

O impacto do Canabidiol na frequência das crises convulsivas de pacientes portadores da Síndrome de Dravet comparado ao uso do Clobazam: Uma revisão sistemática

The impact of Cannabidiol on the frequency of convulsive seizures in patients with Dravet Syndrome compared to the use of Clobazam: A systematic review

El impacto del Cannabidiol en la frecuencia de convulsiones en pacientes con Síndrome de Dravet comparado con el uso de Clobazam: Una revisión sistemática

Recebido: 30/09/2024 | Revisado: 15/10/2024 | Aceitado: 17/10/2024 | Publicado: 22/10/2024

Maria Gabriela Lemos Coelho de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-1723>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: mgabicoelho@gmail.com.br

Julia Sbizera Perez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6118-9095>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: juliasbizeraperez@gmail.com

Marina Melo Aragão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6761-6956>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: marinaaragao25@gmail.com.br

Gabriela Carneiro Leão de Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7028-3670>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: gcleaoa@gmail.com.br

Luis Gustavo Souza Mendes Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8926-1212>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: luis.00000829923@unicap.br

Rebeca Gomes Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-8583>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: rebeca20brandao@gmail.com.br

Wagner Gonçalves Horta

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

Resumo

A Síndrome de Dravet (SD) é uma encefalopatia epiléptica que cursa com refratariedade terapêutica, comumente diagnosticada na infância, é causa de alterações na cognição e desenvolvimento infantil. Por se tratar de uma enfermidade refratária ao tratamento medicamentoso, alternativas e tratamentos adjuvantes vem sido apontados como alternativas com o objetivo de um melhor controle e qualidade de vida ao paciente. Na presente revisão sistemática, o objetivo é avaliar a eficácia do uso do Canabidiol em comparação ao Clobazam na redução da frequência das crises epilépticas nos portadores da SD. Portanto, foi realizada uma cautelosa análise de artigos relacionados à Síndrome de Dravet, Canabidiol e Clobazam, entre 2019 e 2024, selecionados 9 artigos publicados na plataforma PUBMED. A partir disso, foi possível avaliar que o tanto o Canabidiol, como o Clobazam apresentaram eficácia quanto à adjuvância no tratamento da Síndrome de Dravet que é refratária à medicamentos, além de demonstrar tolerabilidade e toxicidade aceitáveis, mesmo que apresente maior efeitos adversos com o tratamento adjuvante.

Palavras-chave: Epilepsia; Canabidiol; Clobazam.

Abstract

Dravet Syndrome (DS) is an epileptic encephalopathy that presents itself as drug-resistant, commonly diagnosed in childhood, that is the reason for issues in cognition and child development. On account of being a drug-resistant illness, alternative options and treatment for adjuvant therapy have been suggested as an alternative with the aim of a better

seizure management and quality of life for the patient. The present systematic review, aims to evaluate the efficacy of Cannabidiol in comparison with Clobazam on the reduction in seizure frequency in patients diagnosed with DS. Therefore, in a cautious analysis of the articles related to Dravet Syndrome, Cannabidiol and Cloazam, published in the PUBMED database, between 2019 and 2024, 9 articles were selected. Upon the data, it was possible to assess that both Cannabidiol and Clobazam were effective as adjuvants in treatment of Dravet Syndrome, which is drug-resistant, in addition to demonstrating acceptable tolerability and toxicity, even though it has greater adverse effects with the adjuvant treatment.

Keywords: Epilepsy; Cannabidiol; Clobazam.

Resumen

El síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica refractaria al tratamiento, que suele diagnosticarse en la infancia y provoca alteraciones en la cognición y el desarrollo infantil. Al tratarse de una enfermedad refractaria al tratamiento farmacológico, se han sugerido alternativas y tratamientos adyuvantes con el objetivo de mejorar el control y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la efectividad del cannabidiol comparado con el clobazam en la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes con SD. Por ello, se realizó un análisis minucioso de artículos relacionados con Síndrome de Dravet, Cannabidiol y Clobazam entre 2019 y 2024, seleccionando 9 artículos publicados en la plataforma PUBMED. A partir de ello, se pudo valorar que tanto el Cannabidiol como el Clobazam eran eficaces como coadyuvantes en el tratamiento del Síndrome de Dravet refractario a fármacos, además de demostrar una tolerabilidad y toxicidad aceptables, aunque presentan mayores efectos adversos con el tratamiento coadyuvante.

Palabras clave: Epilepsia; Cannabidiol; Clobazam.

1. Introdução

A epilepsia é um distúrbio neurológico que pode afetar qualquer idade e que causa impacto na qualidade de vida dos pacientes com essa patologia (Strezelczyk *et al.*, 2023).

