

Atividade terapêutica do canabidiol no tratamento da síndrome de Dravet

Therapeutic activity of cannabidiol in the treatment of Dravet syndrome

Actividad terapéutica del cannabidiol en el tratamiento del síndrome de Dravet

Recebido: 09/05/2023 | Revisado: 23/05/2023 | Aceitado: 25/05/2023 | Publicado: 30/05/2023

Kamilla Fernanda Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3378-1562>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: kamillafernanda05@hotmail.com

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: tiberio.vasconcelos@professores.unifavip.edu.br

Resumo

A síndrome de Dravet (SD) é uma doença geneticamente rara, também conhecida como epilepsia mioclônica grave da infância associada a comorbidades motoras e comportamentais como hiperatividade, distúrbio do sono, déficits na interação social e morte súbita. Há uma necessidade de abordagens terapêuticas que controlem a síndrome de Dravet, pois os medicamentos antiepilépticos convencionais disponíveis têm baixa eficácia. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo descrever o potencial terapêutico do canabidiol para tratar síndrome de Dravet. O canabidiol é uma substância derivada da planta cannabis sativa que atua no sistema nervoso central e vem ganhando espaço na medicina para tratar diferentes doenças como, distúrbios no controle muscular, tiques, dor neuropática, esclerose tuberosa, encefalopatia epiléptica entre outras patologias. Conforme os estudos citados neste trabalho, o canabidiol para tratar a síndrome de Dravet tem demonstrado efetividade a partir de doses de 20mg/kg/dia e o CBD apresentou eficácia ao ser usado a longo prazo. Além da diminuição das convulsões, comorbidades associadas a patologia também foram reduzidas após a administração do canabidiol. Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa, as bases de dados utilizadas foram PubMed e ScienceDirect. Foram incluídos 5 artigos do PubMed e 1 artigo do ScienceDirect na amostra final. Utilizou-se os descritores: Epilepsies Myoclonic e Cannabidiol em português, inglês e espanhol que foram combinados com o operador booleano “AND”. Conclui-se que o canabidiol administrado com as dosagens adequadas possui efetividade para tratar epilepsia grave da infância, incluindo convulsões e comorbidades associadas a patologia em diferentes faixas etárias.

Palavras-chave: Síndrome de Dravet; Canabidiol; Efetividade; Tratamento.

Abstract

The Dravet syndrome (DS) is a genetically rare disease, also known as severe myoclonic epilepsy of childhood, associated with motor and behavioral comorbidities such as hyperactivity, sleep disturbance, deficits in social interaction and sudden death. There is a need for therapeutic approaches that control Dravet syndrome, as available conventional antiepileptic drugs have low efficacy. Therefore, the present work aimed to describe the therapeutic potential of cannabidiol to treat Dravet syndrome. Cannabidiol is a substance derived from the plant cannabis sativa that acts on the central nervous system and has been gaining ground in medicine to treat different diseases such as disorders in muscle control, tics, neuropathic pain, tuberous sclerosis, epileptic encephalopathy, among other pathologies. According to the studies cited in this work, cannabidiol to treat Dravet syndrome has demonstrated effectiveness from doses of 20mg/kg/day and CBD has shown efficacy when used in the long term. In addition to the decrease in seizures, comorbidities associated with the pathology were also reduced after cannabidiol administration. This work is an integrative review, the databases used were PubMed and ScienceDirect. 5 PubMed articles and 1 ScienceDirect article were included in the final sample. The descriptors were used: Epilepsies Myoclonic and Cannabidiol in Portuguese, English and Spanish that were combined with the Boolean operator “AND”. It is concluded that cannabidiol administered with appropriate dosages is effective to treat severe childhood epilepsy, including seizures and comorbidities associated with pathology in different age groups.

Keywords: Dravet Syndrome; Cannabidiol; Effectiveness; Treatment.

