, 2023). Apesar da tendência de diminuição da frequência e da gravidade das crises durante a adolescência e a vida adulta, as comorbidades, como deficiência intelectual, alterações do sono, distúrbios da fala e déficits motores, exigem cuidados pelo resto da vida desses pacientes.

A SD tem causa predominantemente genética, que está relacionada, em pelo menos 80% dos pacientes portadores da síndrome, à mutações no gene SCN1A da subunidade do canal de sódio dependente de voltagem, determinada por uma haploinsuficiência (Ding et al., 2021). Esse fato determina que há uma variação do número de cópias de um gene, o que, por consequência, diminui a sua respectiva dosagem devido a essa mutação de perda de função.

Por volta do primeiro ano de vida, a SD se manifesta com convulsões prolongadas, muitas vezes relacionadas ao aumento da temperatura corporal, podendo culminar em atrasos no desenvolvimento cognitivo, motor e intelectual graves. Dessa forma, embora seja uma patologia relativamente conhecida, que apresenta algumas modalidades terapêuticas, as crises duradouras também estão relacionadas ao aumento da mortalidade entre as crianças enfermas, diretamente ocasionada por dois fatores: o mal epiléptico e a morte súbita inesperada (Chilcott et al., 2022).

Essa patologia terá seu diagnóstico centrado basicamente na história clínica e na observação das crises do paciente, uma vez que as primeiras crises epilépticas são fortemente indicativas de seu quadro. O eletroencefalograma, por sua vez, não apresentará alterações durante os primeiros dois anos de vida, enquanto os exames de imagem também estarão normais ou com alterações inespecíficas, como atrofia cerebral. A análise genética do paciente pode ter grande valia, contendo as mutações no gene SCN1A (Jesus, 2021). Dessa forma, o diagnóstico precoce da SD é essencial para a instituição de um tratamento eficaz e, pois, para a garantia da qualidade de vida do paciente e da família, tendo em vista que certos anticonvulsivantes podem agravar as crises epilépticas (Strzelczyk et al, 2023).

Em vista disso, houve o surgimento do interesse no uso terapêutico dos canabinoides, especialmente derivados das espécies *Cannabis sativa* e da *Cannabis indica*, em razão do histórico dessas substâncias, principalmente do composto não psicoativo do canabidiol (CBD), uma vez que este apresentou-se muito promissor como anticonvulsivante no tratamento de outros tipos de epilepsia (Devinsky et al, 2014). A eficácia do CBD nos transtornos epiléticos seria decorrente da interação molecular do composto com o sistema endocanabinoide - uma rede neuromoduladora responsável pela manutenção da homeostase - através dos receptores acoplados à proteína G CB1 e CB2, de ligantes endógenos e de enzimas específicas. Quando ativados, os receptores do sistema endocanabinoide causam a supressão da excitabilidade do Sistema Nervoso Central (SNC), podendo controlar a hiperexcitabilidade e hipersincronia neuronais presentes nas crises epiléticas (Lu & Ken, 2021; VanDolah et al., 2019).

As convulsões na Síndrome de Dravet são geralmente refratárias ao tratamento padrão. Esse fato ocorre quando o paciente recebeu tratamento adequado com pelo menos duas medicações apropriadas para a doença e teve falha em interromper as crises epiléticas instaladas, definindo dessa maneira, uma resistência terapêutica. (Gouveia et al, 2021). Assim, esses pacientes, desenvolvem, a partir do 2º ano de vida, uma encefalopatia epilética, a qual reduz drasticamente a qualidade de vida desse paciente. Dessa forma, a terapia precoce da SD é crucial, o que demonstra a importância do uso do canabidiol como alternativa terapêutica para o segmento populacional com SD que apresente resistência terapêutica (Devinsky et al, 2014).

O presente estudo tem como objetivo avaliar e comparar a resposta terapêutica de crianças e adultos portadores da Síndrome de Dravet em uso de canabidiol através da investigação da redução da sintomatologia e da frequência de crises epiléticas nesses pacientes.

## 2. Metodologia

O presente trabalho foi constituído na formatação de uma Revisão Sistemática, um tipo de estudo útil para integrar informações de um conjunto de pesquisas. Esse desenho metodológico tem o intuito de incorporar um maior espectro de resultados relevantes relativos a protocolos de tratamento e prognóstico para avaliar a consistência das evidências científicas e, dessa forma, guiar ações terapêuticas na prática clínica (Sampaio & Mancini, 2007). O seguimento da pesquisa foi baseado no tema “O uso terapêutico do canabidiol na Síndrome de Dravet”, que foi abordado por meio da “Declaração dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) - 2020”, através da seguinte pergunta norteadora: "O uso de compostos canabinoides apresenta resposta terapêutica satisfatória em crianças e adultos portadores da Síndrome de Dravet?".

Com a formulação da questão norteadora da revisão, a elaboração do trabalho foi baseada na estratégia: definição dos critérios de inclusão e exclusão em relação a público-alvo, intervenções e desfechos; pesquisa em bases eletrônicas de dados, nas referências dos artigos relevantes e em revistas pertinentes; seleção dos estudos baseada na elegibilidade conferida por mais de um avaliador e registro justificado daqueles excluídos; avaliação da qualidade dos estudos por ferramentas de análise metodológica; extração dos dados; análise crítica dos resultados tabulados explorando possíveis fontes de heterogeneidade; interpretação e apresentação dos resultados levando em consideração as limitações e possíveis vieses, força de evidência e aplicabilidade.