Caracterizada como uma encefalopatia epiléptica grave que cursa com refratariedade terapêutica, a Síndrome de Dravet (SD) é comumente identificada nos primeiros anos de vida, representando uma causa importante de alterações na cognição e no desenvolvimento infantil, comumente cursando com ataxia de fala e autismo (Miller, I *et al.*, 2020). Em 80% dos pacientes diagnosticados com a síndrome, existe associação com a mutação do gene SCN1A, presente na subunidade NaV1 dos canais de sódio dos neurônios inibitórios do tipo GABA, o que impede o seu funcionamento eficaz, propiciando à hiperexcitabilidade neuronal, e às crises epilépticas, responsáveis pela expressão clínica da SD. A suscetibilidade à crise convulsiva ocorre pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) deficiente, disparando nos interneurônios hipocâmpais, que diminuem o limiar da convulsão. O disparo deficiente gabaérgico das células de Purkinje cerebelares explicam o distúrbio motor apresentar ataxia (Chen, S. *et al.*, 2024; Ding, *et al.*, 2021; Lattanzi, S. *et al.*, 2023; Wu, J. *et al.*, 2022; Yu, F. H. *et al.*, 2006).

A SD é uma condição rara e de difícil tratamento, e compreende 7% de todas as síndromes epilépticas graves, com início anterior aos três anos de idade. Estima-se que 1 em 15.500 crianças tenham a condição, apresentando associação fisiopatológica da variante SCN1A (Miller, I. *et al.*, 2020; Silvinato, A. *et al.*, 2022).

Clinicamente, o desenvolvimento neuropsíquico costuma ser normal durante os primeiros seis meses de vida, quando as crises epilépticas costumam ter início. Além disso, as crises duradouras, principalmente, estão associadas ao aumento da mortalidade entre as crianças com a síndrome. Ademais, a incidência da morte súbita inesperada em epilepsias foram reportadas com números significativamente mais altos na Síndrome de Dravet, quando comparadas a outras síndromes epilépticas (Brunklaus, A. *et al.*, 2014; Chilcott, *et al.*, 2022; Scheffer, I. *et al.*, 2021).

A Síndrome de Dravet se apresenta como um importante diagnóstico diferencial entre patologias epilépticas que cursam com crises clônicas. Por essa razão, a identificação precoce, e o diagnóstico adequado, permitem que as implicações deletérias cognitivas sejam minimizadas. A partir de um consenso, hoje o diagnóstico é realizado com base em associações clínicas como,

a caracterização das crises, a sua frequência, e também alterações identificadas em exames de imagem e eletroencefalograma. Além da descrição clínica, a avaliação de um painel genético identificando a presença dos genes implicados na SD ratificam o diagnóstico em crianças de 2 a 15 meses de vida (Wirrell, E. *et al.*, 2022).

Como característica empírica à Síndrome de Dravet, identifica - se a refratariedade clínica. Ao considerar o fato de que a frequência das crises epiléticas representam um empecilho ao desenvolvimento e à qualidade de vida desses pacientes, o seu manejo farmacológico representa um grande desafio (Lattanzi, S. *et al.*, 2023).

Atualmente, o tratamento considerado como primeira linha envolve o uso do do Clobazam e outros medicamentos, que embora sejam muito utilizados, não possuem regulamentação quanto à sua aplicabilidade no tratamento da SD (Miller, I. *et al.*, 2020; Wallace, A. *et al.*, 2016; Wirrell, E. *et al.*, 2022). Assim, a partir da necessidade de avaliação de novas terapêuticas com o intuito de aumentar a eficiência e as taxas de sucesso do tratamento da Síndrome de Dravet, o Canabidiol (CBD), utilizado historicamente desde o século XIX, voltou à tona como alternativa promissora ao arsenal terapêutico de síndromes refratárias como a SD, assumindo sua forma e aplicação ideal para demonstrar resultados necessários para a aplicação clínica (Miller, I. *et al.*, 2020; Devinsky, O *et al.*, 2014).

A partir desse contexto, uma formulação altamente purificada do Canabidiol (Epidiolex®) foi desenvolvida e aprovada ao tratamento de convulsões ligadas a Síndrome de Dravet em crianças ≥ 2 anos pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, e pela Agência Europeia de Medicamentos - de maneira associada ao Clobazam (Lattanzi, S. *et al.*, 2021).

Assim, observando - se os desafios quanto ao tratamento das síndromes epiléticas refratárias, em especial a Síndrome de Dravet, é possível identificar uma tendência internacional em apostar no uso do Canabidiol como uma terapêutica promissora. Portanto, o presente estudo tem como objetivo a avaliação da resposta terapêutica do Canabidiol, frente ao Clobazam, fármaco da classe dos Benzodiazepínicos (BZD), considerado hoje, a primeira linha de tratamento para indivíduos portadores da Síndrome de Dravet.