Resumen

El síndrome de Dravet (SD) es una enfermedad genéticamente rara, también conocida como epilepsia mioclónica severa de la infancia, asociada a comorbilidades motoras y conductuales como hiperactividad, alteración del sueño, déficit en la interacción social y muerte súbita. Existe la necesidad de enfoques terapéuticos que controren el síndrome de Dravet, ya que los fármacos antiepilépticos convencionales disponibles tienen poca eficacia. Por lo tanto, el

presente trabalho teve como objetivo descrever o potencial terapêutico do cannabidiol para tratar o síndrome de Dravet. O cannabidiol é uma substância derivada da planta *cannabis sativa* que atua sobre o sistema nervoso central e tem ganhado terreno na medicina para tratar diferentes doenças como distúrbios do controle muscular, tiques, dor neuropática, esclerose tuberosa, epilepsia epilética, entre outras patologias. Segundo os estudos citados neste trabalho, o cannabidiol para tratar o síndrome de Dravet demonstrou eficácia a partir de doses de 20 mg/kg/dia e o CBD demonstrou eficácia quando utilizado a longo prazo. Além disso, a diminuição das convulsões, as comorbidades associadas à patologia também se reduziram após a administração de cannabidiol. Este trabalho é uma revisão integradora, as bases de dados utilizadas foram PubMed e ScienceDirect. Na amostra final foram incluídos 5 artigos de PubMed e 1 de ScienceDirect. Foram utilizados os descritores: Epilepsias Mioclônicas e Cannabidiol em português, inglês e espanhol que foram combinados com o operador booleano "AND". Conclui-se que o cannabidiol administrado nas doses adequadas é eficaz para tratar a epilepsia infantil grave, incluindo as convulsões e as comorbidades associadas à patologia em diferentes grupos de idade.

Palavras chave: Síndrome de Dravet; Cannabidiol; Eficácia; Tratamento.

1. Introdução

A síndrome de Dravet (SD) é uma epilepsia rara caracterizada por múltiplos tipos de crises convulsivas prolongadas, dificuldade de aprendizagem, alterações na linguagem, distúrbios da coordenação motora, qualidade do sono alterada e distúrbio do ritmo circadiano (Huang et al., 2021; Lai, et al., 2020; Lagae et al., 2019), onde mais de 70% dos portadores apresentam mutação do gene da subunidade alfa 1 do canal de sódio (SCN1A) (Shmueli et al., 2020). Adicionalmente, os portadores podem apresentar elevado risco de mortalidade precoce, cerca de 17% até os 20 anos, as principais causas da morte são: a morte súbita inesperada em epilepsia e o estado de mau epilético (Scheffer et al., 2021).

Grande parte dos pacientes são diagnosticados no primeiro ano de vida, ao apresentarem diferentes tipos de convulsões como: tônicas, clônicas, atônicas e tônico-clônicas, e as crises não convulsivas são definidas como: mioclônicas, parciais ou ausências (Madan et al., 2021). Em todos os estágios, as crises são refratárias ao tratamento medicamentoso e as drogas antiepiléticas geralmente são ineficazes (Lagae et al., 2018). As comorbidades associadas e a frequência das crises comprometem a qualidade de vida do portador da síndrome e dos cuidadores (Gil-Nagel et al., 2023).

Assim, os anticonvulsivantes de primeira linha no seu tratamento são o clobazam e o ácido valproico, caso o controle não seja ideal, a terapia de segunda linha inclui estiripentol, topiramato ou dieta cetogênica, a terceira linha abrange o clonazepam, levetiracetam e zonisamida. Porém, as drogas antiepiléticas não possuem respostas terapêuticas satisfatórias para controlar adequadamente as crises epiléticas e podem resultar em uma série de eventos adversos e psiquiátricos (Devinsky et al., 2019).