### 2.1 Estratégia de busca

Para a pesquisa, foram utilizadas bases de dados eletrônicas com busca direcionada por descritores e por filtros aplicados, critérios para inclusão e exclusão dos artigos e análise dos títulos e resumos. As bases de dados selecionadas foram a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a U.S. National Library of Medicine (PubMed). Em ambas as plataformas, a

busca foi realizada por meio dos seguintes descritores: ("DRAVET SYNDROME") e ("CANNABIDIOL"), combinados pelo operador booleano AND.

As bases de dados foram consultadas retrospectivamente até o ano de 2019. O filtro aplicado na plataforma PubMed na categoria de disponibilidade do texto foi "artigos completos gratuitos", na categoria de tipo de texto foram incluídos "meta-análise" e "revisão sistemática" e na categoria de idiomas, "português", "inglês" e "espanhol". Na plataforma SciELO, os filtros aplicados na categoria de tipo de literatura foram "artigo" e "artigo de revisão" e na categoria de áreas temáticas, "ciências da saúde". Para a construção do trabalho, essas bases foram acessadas pela última vez em março de 2024.

## **2.2 Critérios de inclusão e de exclusão**

A seleção dos trabalhos foi realizada por pelo menos dois integrantes da pesquisa, de forma independente e cega, por meio dos títulos e resumos disponíveis - a fim de estabelecer criteriosa análise e interpretação dos resultados - seguindo os critérios de inclusão: (1) pacientes até 59 anos de idade, (2) associação de composto canabinoide no tratamento da Síndrome de Dravet, (3) estudos publicados entre 2019 e 2024. Os critérios de exclusão na análise dos artigos encontrados foram todos os trabalhos que abordaram população, intervenção e período de tempo fora dos predeterminados pela metodologia do presente trabalho. Nos casos de divergências, a decisão final foi tomada pelo orientador, considerando a leitura dos títulos e dos resumos como critérios de elegibilidade para inclusão ou exclusão.

## **2.3 Avaliação da qualidade metodológica**

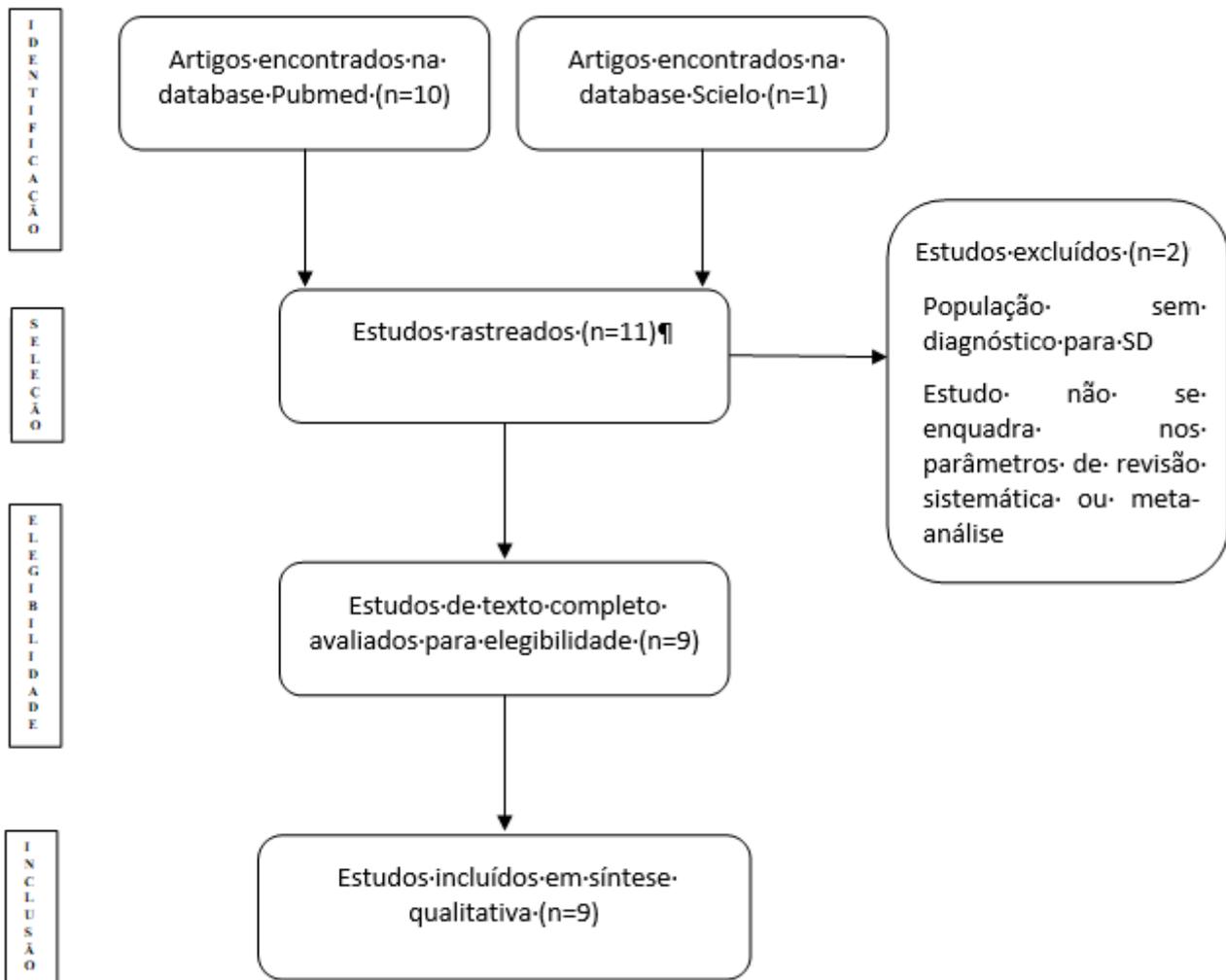
Os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram avaliados quanto à qualidade metodológica através da ferramenta adaptada do Critical Appraisal Skills Programme (CASP) 10, que contempla 10 itens a serem pontuados: (1) objetivo claro e justificado; (2) metodologia adequada; (3) apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos; (4) seleção adequada da amostra; (5) coleta de dados detalhada; (6) relação entre pesquisador e pesquisados; (7) aspectos éticos preservados; (8) análise de dados rigorosa e fundamentada; (9) apresentação e discussão dos resultados; (10) contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa. Para cada item foi atribuído o valor de 0 (Zero) ou 1 (Um), sendo o resultado final a soma das pontuações, cujo escore máximo é de 10 pontos. Os artigos selecionados foram classificados conforme as pontuações: Nível A – 6 a 10 pontos, o que condiz com boa qualidade metodológica e viés reduzido.