2. Metodologia

O presente trabalho se respalda no formato de uma Revisão Sistemática que é um estudo baseado na integração de trabalhos realizados anteriormente e separadamente que podem apresentar resultados conflitantes ou não, auxiliando na investigação das intervenções realizados (Sampaio; Mancini, 2007), adotando o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

Sendo assim, a revisão se baseou na seguinte pergunta norteadora: *Qual o impacto do Canabidiol na frequência das crises de pacientes portadores da Síndrome de Dravet comparado ao uso do Clobazam?*

Em primeiro plano, o estudo foi realizado com base em seis etapas metodológicas, podendo ser descritas como: 1 - Definição: problema, estratégia de busca, descritores e bases de dados, bem como, formulação da questão guia para a pesquisa; 2 - Utilização das bases de dados com definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3 - Mapeamento das informações contidas nos estudos pré-selecionados e selecionados; 4 - Análise crítica e categorização dos estudos incluídos; 5 - Discussão dos resultados; 6 - Conclusões.

A fim de adequar a literatura pré - selecionada foram aplicados os critérios de inclusão definidos como: (1) Artigos originais; (2) Artigos *free full - text*; (3) Artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024; (4) Artigos disponibilizados em língua inglesa ou portuguesa; (5) Artigos contidos na base de dados PubMed (National Library of Medicine and National Institutes of Health); (6) Pacientes diagnosticados com a Síndrome de Dravet; (7) Idade até 59 anos; (8) Estudos que incluem os seguintes medicamentos: Canabidiol e Clobazam. Foram excluídos, portanto, artigos e textos cujos critérios não se encaixem nas ferramentas descritas acima.

Para a seleção dos artigos nas bases de dados escolhidas, foram utilizados descritores "DRAVET SYNDROME" e

"CANNABIDIOL", e "DRAVET SYNDROME" e "CLOBAZAM" realizando o cruzamento desses descritores através do operador booleano "AND".

Após a realização das primeiras etapas, os estudos selecionados foram avaliados de acordo com a ferramenta adaptada do CASP (Critical Appraisal Skill Programme), utilizada para analisar a qualidade metodológica do estudo. Os trabalhos foram classificados em nível A, pontuando de 6 a 10 e nível B, pontuando de 0 a 5.

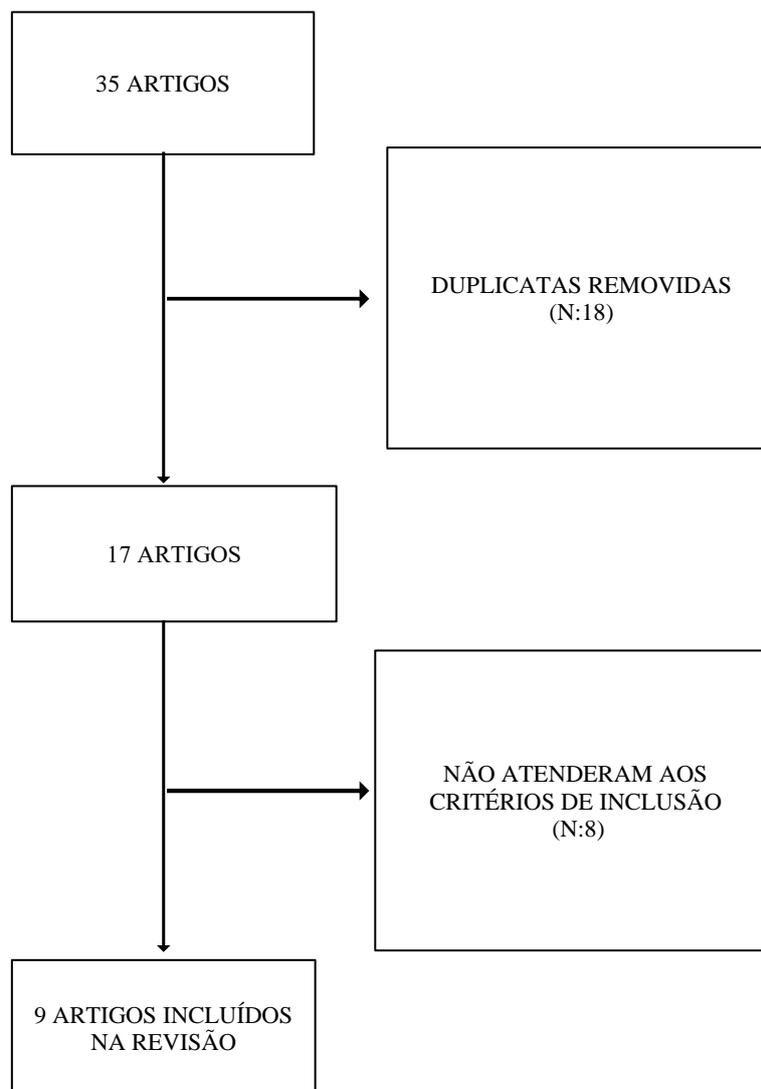
Por fim, foi realizado um quadro que contém título do artigo, autor, ano, objetivos, desenho do estudo e a síntese das principais conclusões dos estudos selecionados, além do CASP correspondente.