Como uma opção ao tratamento convencional, o cannabidiol, um derivado da *cannabis*, com ação não psicotrópica vem tornando-se uma opção. O CBD possui baixa afinidade terapêutica pelos receptores canabinóides endógenos e seus mecanismos de ação anticonvulsivante, englobam um efeito anti-inflamatório no sistema nervoso, antagonismo nos receptores canabinóides, modulação dos canais neuronais e aumento da ação da anandamida, auxiliando no tratamento dos distúrbios do controle muscular, tiques, dor neuropática e entre outros, mas o efeito do CBD nas convulsões são os mais investigados (Wheless et al., 2019).

Atualmente, uma forma altamente purificada de uso oral de cannabidiol foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e demonstrou utilidade e segurança aceitável para tratar convulsões associadas à síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e complexo de esclerose tuberosa em crianças a partir de um ano (Davis et al., 2021). Desta forma, este trabalho tem o objetivo de revisar a literatura sobre a utilização eficaz do cannabidiol como uma opção terapêutica para tratar a síndrome de Dravet

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão de literatura integrativa baseada nos fundamentos metodológicos apresentados por Souza et al. (2010), que tem por finalidade realizar uma análise bibliográfica de fontes secundárias de trabalhos científicos empíricos e clínicos, realizando um levantamento científico de autores diferentes sobre um mesmo assunto que respondam à pergunta da pesquisa, expondo os resultados obtidos.

A pergunta norteadora para essa pesquisa foi: Qual a eficácia do canabidiol no tratamento da síndrome de Dravet? A pesquisa foi realizada nas bases de dados do PubMed e ScienceDirect. Foram utilizados os descritores em ciências da saúde (DeCS): Epilepsies Myoclonic; Cannabidiol. Para associar os descritores, foi utilizado o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados desde o ano de 2013 até 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol que relatassem a efetividade do canabidiol para tratar a síndrome de Dravet. Além disso, a busca foi realizada a partir dos descritores, que possuíssem texto completo e que versasse sobre atividade clínica. Foram excluídos os artigos que não se enquadrarem na temática, artigos de revisão, monografias, dissertações e teses e capítulos de livros.