# **3. Resultados e Discussão**

## **3.1 Pesquisa na literatura**

Na plataforma PubMed, foram encontrados 10 resultados entre os anos de 2019 e 2024, na plataforma Scielo, foi encontrado somente 1 resultado nesse mesmo período de tempo. No total, 11 artigos foram selecionados. Após a leitura dos resumos dos 11 trabalhos, 1 (9,09%) foi descartado em razão de abordar pacientes com epilepsia, mas sem diagnóstico da Síndrome de Dravet (SD) e 1 (9,09%) por não se enquadrar nos critérios de uma revisão sistemática ou de uma meta-análise, tendo em vista que apresentava resultados referentes a somente um estudo. A análise dos artigos pode ser visualizada de forma didática e sucinta através de um fluxograma, o qual está inserido na Figura 1, a seguir.

**Figura 1** - Fluxograma da amostra final.



Fonte: Autores (2024).

Dessa forma, consoante demonstrado na Figura 1, foram selecionados 9 artigos (81,81%) para a construção do presente projeto. Os dados coletados pelos revisores foram título, autor, língua e ano de publicação, como disposto no Quadro 1.

**Quadro 1** - Artigos selecionados.

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Língua</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome	Lattanzi, et al.	Inglês	2021	Revisão Sistemática
Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex	Silvinato, Floriano & Bernardo.	Português	2022	Revisão Sistemática com Meta-Análise
Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Lattanzi, et al.	Inglês	2023	Revisão Sistemática com Meta-Análise
Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis	Wu, et al.	Inglês	2022	Revisão Sistemática com Meta-Análise
Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis	Treves, et al.	Inglês	2021	Revisão Sistemática com Meta-Análise
Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials	Devinsky, et al.	Inglês	2020	Meta-Análise
Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials	Gunning, et al.	Inglês	2021	Meta-Análise
Cost-Effectiveness of Medicinal Cannabis for Management of Refractory Symptoms Associated With Chronic Conditions: A Systematic Review of Economic Evaluations	Erku, Sherestha, & Scuffham.	Inglês	2021	Revisão Sistemática
Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature	Moreira, et al.	Português	2022	Revisão Crítica

Fonte: Autores (2024).

### 3.2 Avaliação da qualidade metodológica

Diante do exposto, os 9 (nove) artigos foram avaliados pelo CASP, assim como disposto no Quadro 2.

**Quadro 2** - Avaliação da qualidade metodológica pelo CASP.

Artigo	Lattanzi et al., 2021	Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022	Lattanzi et al., 2023	Wu et al., 2022	Treves et al., 2021	Devinsky et al., 2020	Gunning et al., 2021	Erku, Sherestha, & Scuffham, 2021	Moreira et al., 2022
Objetivo claro e justificado	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Metodologia adequada	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Seleção adequada da amostra	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Coleta de dados detalhada	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Relação entre pesquisador e pesquisados	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Aspectos éticos preservados	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Análise de dados rigorosa e fundamentada	1	0	1	1	0	1	1	1	1
Apresentação e discussão dos resultados	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa	0	0	1	1	0	0	1	1	1
Total	9	7	10	10	7	9	10	10	9

Fonte: Autores (2024).

### 3.3 Características dos estudos

Os resultados referentes a cada estudo foram dispostos no Quadro 3. Dois revisores independentes avaliaram e classificaram os artigos de acordo com a faixa etária da população abordada, o perfil do paciente (epilepsia controlada ou refratária), o composto canabinoide e esquema terapêutico estudado e o desfecho clínico relatados em cada um dos trabalhos. Os dados das publicações foram extraídos e inseridos no quadro por meio do Excel para análise pelos revisores.