Apenas estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados.

3. Resultados

Nas linhas seguintes apresenta-se a Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Arquivo dos autores (2024).

3.1 Resultados Síndrome de Dravet e Canabidiol

Na plataforma Pubmed, foram encontrados 226 artigos abordando o assunto Síndrome de Dravet e Canabidiol. Desses, 224 artigos atenderam ao critério do idioma ser português ou inglês. Desses 224, 136 atenderam ao critério "Free full text" e desses últimos, 111 atenderam ao critério de terem sido realizados entre os anos de 2019 e 2024. Por fim, os artigos restantes foram filtrados de acordo com o tipo de estudo, sendo ensaios clínicos, metanálises e revisões sistemáticas e, após isso, foram encontrados 20 estudos. Após a leitura dos títulos e resumos dos 20 artigos, 06 foram descartados em razão de não se enquadrarem aos critérios de inclusão.

3.2 Resultados Síndrome de Dravet e Clobazam

Dos 138 artigos encontrados abordando Síndrome de Dravet e Clobazam na base de dados da PubMed, todos atenderam ao critério de idioma inglês ou português. Desses, 65 artigos foram se enquadraram no critério "free full text" e desses, 47 foram produzidos de 2019 a 2024. Por fim, ao adicionar os filtros "ensaio clínico", "revisão sistemática" e "metanálise", permaneceram 9 estudos. Todos os artigos foram acessados de forma integral na base de dados, 6 artigos foram excluídos por não abordarem o tema ou apresentarem conclusões necessárias; resultando, dessa forma, na seleção de 3 artigos para análise.

3.3 Resultados Síndrome de Dravet e Cannabidiol e Clobazam

Após a busca por Síndrome de Dravet e Canabidiol e Clobazam, foram encontrados 63 resultados os quais todos atendiam ao critério de língua inglesa ou portuguesa. Desses, 30 se adequaram ao critério "free full text" e, dos 30, 28 foram produzidos entre 2019 e 2024. Por fim, dos 28 artigos, apenas 6 se enquadraram no tipo de estudo, sendo ensaio clínico, metanálise ou revisão sistemática. Dos 6 artigos, 3 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. A análise dos artigos pode ser visualizada de forma didática através do fluxograma inserido na Figura 1.

3.4 Resultado final

Após seleção dos artigos a partir dos tópicos individuais, obteve-se 35 artigos. Destes, 20 eram duplicatas, sendo então 18 removidas, restando 17 artigos. Desses, 8 não atenderam aos critérios de seleção, restando, ao final de 9 artigos. A análise dos estudos pode ser visualizada de forma didática através do fluxograma inserido na Figura 1 e os seus resultados sintetizados foram descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Descrição sintetizada e classificação dos artigos selecionados conforme a ferramenta CASP (Adaptado).