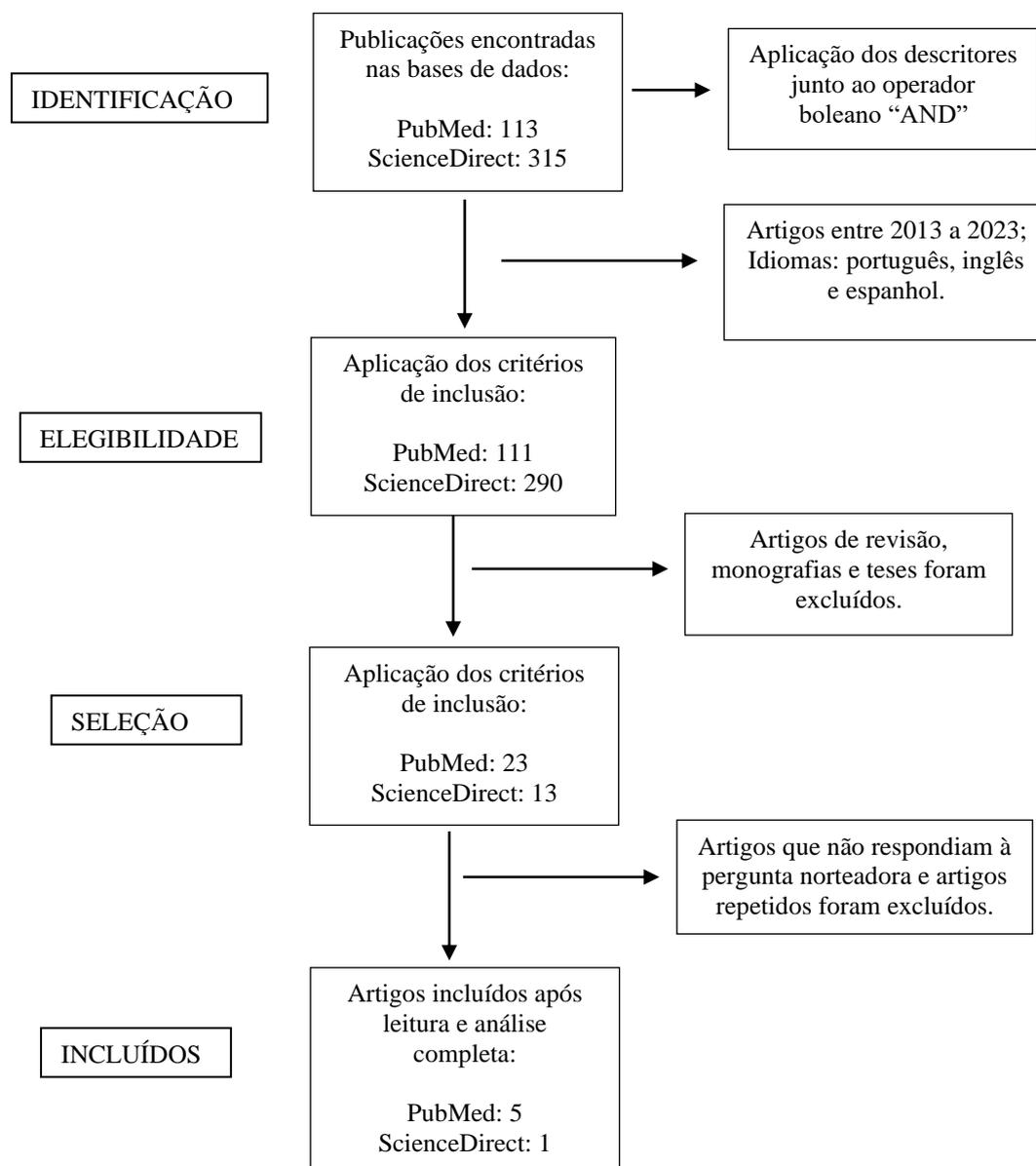
Com base nos artigos selecionados, foi realizada uma análise detalhada quanto ao conjunto de informações que abordaram a temática determinada, realizando discussões sobre a eficácia do canabidiol no tratamento da síndrome de Dravet. Para análise dos artigos selecionados, serão utilizados um fluxograma e a interpretação dos resultados serão expostos na forma de quadro.

O tipo de análise realizada nos materiais coletados foi do tipo análise de conteúdo descritos por descrição de Bardin (1977), no qual a metodologia consiste em uma observação qualitativa acerca das informações obtidas, na intenção de um maior entendimento visando a formulação de hipóteses explicativas acerca do conteúdo estudado.

3. Resultados e Discussão

Após o cruzamento dos descritores nas bases de dados, foram encontrados 428 artigos, sendo 113 na PubMed e 315 no ScienceDirect. Ao aplicar o periódico de publicação desde 2013 até 2023, os idiomas em português, inglês e espanhol e o texto completo, os resultados foram reduzidos para 111 no PubMed e 290 no ScienceDirect. Depois da leitura dos títulos e resumos, exclusão de monografias, teses e artigos de revisão, a seleção dos artigos diminuiu para 23 no PubMed e 13 no ScienceDirect. Contudo, após a leitura completa, análise apreciativa, exclusão dos artigos repetidos e artigos que não respondiam à pergunta norteadora, 5 artigos do PubMed e 1 do ScienceDirect compuseram a amostra final. A busca foi organizada no fluxograma a seguir (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria.

A seleção da amostra foi composta por seis artigos. Referente ao idioma das publicações, os periódicos foram encontrados em inglês. No que se refere a metodologia de estudos, foram feitos estudos clínicos (Devinsky et al, 2017; Devinsky et al., 2018), estudo IN VIVO em camundongos (Patra et al., 2020), estudo IN VITRO (Sun & Dolmetsch, 2018) e estudos de coorte (Laux et al., 2019; Caraballo et al. 2022). O quadro a seguir (quadro 1), mostra os demais dados retirados dos artigos que constituíram a amostra final.