**Quadro 3** - Resultados dos artigos.

<b>Autor</b>	<b>População</b>	<b>Resposta a tratamento conservador</b>	<b>Composto canabinoide</b>	<b>Dose terapêutica</b>	<b>Desfecho</b>
Lattanzi et al., 2021	Crianças e adultos	Epilepsia refratária	Óleo vegetal de canabidiol altamente purificado como terapia adjuvante	50 mg/kg/dia	Redução da frequência mensal de crises
Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022	Crianças e adultos	Epilepsia refratária	Canabidiol adjuvante à terapia medicamentosa conservadora usual	Dose inicial de 5.10-20 mg/kg/dia e de manutenção de 10-50mg/kg/dia por 12 semanas	Redução da frequência mensal de crises
Lattanzi et al., 2023	Crianças e adultos	Não abordado	Canabidiol de formulação farmacêutica	5-20mg/kg/dia	Canabidiol como tratamento de terceira linha para a SD
Wu et al., 2022	Pacientes entre 1 e 30 anos	Epilepsia refratária	Canabidiol	Dose inicial 2-5 mg/kg/dia com dose máxima de 25 mg/kg/dia	Redução de mais de 50% na frequência das crises
Treves et al., 2021	Pacientes menores de 18 anos	Não abordado	Substâncias ativas da <i>Cannabis sativa</i> (canabinoides médicos)	Não abordado	Melhora na apresentação da epilepsia
Devinsky et al., 2020	Crianças e adultos	Epilepsia refratária	Canabidiol altamente purificado com ou sem clobazam concomitante	10-20 mg/kg/dia	Redução de pelo menos 50% na frequência das crises
Gunning et al., 2021	Pacientes entre 2 e 55 anos em uso de clobazam	Epilepsia refratária	Canabidiol altamente purificado complementar ao uso de clobazam	10-20 mg/kg/dia	Redução na frequência das crises primárias
Erku, Shrestha & Scuffham, 2021	Não abordado	Epilepsia refratária	Canabidiol com ou sem tetrahydrocannabinol em drogas como dronabinol, nabilona e nabiximols	12 mg/kg/dia	Não esclarecido
Moreira et al., 2022	Pacientes pediátricos sem idade especificada	Epilepsias refratárias	Canabidiol líquido altamente purificado	Entre 2-5 mg/kg/dia até 50 mg/kg/dia	Resultados satisfatórios no controle de crises

Legenda: SD = Síndrome de Dravet. Fonte: Autores (2024).

### 3.4 Farmacodinâmica do canabidiol

A Síndrome de Dravet (SD) continua apresentando desafios em relação ao seu tratamento. Com isso, as convulsões mostram-se altamente farmacorresistentes e, geralmente, exigem mais de um tipo de terapia para obter uma redução na carga convulsiva. Contudo, o tratamento das convulsões na SD vem mudando nos últimos anos com a aprovação de novos tipos de terapias, entrando em cena o tratamento com o canabidiol (Lattanzi et al, 2023).

Em vista disso, foram analisados medicamentos provenientes do canabidiol, que apresentaram alta eficácia e resposta ao tratamento da SD (Lattanzi et al, 2023). Um dos estudos demonstrou que o uso do canabidiol em comparação ao placebo, em pacientes com SD refratárias ao uso de medicamentos, reduz a frequência das crises em 33% (Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022). Na literatura, mostrou-se que, além do canabidiol ter efeitos anticonvulsivantes, não produz efeitos colaterais eufóricos ou intrusivos, sendo uma vantagem para os portadores da SD (Lattanzi et al, 2021).

Os artigos analisados acerca da farmacodinâmica do canabidiol em relação à Síndrome de Dravet mostram resultados promissores. Existem estudos que mostram evidências de primeira classe que buscam demonstrar a eficácia e segurança do estiripentol, canabidiol de qualidade farmacêutica, cloridrato de fenfluramina e soticlestat quando associados ao tratamento das convulsões da SD (Lattanzi et al, 2023).

Importante salientar que na farmacodinâmica dos canabinoides, as atividades anticonvulsivantes se dão por ocorrer uma inibição da recaptação de adenosina e à modulação dos níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$  que inibe o receptor acoplado à proteína G GPR55, que ocasiona a dessensibilizando o canal receptor transitório TRPV1 e modulando a corrente M de Kv7 (Lattanzi et al, 2023). Ademais, o CDB também pode funcionar como agonista de canais catiônicos não seletivos e potenciais receptores vaniloides transitórios tipos 1 e 2, sua administração também demonstrou estar associada a níveis aumentados de biomarcadores de diferenciação neuronal (células DCX +) e neurogênese do hipocampo (células BrdU + NeuN +) em diversos estudos feito em camundongos que receberam baixas doses de CDB (Treves et al, 2021).

Diante dessa discussão, é importante alertar a necessidade de estudos cada vez mais aprofundados acerca do uso do canabidiol, haja vista, que os poucos estudos já encontrados, mostram que ele possui um papel alternativo muito importante para o tratamento da SD. Dessa forma, quanto maior o estudo sobre a segurança de seu uso, maior o número de portadores que serão beneficiados com esse tratamento, que buscar diminuir as crises convulsivas mas sem gerar tanto efeitos colaterais como os medicamentos tradicionais.

### 3.5 Ação do canabidiol sobre sintomatologia da síndrome

Embora a história natural da SD curse com redução da frequência das crises epiléticas na adolescência e na vida adulta, os distúrbios do neurodesenvolvimento são comorbidades que comprometem a qualidade de vida dos portadores da síndrome durante todo o curso da doença. Dentre as comorbidades, deficiência intelectual, distúrbios do comportamento, alterações do sono, déficits motores e de marcha e disfunções da fala são as desordens mais prevalentes (Strzelczyk et al, 2023).