Autor, ano	Título	Desenho	Objetivo	Eficácia Terapêutica	Tolerabilidade	Casp
Aderinto, N. <i>et al.</i> 2024.	The efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in pediatric patients with Dravet Syndrome: a narrative review of clinical trials	Revisão Narrativa	Avaliar a eficácia e segurança do CBD em pacientes pediátricos com Síndrome de Dravet, baseado em dados de dez ensaios clínicos.	O CBD demonstrou reduções substanciais na frequência das crises convulsivas, além de enfatizar a consistência através dos diferentes subgrupos.	O perfil de segurança foi aceitável, com efeitos adversos geralmente administráveis.	A
Lattanzi, S. <i>et al.</i> 2023.	Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisão Sistemática	Estimar a eficácia comparativa e a tolerabilidade dos novos medicamentos anticonvulsivantes (ASMs) para o tratamento de convulsões associadas à DS usando uma meta-análise de rede.	O canabidiol de grau farmacêutico (10 - 20mg/ kg/ dia) em associação ao placebo apresentou a menor eficácia em relação à redução da frequência das crises quando comparado aos demais ASM.	O canabidiol de grau farmacêutico foi associado a taxas mais altas de descontinuação do tratamento por qualquer motivo e para efeitos adversos (EAs) em comparação ao placebo.	A
Silvinato, A. <i>et al.</i> 2022.	Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex.	Revisão Sistemática	Acordar a eficácia, segurança e tolerabilidade ao CBD a curto e longo prazo, como um tratamento adjuvante em crianças e adultos com síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut ou TSC inadequadamente controlados.	Uma análise dos estudos demonstrou que o uso do CBD em comparação com o placebo reduz a frequência de crises convulsivas e aumenta no número de pacientes com uma redução maior que 50% na frequência de crises para 20%. Além de um aumento do número de pacientes com ausência de crises em 3%.	A maior parte dos pacientes tiveram pelo menos um efeito adverso (95,8%). Contudo apresenta toxicidade tolerável.	A
Wu, J. <i>et al.</i> 2022.	Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis	Revisão Sistemática	Comparar e avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos anticonvulsivos recentemente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DS.	Primeiramente, o canabidiol apresentou resultado superior ao placebo quanto à redução do número de crises > 50%. Após isso, o canabidiol apresentou resultado superior ao placebo quanto à redução do número de crises em valores próximos à 100% quando avaliadas a longo prazo, embora com intervalo de confiança duvidoso.	O Canabidiol foi associado ao desenvolvimento de efeitos adversos (EAs) em 44,9% dos pacientes analisados, e ao desenvolvimento de efeitos adversos graves em 20,62%.	A
Devinsky, O. <i>et al.</i> 2020.	Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials	Meta-Análise	Avaliar a eficácia do Canabidiol com e sem uso de Clobazam concomitante no tratamento da DS e da Síndrome de Lennox - Gastaut.	A meta-análise favoreceu o CBD versus placebo, independentemente do uso de clobazam concomitante (CLB).	Foram relatados efeitos adversos relacionados à sonolência, erupção cutânea, pneumonia ou agressão, sendo esses efeitos mais comuns em pacientes em uso do CLB concomitante.	A
Miller, I. <i>et al.</i> 2020.	Dose-ranging effect of adjunctive oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive	Ensaio Clínico	Avaliar a eficácia e segurança de formulação farmacêutica de canabidiol, 10-20 mg/kg/d (CBD10 e CBD20, respectivamente), vs placebo para tratamento adjunto de crises	A redução da frequência de base das crises convulsivas foi de 48,7% no CBD10, 45,7% no CBD20 vs 26,9% no grupo placebo. A redução do placebo para o CBD10 foi 29,8% (p=.01) e para o CBD20 25,7% (p=.03).	Os efeitos adversos no ensaio clínico estiveram presentes em 176 dos 198 (88.9%) pacientes no estudo. Desses, 58 de 65 (89,2%) pertenciam ao grupo	A

	Seizure Frequency in Dravet Syndrome		convulsivas em pacientes com síndrome de Dravet.	Os grupos de canabidiol apresentaram, pelo menos 50% de redução da frequência das crises foi 43,9% para o CBD10 (p=.03), 49,3% para CBD20 (p=.007) e 26,2% no grupo placebo.	placebo, 56 de 64 ao grupo CBD10 e 62 de 69 no grupo CBD20.	
Laux, L. <i>et al.</i> 2019.	Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results	Meta-Análise	Avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do canabidiol em crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut resistente ao tratamento ou síndrome de Dravet:	Ao longo das 12 semanas, a adição de CBD reduziu a mediana mensal de convulsões motoras principais em 50% e o total de convulsões em 44%, com reduções consistentes em ambos os tipos de convulsões até 96 semanas. Às 12 semanas, as proporções de pacientes com reduções $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ e 100% nas principais crises motoras foram 53%, 23% e 6%; as proporções com reduções correspondentes no total de convulsões foram 46%, 26% e 5%.	As taxas de resposta para ambos os tipos de crises foram consistentes ao longo de 96 semanas. O CBD teve um perfil de segurança aceitável; Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência (30%) e diarreia (24%).	A
Gunning, B. <i>et al.</i> 2021.	Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials	Meta-Análise	Avaliar na população geral de quatro ensaios clínicos randomizados e controlados de fase 3, a eficácia e o perfil de segurança do canabidiol (CBD) adicional em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e síndrome de Dravet (SD), os quais fazem uso de clobazam.	O tratamento com CBD resultou em uma diminuição na frequência de crises primárias versus placebo na população geral e em pacientes recebendo clobazam. A eficácia anticonvulsivante do CBD também foi apresentada em outros desfechos versus placebo (taxa de resposta $\geq 50\%$, frequência total de crises, número de dias sem crises e pontuações de Impressão Global de Mudança do Sujeito/Cuidador) nas populações gerais e em pacientes recebendo clobazam.	Houve maiores incidências de sonolência e sedação em pacientes em CBD e clobazam.	A
Klotz, K, A., <i>et al.</i> 2021.	Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study	Ensaio clínico	Avaliar a influência da terapia com canabidiol na frequência da atividade epileptiforme e na microestrutura do sono em crianças com epilepsia resistente ao tratamento convencional.	Foi observado que a taxa de atividade epileptiforme em T1 foi significativamente menor do que em T0. Foi encontrada também, uma moderada correlação entre a redução da atividade epileptiforme e a porcentagem de redução das convulsões comparados com os valores basais. O sono de 23 pacientes também foi analisado. A microestrutura do sono era anormal em 56,5%, inicialmente, e melhorou em 86,6% desses casos.	Apenas um paciente foi excluído do estudo por apresentar efeitos colaterais gastrointestinais.	A