Com os resultados alcançados nesta pesquisa, notou-se que a efetividade do canabidiol para controlar as crises convulsivas e comorbidades dos pacientes comprometidos com a síndrome de Dravet obtiveram ótimos resultados, determinados estudos apresentaram, em comum eventos adversos devido á administração do canabidiol e pacientes que ficaram livres das convulsões. Alguns testes trouxeram a relação do complementar do canabidiol com outras drogas antiepilépticas.

Devinsky et al. (2017) designaram 120 pacientes com SD que já haviam experimentado drogas antiepilépticas (clobazam, valproatos, estiripentol, levetiracetam e topiramato) para tratar a encefalopatia epiléptica e as crises convulsivas não cessaram. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo que recebeu o canabidiol e o grupo que recebeu o placebo. A diminuição na frequência das convulsões em 50% ou mais durante o período de tratamento aconteceu em 43% dos pacientes no grupo canabidiol e em 27% dos pacientes no grupo placebo. Durante o tratamento, três pacientes foram libertos das crises convulsivas e nenhum do grupo placebo. Eventos adversos como diarreia, vômito, fadiga, sonolência e outros foram relatados em ambos os grupos, porém, esses efeitos podem estar relacionados a interação do canabidiol com as drogas antiepilépticas e foram resolvidos ao decorrer do tratamento. Contudo, o estudo mostrou resultados positivos na redução das crises convulsivas, mas são necessários dados que determinem a eficácia e segurança a longo prazo do CBD para tratar a síndrome de Dravet.

Quadro 1 - Classificação dos artigos selecionados para a pesquisa.