Ademais, a elevada carga de comorbidades própria da síndrome impacta negativamente o núcleo familiar: os cuidadores relatam sintomas de ansiedade e depressão, problemas de sono e absenteísmo nas atividades laborativas decorrentes das repercussões físicas, emocionais e temporais relativas ao cuidado prestado aos portadores da SD (Strzelczyk et al, 2023).

O neurodesenvolvimento de pacientes com Síndrome de Dravet é considerado compatível com a normalidade até os 18 meses de idade, quando alterações sutis podem surgir. Aos 03 anos, a deficiência intelectual e as dificuldades de interação social já podem ser percebidas; em alguns casos, podem ser inferidos alguns traços de Transtorno do Espectro Autista (TEA). Na idade escolar, os problemas de atenção - como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) - se tornam mais prevalentes, assim como os sintomas de ansiedade e depressão, que se intensificam com a idade. As alterações da marcha

e da coordenação motora surgem na adolescência e adquirem características de Síndrome Parkinsoniana no início da vida adulta. Os transtornos do sono são manifestações presentes na maior parte dos quadros, durante toda a vida do paciente (Wirrell et al, 2022).

Por conseguinte à extensa lista de comorbidades, a polifarmácia é uma implicação comum para portadores de SD. Dessa forma, o efeito dos canabinoides nesses pacientes se torna uma perspectiva para um tratamento com maior comodidade e, possivelmente, com menos efeitos adversos para os portadores da síndrome e impactos para a família.

À vista disso, os efeitos dos compostos canabinoides sobre a sintomatologia foram tema de 55,5% dos artigos disponíveis. Dentre esses trabalhos, todos descrevem redução dos sintomas ou melhora da impressão clínica global em cerca de 20% (Lattanzi et al, 2021; Lattanzi et al, 2023; Treves et al, 2021; Gunning et al, 2021; Erku, Shrestha, & Scuffham, 2021).

Nesses artigos, a avaliação da intensidade dos sintomas foi graduada pela escala *Caregiver Clinical Global Impression of Change* (C-CGIC), na qual o cuidador analisa a evolução do paciente de “melhora significativa” a “piora significativa” em 7 categorias distintas em relação ao período anterior ao início do tratamento (Lattanzi et al, 2021). Essa avaliação é menos precisa que o exame clínico por profissional de saúde e, por não ser específica para a SD, pode ser inconsistente, apesar disso, apresenta maior sensibilidade que outros métodos para alterações clínicas por acompanhar horizontalmente o paciente.

Os sintomas não foram avaliados isoladamente para se conhecer a ação da droga sobre cada queixa, todavia, os 5 trabalhos disponíveis (55,5%) registraram melhor prognóstico, especialmente sobre os sintomas cognitivos e comportamentais. Os resultados dos artigos estão descritos no Quadro 4.

**Quadro 4** - Ação do canabidiol sobre a sintomatologia da SD.

Autor	Composto canabinoide	Efeitos sobre sintomatologia
Lattanzi et al., 2021	Óleo vegetal de canabidiol altamente purificado como adjuvante	Evolução cognitiva e comportamental
Silvinato, Floriano, & Bernardo, 2022	Canabidiol adjuvante a terapia medicamentosa conservadora	Não aborda
Lattanzi et al., 2023	Canabidiol de formulação farmacêutica	Melhora da impressão clínica global
Wu et al., 2022	Canabidiol	Não aborda
Treves et al., 2021	Substâncias ativas da <i>Cannabis sativa</i> (canabinoides médicos)	Melhora da impressão clínica global
Devinsky et al., 2020	Canabidiol altamente purificado com ou sem clobazam concomitante	Não aborda
Gunning et al., 2021	Canabidiol altamente purificado complementar ao uso de clobazam	Melhora da impressão clínica global
Erku, Shrestha & Scuffham, 2021	Canabidiol com ou sem tetrahydrocannabinol em drogas como dronabinol, nabilona e nabiximols	Controle dos sintomas associados
Moreira et al., 2022	Canabidiol líquido altamente purificado	Não aborda

Fonte: Autores (2024).

Destarte, o uso de compostos canabinoides na SD proporciona melhora da impressão clínica global dos pacientes e pode ser uma alternativa para garantir qualidade de vida para os portadores da síndrome e para seus cuidadores.

### 3.6 Frequência de crises epiléticas

Dos 9 artigos selecionados 6 (66,6%) analisaram o uso do canabidiol na Síndrome de Dravet e sua efetividade na redução do número de convulsões. Dentre esses artigos, 33,3% deles realizaram a avaliação por meio de valores absolutos, os 66,6% restantes foram avaliados em margens percentuais (Silvinato et al., 2022; Lattanzi et al, 2023; Wu et al, 2022; Devinsky et al, 2020; Gunning et al, 2021; Moreira et al., 2022).

Em todos os artigos o uso dos canabinoides foi superior ao placebo e associado, ou não a outras drogas como Clonazepam se mostrou eficaz, no entanto, no que tange ao seu efeito na redução das convulsões e relação medicamentosa, o composto se mostrou inferior às outras drogas habitualmente prescritas, como a fenfluramina, estiripentol e soticlestat - o que não interfere sobre seu grau de efetividade.