Legenda: CBD: Canabidiol; ASMs: Medicamentos anticonvulsivantes; EAs: Efeitos adversos; RR: Risco relativo; TSC: Tuberous sclerosis complex; DS/SD: Síndrome de Dravet; FDA: Food and Drug administration; CLB: Clobazam; LGS: Lennox-Gastaut; AEDs: fármacos antiepilépticos. Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

Utilizando - se de uma amostra composta por 1.121 pacientes obtida pela avaliação de ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos de extensão aberta (OLEs), Wu, S. *et al.*, avaliou a efetividade e a segurança do uso do Canabidiol (CBD), frente aos medicamentos considerados de primeira linha no tratamento da SD, incluindo o Clobazam. A avaliação do uso do CBD em comparação ao grupo placebo foi avaliada quanto à eficácia na redução das crises convulsivas em um percentual $\geq 50\%$ ou próximo à 100%. A partir dessa amostragem, em todos os estudos o CBD apresentou superioridade em relação ao grupo em uso de placebo. Quando avaliado quanto à capacidade de redução $\geq 50\%$ das crises, uma diminuição considerada basal, o CBD apresentou um resultado estatisticamente relevante, a partir de um RR 1,69 com IC 95%. Já na avaliação da capacidade de redução total das crises, obteve um resultado controverso, porém ainda promissor (RR 3,47 IC 95%).

Em adição a esses achados, para a análise dos efeitos adversos (EAs) e da segurança terapêutica, Wu, S. *et al.*, utilizou OLEs para avaliar a resposta dos pacientes ao uso do CBD comparado ao placebo à longo prazo. Com base nos resultados expostos, observou - se que o tratamento com o uso do Canabidiol, em 44,9% dos casos, estava relacionado ao desenvolvimento de EAs, que incluíam sonolência, fadiga e diarreia. Além disso, o CBD apresentou resultados estatisticamente relevantes quanto ao desenvolvimento de EAs graves, quando comparado ao grupo placebo. Observou - se, por fim, que embora os resultados do uso do CBD sejam considerados positivos, ainda são estatisticamente superiores quando analisados em associação ao uso de um fármaco de primeira linha, tal como o Clobazam, permitindo não apenas uma taxa efetiva mais elevada, quanto uma maior tolerabilidade ao tratamento (Wu, S. *et al.*, 2022).

Devinsky, O. et al, 2020 realizou um estudo que analisou 714 pacientes, sendo 318 com síndrome de Dravet em quatro grandes ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, considerando o uso do canabidiol. O canabidiol (CBD) foi eficiente na redução da frequência das crises epiléticas independente ou associada ao Clobazam (CLB). Contudo, observou-se efeito sinérgico entre essas duas drogas. Além disso, foi possível perceber uma maior descontinuação e efeitos adversos no grupo em uso do CLB. Em suma, é possível avaliar a eficácia do CBD na diminuição da frequência das crises epiléticas, de forma independente ou associada ao CLB, quando associado, efeito sinérgico contribui na redução, porém apresentou maiores efeitos adversos.

De forma semelhante, Gunning, B. et al, analisou em 2021, o uso do CBD em conjunto com o CLB em quatro ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, contendo 318 pacientes com DS, desses 64% faziam uso do clobazam. A eficácia do CBD foi demonstrada com a redução da frequência das crises, quando comparadas ao placebo e pacientes recebendo CLB. Além disso, os efeitos adversos e descontinuação foram mais comuns no grupo CLB, tanto de forma isolada quanto concomitante. Dessa maneira, os efeitos redutores da frequência das crises foram superiores nos pacientes em uso do CBD, quando comparados ao placebo e ao CLB.

Ainda com o objetivo de analisar a eficácia dos novos medicamentos aprovados para o manejo da Síndrome de Dravet (SD), Lattanzi, S. et al., em 2023, realizou uma análise a partir da coleta de dados de um total de 680 participantes, que participaram de ensaios clínicos randomizados multicêntricos, observando o comportamento frente à administração dos diferentes fármacos no contexto das crises epiléticas. A partir dessa análise, a efetividade quanto à redução dos eventos epiléticos foi analisada, observando - se que, o uso do Canabidiol (CBD) em grau farmacêutico - com dosagens variando de 5 mg/kg/dia a 20 mg/kg/dia - não apresentou superioridade comprovada estatisticamente, quando em comparação ao grupo placebo.