ID	TÍTULO	METODOLOGIA	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
1	Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet.	Estudo clínico.	Relatar a redução da frequência das crises convulsivas resistentes as drogas antiepilépticas no tratamento da síndrome de Dravet.	120 pacientes entre 2 a 18 anos de idade com síndrome de Dravet foram randomizados, os medicamentos antiepilépticos foram considerados ineficazes para o controle adequado das convulsões. Os pacientes elegíveis receberam o canabidiol ou placebo numa proporção de 1:1, a solução do canabidiol comportava 100mg/mL de canabidiol e o placebo continha a mesma quantidade de solução, porém, sem o canabidiol. Apesar dos eventos adversos, o estudo relatou que o canabidiol diminuiu a frequência das convulsões nos pacientes com SD em um período de 14 semanas. 3 pacientes do grupo canabidiol ficaram livres das convulsões e nenhum paciente do grupo placebo.	Devinsky et al, 2017
2	Canabidiol melhora sobrevida e comorbidades comportamentais da síndrome de Dravet em camundongos.	Estudo IN VIVO em camundongos.	Demonstrar que a administração do CBD preveniu a morte prematura em modelos de camundongos e melhorou comorbidades associadas a síndrome de Dravet.	Utilizou-se dois modelos de camundongos com SD. No primeiro grupo de estudo, os animais foram divididos em quatro grupos aleatórios e o CBD foi administrado por via subcutânea duas vezes ao dia, em seguida, foi avaliado o bem-estar e sobrevida neonatal dos camundongos, a verificação de bem-estar foi feita duas vezes ao dia até o final do estudo. No segundo grupo, os animais ficaram em grupos durante todo o estudo, exceto por 3 dias, e a mesma quantidade de CBD que foi administrada no primeiro grupo, foi administrada no segundo grupo. Ao final da pesquisa, os resultados foram satisfatórios em ambos os grupos, aprovando que o CBD foi eficaz para reduzir a morte prematura e tratar comorbidades dos animais com SD.	Patra et al., 2020
3	Ensaio randomizado de segurança de variação de dose do canabidiol na síndrome de Dravet.	Estudo clínico.	Analisar a segurança em diferentes doses de canabidiol em crianças com síndrome de Dravet e os dados preliminares farmacocinéticos	34 crianças com SD de 4 a 10 anos foram selecionadas numa proporção de 4:1 para receber uma solução por via oral de 1 a 3 doses diferentes de CBD (5, 10 e 20mg/kg/dia) 2 vezes ao dia, numa linha base de 4 semanas. Amostras de sangue foram colhidas no primeiro e último dia do tratamento para o controle farmacocinético e medição do CBD, seus metabólitos (6-OH-CBD, 7-OH-CBD e 7-COOH-CBD) e drogas antiepilépticas. A exibição de CBD foi proporcional a dose. Houve um aumento de N-CLB, porém o CBD não acometeu os níveis concomitantes de drogas antiepilépticas. Ocorreu eventos adversos, mas o estudo fornece evidências de segurança do CBD para crianças com SD e dados mais esclarecidos sobre a farmacocinética da substância. As crianças apresentaram menos de 4 crises convulsivas.	Devinsky et al., 2018
4	Investigando o mecanismo terapêutico do canabidiol em uma célula-tronco pluripotente induzida por humanos (iPSC) em modelo da síndrome de Dravet.	Estudo IN VITRO.	Analisar o mecanismo antiepiléptico do canabidiol a nível celular e como o CBD age na excitabilidade neuronal na síndrome de Dravet.	Este estudo foi desenvolvido com neurônios corticais de ratos entre 13 a 14 dias de vida cultivados em placas revestidas com poli-DLisina. Os neurônios de ratos foram carregados em um corante fluorescente e utilizou-se um sistema de triagem FLIPR para visualizá-los. Notou-se que o CBD em altas concentrações (15µM) possui efeitos tóxicos. Também foi realizado os efeitos do CBD em neurônios derivados de iPSC de pacientes com SD, o teste foi feito com CBD a 50nM e a substância provocou um equilíbrio da excitação/inibição na excitabilidade neuronal da síndrome de Dravet.	Sun & Dolmetsch (2018)
5	Uso prolongado de cannabis medicinal enriquecida com canabidiol em uma coorte prospectiva de crianças com encefalopatia epilética e de desenvolvimento resistente a medicamentos	Estudo de coorte.	Expor a segurança, eficácia e tolerabilidade do uso a longo prazo da cannabis medicinal enriquecida com canabidiol em pacientes com diferentes tipos de encefalopatias epiléticas e de desenvolvimento.	59 pacientes de 2 a 16 anos com diferentes encefalopatias epiléticas, entre elas, a síndrome de Dravet foram incluídas no estudo para avaliar a efetividade, tolerabilidade e segurança do óleo de cannabis medicinal enriquecida de CBD como tratamento complementar a medicamentos anticonvulsivantes. Todos os pacientes receberam um extrato vegetal de cannabis com proporção de CBD:delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) de 25:1 diluída em óleo de triglicérides. A dose inicial foi de 2mg/kg/dia administrada duas vezes ao dia em pacientes com peso menor ou igual a 45kg e 5mg/kg/dia em pacientes com	Caraballo et al. (2022)

				peso maior que 45kg. A dose máxima foi de 25mg/kg/dia. Após um acompanhamento de longo prazo de tratamento com duração mediana de 20 meses, os pacientes apresentaram melhora na qualidade de vida e diminuição na frequência das crises convulsivas, além disso, nenhuma tolerância foi observada. Os eventos adversos em sua maioria foram leves ou moderados, alguns foram transitórios e os outros diminuíram ao ajustar a dose do CBD.	
6	Segurança e eficácia a longo prazo do canabidiol em crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut síndrome de Dravet resistente ao tratamento: resultados do programa de acesso expandido.	Estudo de coorte.	Avaliar a eficácia do canabidiol a longo prazo em pacientes portadores da síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut.	58 pacientes tinham síndrome de Dravet, 94 tinham síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) e 455 pacientes tinham outros tipos de epilepsias. Todos eles tomavam uma média de 3 medicamentos antiepiléticos (AEDs) e as doses eram estáveis. No início, os cuidadores eram responsáveis pela observação da manifestação de todos os tipos de convulsões contáveis durante um período inicial de 4 semanas, após esse período, os pacientes receberam CBD altamente purificado (100mg/mL) em doses crescentes de 2 a 10 mg/kg/d ou dose máxima de 25 a 50mg/kg/d. Entre 12 e 96 semanas, a dose variou de 21 a 25 mg/kg/d. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência e diarreia. Após 12 semanas de terapia complementar com CBD, houve 50% de redução nos sintomas motores e 44% nas convulsões totais, exibindo um perfil de segurança aceitável do CBD a longo prazo.	Laux et al., 2019