Na análise exposta por Silvinato, Floriano & Bernardo (2022), o grupo com Síndrome de Dravet submetido ao uso de canabidiol teve um redução absoluta de 57 crises, saindo de 128 crises convulsivas para um valor total de 71 crises, o que equivale a uma redução de 45%. Devinsky et al, (2020), por outro lado, descreve pacientes que pacientes submetidos a doses de 10mg, que apresentavam valor médio de 13,5 de crises convulsivas antes da exposição, tiveram redução para 9 após administração do canabidiol. No mesmo estudo, o grupo submetido à dose de 20 mg obteve valores semelhantes, com redução média de 8 crises convulsivas para 5, ou seja, com redução percentual média de 66%.

Os artigos restantes constataram redução, em média, de 45% nas crises mensais de convulsão, variando a redução percentual entre 42,7% e 50%. Com base nos dados analisados, discriminados no Quadro 5, é possível observar uma redução média de 50% das crises convulsivas após o uso de canabidiol. Com isso, é possível inferir, portanto, que o uso dos compostos canabinoides é promissor e eficaz na redução de crises convulsivas nos pacientes com SD, endossando a relevância de mais estudos acerca do tema.

**Quadro 5** - Ação do canabidiol sobre a frequência de crises convulsivas na SD.

Artigo	Frequência antes do uso de CBD	Frequência após o uso de CBD	Redução de crises convulsivas	Resultado discriminado	Conclusão
Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022	128	71	57	Redução de 44%	Benefícios satisfatórios na redução de convulsões e toxicidade tolerável na SD.
Lattanzi et al., 2023	Representado em valor percentual	Representado em valor percentual	Representado em valor percentual	Taxa mais baixa de resposta convulsiva em relação às outras drogas (fenfluramina e estiripentol), porém, ambos $\geq 50\%$ .	Eficácia e tolerabilidade do canabidiol.
Wu et al., 2022	Representado em valor percentual	Representado em valor percentual	88/194 (45%) queda de 50% valor basal das crises	A ordem de probabilidade de redução da frequência de crises em 50% foi: fenfluramina , estiripentol e canabidiol .	CBD é ligeiramente inferior aos outros três medicamentos anticonvulsivantes em termos de eficácia e segurança.
Devinsky et al., 2020	CBD 10MG - 13,5 CBD 20 MG - 8 Total: 21,5	CBD 10MG - 9 CBD 20MG - 5 Total: 14	7,5	Redução das crises convulsivas 48,7% com 10mg e de 45,7% com 20 mg na SD.	CBD é eficaz.
Gunning et al., 2021	Representado em valor percentual	Representado em valor percentual	Taxa de resposta na redução $\geq 50\%$	A eficácia anticonvulsivante do CBD também foi demonstrada em desfechos versus placebo ,taxa de resposta $\geq 50\%$ .	O CBD é eficaz na redução de convulsões isoladamente e em conjunto com o clobazam.
Moreira et al., 2022	Representado em valor percentual	Representado em valor percentual	Redução média de 42,7%	Pacientes com SD registraram uma redução média de 42,7% no total de crises mensais de todos os tipos de crises.	Resultados satisfatórios no controle de crises.

Legenda: SD = Síndrome de Dravet; CBD = Canabidiol. Fonte: Autores (2024).

### 3.7 Segurança do uso do canabidiol

Mesmo apresentando um uso terapêutico atualmente muito bem estabelecido no quadro da SD, o canabidiol apresenta inúmeros relatos de efeitos adversos, sendo as convulsões e o aumento das enzimas hepáticas as principais causas de descontinuação do tratamento com essa droga, muitas vezes ainda “experimental” (Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022). Apesar de serem os principais motivos de abandono terapêutico, a elevação das transaminases foi a única a ser relatada, constando em apenas 22% (2) dos artigos revisados.

Outros efeitos de suma importância, relatados em cerca de 77% (7) dos artigos, foram os efeitos gastrointestinais, predominando diarreia, vômitos e redução do apetite. A prevalência de cada um desses isoladamente não é bem consolidada pelos estudos, porém, foi referido em Treves et al. (2021) que a diminuição do apetite, apesar de heterogênea, está relacionada às diferentes dosagens do canabidiol em seu uso terapêutico. Enquanto uma dose de 20 mg/kg/dia implica em um risco significativo e elevado de diminuição do apetite, a dose de 10 mg/kg/dia cursa com ligeira elevação desse risco. Esse efeito deve ser mais observado principalmente quando o canabidiol for utilizado na terapia da SD infantil, pois a anorexia, quando significativa, pode comprometer o desenvolvimento do infante acometido pela síndrome. Assim, faz-se necessário o acompanhamento da nutrição e do desenvolvimento físico do paciente durante o uso do canabidiol.

Ademais, os sintomas do trato gastrointestinal, mesmo sendo frequentemente relatados, não apresentavam gravidade, sendo considerados leves a moderados. Esses sintomas geralmente eram mais evidentes nos primeiros meses de tratamento, de forma essencialmente transitória (Lattanzi et al, 2021; Moreira et al., 2022).

Apenas em dois artigos (22%) foi relatada a perda de peso clinicamente significativa. Lattanzi et al. (2021) demonstra que essa perda intensa surgiu apenas após cerca de 6 meses de tratamento. Apesar disso, é viável um acompanhamento clínico aguçado, uma vez que, principalmente nos pacientes pediátricos, pode haver um atraso do neurodesenvolvimento de forma significativa, comprometendo ainda mais o prognóstico diante da síndrome.