Um follow - up de 12 semanas, avaliando o total de participantes que deixaram o estudo, bem como o total de pacientes que relataram efeitos adversos (EAs) ou efeitos adversos graves (EAs graves), foi observado o perfil de tolerabilidade da terapêutica com o uso do CBD. A avaliação de EAs se deu através da presença de sintomas relatados clinicamente como quadros

de diarreia, anorexia e sonolência. Nesse contexto foi possível identificar uma alta taxa de EAs e também uma alta desistência por todas as causas, em comparação aos fármacos analisados (RR 3,49 com IC 95%), fenômeno relacionado ao EA grave mais comum relacionado ao uso do CBD, foi a elevação significativa nos valores de transaminases. Quanto à análise da efetividade global, que analisou o comportamento do uso do Canabidiol e dos demais medicamentos presentes no estudo, quanto à melhora - em qualquer grau - em relação à linha de base, foi possível observar uma resposta eficaz do CBD. Os resultados demonstraram uma efetividade do seu uso, em relação à administração do placebo (Lattanzi, S. *et al.*, em 2023).

Diante disso, Klotz, K. A. *et al.*, analisou 35 crianças com epilepsia resistente ao tratamento em ensaio clínico de novembro de 2019 a janeiro de 2021. Para avaliação das crises epiléticas e atividade epileptiforme, foram realizados eletroencefalogramas, que demonstraram redução significativa ao final do estudo ($p < 0.0001$). Além disso, foi evidenciada correlação entre redução da atividade epileptiforme e das convulsões, em relação aos valores basais. A análise da microestrutura do sono demonstrou melhora em 86,6% dos casos, assim como 24 dos pacientes obtiveram uma redução de $>50\%$ das crises convulsivas.

Uma revisão realizada por Aderinto, N. *et al.*, em 2024, ofereceu uma análise aprofundada da evidência existente sobre a eficácia e segurança do CBD em crianças diagnosticadas com Síndrome de Dravet. Quanto à segurança, de forma geral, os estudos demonstram alguns efeitos adversos, porém, esses, foram relatados como de leves a moderados. Portanto, o perfil de segurança foi aceitável, com efeitos adversos geralmente administráveis. Em termos de eficácia, uma observação que é realizada é a ausência de distinções significativas entre grupos com diferentes dosagens, sendo esses de 5, 10 e 20 mg/kg/dia comparando-os ao placebo. Sendo assim, todos os grupos demonstraram uma melhora considerável na redução da frequência das crises convulsivas quando comparado ao placebo. A partir de seus achados, é notável que o CBD demonstra reduções substanciais na frequência das crises, sendo a consistência de sua eficácia observada através de diferentes subgrupos de pacientes nos diversos estudos analisados.

Tal como Aderinto, N. *et al.*, em 2024, no ano de 2022, Silvinato, A. *et al.*, realizou uma revisão sistemática, com o objetivo de avaliar o Canabidiol, quanto a sua eficácia, segurança e tolerabilidade a curto e longo prazo. Na revisão, foi feita a análise dos ensaios clínicos, sendo possível entender que o uso do CBD quando comparado com o placebo em pacientes com crises convulsivas refratárias ao tratamento medicamentoso, reduzindo frequência das convulsões em 33%, além de aumentar o número de pacientes com uma redução em mais de 50% da frequência das crises em 20% e finalmente, aumentando o número de pacientes com a ausência de crises em 3%. Quanto à segurança, 97% dos pacientes com síndrome de Dravet apresentaram pelo menos um efeito adverso devido ao tratamento, contudo desses, 42% tiveram algum efeito adverso severo. Apenas 9,4% dos pacientes descontinuaram o tratamento, sendo as razões mais comuns para isso foram crises convulsivas e aumento de enzimas hepáticas. Com isso, de forma geral o estudo suporta o uso do CBD no tratamento desses pacientes com crises resistentes ao medicamento comum, em razão dos resultados demonstrando benefícios satisfatórios na redução de crises convulsivas e também ter apresentado toxicidade tolerável.

Em contrapartida, no ano de 2020, Ian Miller e colaboradores conduziram um ensaio clínico, com o intuito de avaliar a eficácia e segurança de formulação farmacêutica de canabidiol, 10 ou 20 mg/kg/dia, vs placebo para tratamento adjunto de crises convulsivas em pacientes com síndrome de Dravet. A associação do cannabidiol como tratamento adjuvante demonstrou reduções clinicamente relevantes das crises convulsivas, apresentando resultados clinicamente semelhantes para doses de 10 e 20 mg/kg/dia. Diferente da eficácia semelhante entre os grupos CBD10 e CBD20, o perfil de segurança e tolerabilidade da dose de 10 mg/kg/dia foi melhor. Dessa maneira, se sugere um melhor perfil risco-benefício na dose mais baixa.