Fonte: Autoria própria.

No estudo realizado por Devinsky et al. (2018), apresentou uma comparação entre o CBD e o placebo adicionados a drogas antiepilépticas (sendo em sua maioria o clobazam e o valprovato) no qual foram coletadas amostras sanguíneas para o controle farmacocinético e medição do CBD, seus metabólitos e drogas antiepilépticas. Sendo assim, a pesquisa mostrou que embora o CBD tenha apresentado efeitos adversos (sonolência, diminuição do apetite, ataxia e vômito), o canabidiol é tolerável em todas as doses testadas (5, 10 e 20mg/kg/d). Foi excluída a necessidade de modificações concomitantes na dose de medicamentos antiepilépticos e as crianças apresentaram menos 4 crises convulsivas utilizando o CBD junto aos antiepilépticos.

Anderson et al. (2019), mostra em seu estudo que interações farmacocinéticas de CBD e clobazam foram examinadas em camundongos selvagens e observou-se que a coadministração de CBD e clobazam favoreceu atividade anticonvulsivante maior do que cada uma das drogas administradas isoladamente. A interação farmacocinética foi observada quando os níveis plasmáticos de clobazam foram elevados com a coadministração de CBD, isso sugere que o tratamento combinado de clobazam (1mg/kg) e CBD (100mg/kg) foi mais eficaz do que o tratamento isolado.

Laux et al. (2019), apresentou dados que mostram o CBD como uma terapia complementar eficaz a longo prazo em pacientes com SD e LGS. O CBD diminuiu efetivamente mais de 50% da frequência das convulsões após 12 semanas de uso e as reduções permaneceram estáveis durante 2 anos sem precisar aumentar a dosagem do CBD, dessa forma, o canabidiol pode ser útil a longo tempo para tratar pacientes com síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut.

Além disso, Caraballo et al. (2022), comprovou que o uso prolongado de cannabis medicinal enriquecida com CBD como tratamento complementar a medicamentos anticonvulsivantes demonstrou bons resultados na redução de crises convulsivas e melhora nos aspectos da vida diária dos pacientes. Dos 59 pacientes que apresentavam encefalopatias epiléticas incluindo a SD, 86% responderam ao tratamento com redução das crises. O tratamento também teve impacto positivo na melhora da qualidade de vida em relação a: contato visual (8%), coordenação motora (71%), melhora no comportamento (34%), comunicação verbal (39%), regulação do sono (64%), diminuição na duração das crises (68%). Os eventos adversos mais comuns foram sonolência que foi revertida ao ajustar a dose do clobazam. Os outros efeitos adversos (perda de apetite, vômitos, irritabilidade, diarreia, náusea, insônia, febre) foram transitórios ou minimizados ao ajustar a dose do CBD.

Madan et al. (2021), examinou o momento preciso dos efeitos do tratamento do CBD versus placebo em pacientes com SD. 194 pacientes receberam 10mg/kg/dia de canabidiol ou 20mg/mg/dia administrados 2 vezes ao dia, iniciando com 2,5mg/kg/dia e atingindo 10mg/kg/dia 7º dia e 20mg/kg/dia no 11º dia do período de titulação, 124 receberam apenas o excipiente. A idade média dos pacientes era de 9,5 anos, os mesmos estavam tomando em torno de três medicamentos antiepilépticos. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia. Devido os efeitos do tratamento do CBD versus o placebo, a redução na frequência das convulsões e eventos adversos ocorreram na segunda semana de tratamento e foi mantido durante todo o período de tratamento de 14 semanas. O início precoce da atividade anticonvulsionante é importante, pois um começo mais rápido pode diminuir a carga acumulativa de convulsões.