Um dos efeitos mais responsáveis pelo abandono terapêutico, a elevação dos testes de função hepática, foi relatado em 22% (2) dos artigos. Essa anormalidade das transaminases séricas foi notada especialmente quando a terapêutica adotada era concomitante ao uso do ácido valproico (Lattanzi et al, 2021). Essa associação medicamentosa aumenta o risco de desenvolvimento de hepatotoxicidade, principalmente durante os primeiros 30 dias de início do canabidiol (Lattanzi et al, 2023).

Em 77% (7) dos artigos também foi relatada a forte predominância de sonolência como efeito adverso, não sendo considerada relacionada à dose de canabidiol adotada para terapêutica (Gunning et al, 2021). A taxa de sonolência, por sua vez, não foi mais prevalente no uso do canabidiol isolado e sim em associação ao clobazam. A interação farmacocinética de ambos esses medicamentos leva a um aumento dos níveis séricos do clobazam e de seus metabólitos ativos, amplificando o estado de “sono” (Lattanzi et al, 2023). Esse efeito adverso, por sua vez, também irá influenciar diretamente no rendimento infantil e adulto nas atividades rotineiras, devendo ser avaliado para excluir a incapacidade para o cotidiano. Apesar de a sonolência ser relatada com alta frequência, a sedação não foi considerada um efeito adverso comum. Os efeitos adversos relatados foram descritos no Quadro 6.

**Quadro 6** - Efeitos adversos do canabidiol em pacientes com SD.

<b>Autor</b>	<b>Efeitos Adversos do Canabidiol</b>
Lattanzi et al., 2021	Sonolência, sintomas gastrointestinais, falta de apetite, perda de peso, elevação dos testes de função hepática
Silvinato, Floriano & Bernardo, 2022	Pirexia, efeitos TGI (diarreia, vômitos e redução do apetite) e efeitos neurológicos (sonolência)
Lattanzi et al., 2023	Sonolência, diminuição do apetite, diarreia, elevação nas concentrações das transaminases
Wu et al., 2022	Sonolência, fadiga, diarreia e anorexia
Treves et al., 2021	Efeitos gastrointestinais, diminuição do apetite e eventos mentais (psicoativos e cognitivos negativos)
Devinsky et al., 2020	Sonolência, erupção cutânea, pneumonia e agressão
Gunning et al., 2021	Sonolência, diminuição do apetite, diarreia, pirexia, fadiga e vômitos
Erku, Sherestha & Scuffham, 2021	Não aborda
Moreira et al., 2022	Sonolência, diminuição do apetite, diarreia, fadiga, estado de mal epilético, diarreia grave e perda de peso significativa

Fonte: Autores (2024).

Apesar da alta quantidade de efeitos adversos registrados em seu uso terapêutico, o uso do canabidiol é considerado seguro e eficaz na resposta convulsiva, sendo uma ótima alternativa, principalmente nos casos de epilepsias refratárias ao tratamento convencional. Em contrapartida, o canabidiol de formulação farmacêutica apresentou uma taxa de resposta convulsiva mais baixa quando comparada ao uso de cloridrato de fenfluramina e estiripentol, sendo esse último, o mais eficaz (Lattanzi et al, 2023). Dessa forma, a terapêutica da epilepsia por SD deve ser individualizada com a escolha do melhor medicamento de acordo com o quadro clínico do paciente e com a prevalência de seus efeitos adversos.

### **3.8 Eficácia do canabidiol em quadros de epilepsia refratários às drogas usuais**

O tratamento para a Síndrome de Dravet, como em outras formas de epilepsias da infância, já está bem estabelecido na comunidade de acordo com os guias práticos, mesmo que possuam efeitos adversos (EA) em contrapartida. Concomitante a esse cenário, estudos indicam a utilização de novas drogas, principalmente em quadros refratários aos medicamentos usuais, potencializam e, em alguns casos, substituem o tratamento base, com significativa diminuição das crises epiléticas. Dessa forma, a utilização do Canabidiol de grau farmacêutico, em associação ou não ao esquema terapêutico atual, tem se mostrado bastante promissor.

Os artigos analisados evidenciam o uso de determinados medicamentos para o controle das crises convulsivas, dentre eles: Estiripentol, Cloridrato de Fenfluramina, Soticiast. Porém, em quadros refratários e difícil controle, como epilepsia resistente ao tratamento (TRE) desde a infância, a associação do CBD oral em dose progressiva de 2mg/kg/dia até 50mg/kg/dia durante 4 meses mostrou-se benéfica, reduzindo em até 90% dos quadros convulsivos mensais. Para a síndrome de Dravet

refratária ao tratamento usual, especificamente, a administração concomitante de Canabidiol aos medicamentos usuais registrou uma redução média de 42,7% no total das crises convulsivas mensais (Devinsky et al, 2014).

Além dos benefícios oriundos da associação do CBD à propeédutica da SD, foi observado aumento da concentração do Norclobazam, metabólico ativo do Clobazam, por bloqueio da enzima CYP2C19 pelo CBD quando este foi associado, deixando indeterminada a origem da melhora dos quadros - aumento da concentração sérica do benzodiazepínico ativo ou efeito real do CBD a nível central, e justificando o aumento da sonolência em pacientes que fazem uso concomitante das duas drogas. Em contraponto a isso, a própria metabolização do CBD pela sua enzima específica, diminui os níveis séricos da carbamazepina e a fenitoína, tornando a associação dessas drogas não recomendada.