Por fim, em 2019, Linda C. Laux e colaboradores realizaram um programa de acesso expandido (EAP), condensando informações recolhidas por 25 centros de tratamento de epilepsia, a fim de avaliar a segurança e a eficácia do uso a longo prazo (cerca de 96 semanas) do canabidiol (CBD), respeitando a dose máxima de 25-50mg/kg/dia, para tratamento da síndrome de

Dravet. Ao fim do tempo proposto, foram observadas reduções significativas na frequência das crises convulsivas, com algumas reduções promissoras de >50% e >75% em uma quantidade considerável dos pacientes analisados. Ao longo do estudo, a dosagem do CBD utilizada pelos pacientes variou, e mais da metade dos pacientes reduziu a dose em algum momento, porém a dose média utilizada permaneceu em estabilidade ao fim do estudo (25 mg/kg/dia). Ademais, foi evidenciado também no estudo que, dos pacientes que faziam uso do clobazam concomitante ao CBD, na dose média de 29.1 mg, 46% haviam reduzido a dose ao fim do estudo, sugerindo que o uso do CBD pode influenciar e até diminuir o uso do clobazam no tratamento da síndrome de Dravet.

5. Conclusão

A presente revisão evidencia que apesar de a Síndrome de Dravet ser uma patologia que tem como principal característica a refratariedade clínica, existem tratamentos promissores.

Diante do exposto, após a realização da pesquisa foi possível perceber que os dois medicamentos, Canabidiol e Clobazam, são eficazes no tratamento dos pacientes portadores da síndrome. Dessa forma observa-se que a terapia precoce é essencial, uma vez que a patologia é um distúrbio neurológico grave, comumente identificado nos primeiros anos de vida, podendo impactar no desenvolvimento do paciente.

Desse modo, nota-se que em todos os estudos aplicados nesta revisão o uso dos medicamentos reduziram significativamente as crises dos pacientes.

Por fim, percebe-se a necessidade de novas pesquisas, a fim de avaliar a repercussão a longo prazo dos medicamentos utilizados.

Referências

- Aderinto, N., Olatunji, G., Kokori, E., Ajayi, Y. I., Akinmoju, O., Ayedun, A. S., Ayoola, O. I., & Aderinto, N. O. (2024). The efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in pediatric patients with Dravet Syndrome: A narrative review of clinical trials. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 182.
- Brunklaus, A., & Zuberi, S. M. (2014). Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*, 55(7), 979–984.
- Chen S, Li M, Huang M. *Vagus nerve stimulation for the therapy of Dravet syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Front Neurol*. 2024;15:1402989.
- 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., Li, W., Wang, F., & Sun, T. (2021). SCN1A mutation-beyond Dravet syndrome: A systematic review and narrative synthesis. *Frontiers in Neurology*, 12, 743726.
- Gunning, B., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Chin, R. F. M., Bhatthal, 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.
- Klotz, K. A., Grob, D., Schönberger, J., Nakamura, L., Metternich, B., Schulze-Bonhage, A., & Jacobs, J. (2021). Effect of cannabidiol on interictal epileptiform activity and sleep architecture in children with intractable epilepsy: A prospective open-label study. *CNS Drugs*, 35(11), 1207–1215.
- 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(3), 265–281.
- Lattanzi, S., Trinka, E., Russo, E., Del Giovane, C., Matricardi, S., Meletti, S., Striano, P., Damavandi, P. T., Silvestrini, M., & Brigo, F. (2023). Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs*, 83(15), 1409–1424.
- Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y., Segal, E., Seltzer, L., Szaflarski, J. P., Thiele, E. A., Weinstock, A., & CBD EAP Study Group. (2019). Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research*, 154, 13–20.

Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E., Knappertz, V., & GWPCARE2 Study Group. (2020). Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 77(5), 613–621.

Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1), 83–89.

Scheffer, I. E., Halford, J. J., Miller, I., Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R., Shiloh-Malawsky, Y., et al. (2021). Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*, 62, 2505–2517.

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 (1992)*, 68(10), 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.

Wallace, A., Wirrell, E., & Kenney-Jung, D. L. (2016). Pharmacotherapy for Dravet syndrome. *Pediatric Drugs*, 18, 197–208.

Wirrell, E. C., Hood, V., Knupp, K. G., Meskis, M. A., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Wilmschurst, J., & 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.

Yu, F. H., Mantegazza, M., Westenbroek, R. E., Robbins, C. A., Kalume, F., Burton, K. A., Spain, W. J., McKnight, G. S., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature neuroscience*, 9(9), 1142–1149.