Mesmo diante de tais resultados, em todos os estudos analisados, o CBD foi adicionado como terapia adjuvante em pacientes com convulsões refratárias ao tratamento com outros anticonvulsivantes, não permitindo a análise real da droga. Dessa forma, ainda se fazem necessários mais estudos em que o Canabidiol esteja agindo isoladamente nesses quadros, para que seja possível compará-lo aos demais medicamentos indicados, uma vez que a utilização do CBD em sua formulação purificada para o tratamento de convulsões provindas da SD em pacientes com 2 anos ou mais só tornou-se disponível em 2018 pela FDA-EUA, em 2019, pela Agência Europeia de Medicamentos e, até o momento, indisponível pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/BR).

#### 4. Conclusão

Diante do objetivo proposto, é possível inferir que o uso terapêutico de canabidiol em crianças e adultos portadores da SD revela-se promissor, com redução significativa do percentual de crises convulsivas e da sintomatologia da síndrome - ainda que, quando comparado a medicamentos como cloridrato de fenfluramina e estiripentol, mostre resultados inferiores. Sendo assim, é necessário que a indicação de compostos canabinoides seja avaliada de forma individualizada, visando o melhor desempenho diante da condição clínica dos pacientes.

No que tange aos seus efeitos adversos mostrou-se equivalente às outras drogas disponíveis, no entanto, não se pode determinar com precisão os possíveis efeitos a longo prazo devido à escassez de estudos acerca do tema.

Nesse contexto, urge a necessidade e a relevância de novas pesquisas que avaliem as repercussões a longo prazo da administração dos compostos canabinoides nos pacientes portadores da SD a fim de garantir um tratamento que integre disponibilidade, eficácia, tolerabilidade e preferências pessoais e de cuidadores.

#### Referências

- Chilcott, E., Díaz, J. A., Bertram, C., Berti, M., & Karda, R. (2022). Genetic therapeutic advancements for Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 132, 108741.
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., & Friedman, D. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791-802.
- Devinsky, O., Thiele, E. A., Wright, S., Checketts, D., Morrison, G., Dunayevich, E., & Knappertz, V. (2020). Cannabidiol efficacy independent of clobazam: meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(6), 531-540.
- Ding, J., Li, X., Tian, H., Wang, L., Guo, B., Wang, Y., ... & Sun, T. (2021). SCN1A mutation—beyond Dravet syndrome: a systematic review and narrative synthesis. *Frontiers in Neurology*, 12, 743726.
- Erku, D., Shrestha, S., & Scuffham, P. (2021). Cost-effectiveness of medicinal cannabis for management of refractory symptoms associated with chronic conditions: A systematic review of economic evaluations. *Value in Health*, 24(10), 1520-1530.
- Gouveia, L. D. G., de Sousa, M. N. A., de Sousa, R. B. D. S., & de Sousa, T. B. D. S. (2021). Uso e eficácia de cannabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 5209-5220.
- Gunning, B., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Chin, R. F., Bhathal, H., Nortvedt, C., Dunayevich, E., & Checketts, D. (2021). Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143(2), 154-163.

- Jesus, J. D. T. D. (2021). Síndrome de Dravet: revisão sistemática da terapêutica e perspectivas futuras.
- Lattanzi, S., Trinka, E., Striano, P., Rocchi, C., Salvemini, S., Silvestrini, M., & Brigo, F. (2021). Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: A systematic review of epileptic conditions beyond dravet syndrome and Lennox–Gastaut syndrome. *CNS drugs*, 35, 265-281.
- Lattanzi, S., Trinka, E., Russo, E., Del Giovane, C., Matricardi, S., Meletti, S., & Brigo, F. (2023). Pharmacotherapy for dravet syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs*, 83(15), 1409-1424.
- Lu, H., Ken, M. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biological psychiatry - Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(6), 607-615.
- Moreira, G. A., Moraes Neto, R., Ribeiro, R. G., & Crippa, A. C. D. S. (2022). Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Revista Paulista de Pediatria*, 41, e2021197.
- Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 11, 83-89.
- Silvinato, A., Floriano, I., & Bernardo, W. M. (2022). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 68, 1345-1357.
- Strzelczyk, A., Lagae, L., Wilmschurst, J. M., Brunklaus, A., Striano, P., Rosenow, F., & Schubert-Bast, S. (2023). Dravet syndrome: A systematic literature review of the illness burden. *Epilepsia Open*, 8(4), 1256-1270.
- Treves, N., Mor, N., Allegaert, K., Bassalov, H., Berkovitch, M., Stolar, O. E., & Matok, I. (2021). Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 23462.
- VanDolah, H., Bauer, B., Mauck, K. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clinic proceedings*, 94(9), 1840-1851.
- Wijnen, B., Witlox, W., Wolff, R., Fayter, D., Ramaekers, B., Otten, T., & Joore, M. (2023). Fenfluramine for treating dravet syndrome: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, 41(1), 33-42.
- Wirrell, E. C., Hood, V., Knupp, K. G., Meskis, M. A., Nabbout, R., Scheffer, I. E., & Sullivan, J. (2022). International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 63(7), 1761-1777.
- Wu, J., Zhang, L., Zhou, X., Wang, J., Zheng, X., Hu, H., & Wu, D. (2022). Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 980937.