De acordo com o estudo de D'Onofrio et al. (2020), a titulação mais lenta da dose do CBD possibilitou melhor tolerância e eficácia para tratar epilepsias. Pacientes com SD (38,4%), síndrome de Lennox-Gastaut (49,6%), esclerose tuberosa (5,4%) e outros tipos de epilepsias (8%) receberam CBD duas vezes ao dia por via oral, iniciou-se com 2,5mg/kg/dia até atingir uma dose alvo de 10mg/kg/dia em 1 mês, a dose foi aumentada gradativamente do primeiro ao sexto mês, a dose máxima era 20mg/kg/dia. No primeiro mês, um paciente com SD estava livre das convulsões e no sexto mês, 37,8% dos pacientes tiveram uma diminuição das crises convulsivas. Contudo, além deste estudo fornecer resultados que auxiliam a prescrição médica do canabidiol, a titulação lenta do CBD mostrou um perfil positivo de eficácia contra crises convulsivas.

Porém, as convulsões não são a única preocupação da SD. Comorbidades como déficits motores, marcha anormal, depressão, ansiedade, interação social, deficiência cognitiva, comprometem o bem-estar dos acometidos pela doença. Assim,

Patra et al. (2020) ao realizar um experimento com camundongos, nas comorbidades citadas acima foram controláveis com a administração do canabidiol. O CBD não apresentou nenhum efeito adverso na função motora, nenhuma anormalidade na marcha e melhorou os comportamentos da interação social, depressão e ansiedade.

De acordo com Sun e Dolmetsch (2018), o estudo de modelos genéticos em camundongos avançou o entendimento da fisiopatologia da SD. Neste estudo, o CBD demonstra ação importante na excitabilidade neuronal. O canabidiol a 50 nM foi testado em interneurônios inibitórios de uma célula-tronco pluripotente induzida por humanos e notou-se que o CBD aumentou a excitabilidade dos neurônios inibitórios e diminuiu a excitabilidade dos neurônios excitatórios, como consequência, os efeitos opostos em ambos neurônios provocou uma restauração da estabilidade excitação/inibição comprometida na síndrome de Dravet sem modificar a amplitude das correntes de sódio nas células, demonstrando o mecanismo terapêutico do canabidiol na doença.

4. Conclusão

Por meio desta revisão, foi possível analisar evidências científicas de que o CBD trouxe vários benefícios para os portadores da síndrome de Dravet, como a diminuição das crises convulsivas, a melhora das comorbidades comportamentais e motoras e o fato de que alguns pacientes conseguiram ficar livres das convulsões enquanto realizaram a utilização da substância.

Vale ressaltar que o canabidiol obteve resultados satisfatórios em relação à sua administração a longo prazo e que o CBD pode ser adicionado ao tratamento com outras drogas antiepilépticas, facilitando o manejo dos casos.

Apesar das evidências científicas encontradas, é importante destacar a necessidade de novos estudos por meio dos métodos *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro* que abordem a aplicação do CBD em outras formas de epilepsia, incluindo a encefalopatia epiléptica, a fim de promover efetividade, segurança e informações mais detalhadas acerca da atividade terapêutica do canabidiol.

Referências

- Anderson, L. L., Absalom, N. L., Abelev, S. V., Low, I. K., Doohan, P. T., Martin, L. J., & Arnold, J. C. (2019). Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia*, *60*(11), 2224-2234.
- Bardin L. (1977). *Análise de conteúdo*. Lisboa: Edições, 70.
- Caraballo, R., Reyes, G., Demirdjian, G., Huaman, M., & Gutierrez, R. (2022). Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure*, *95*, 56-63.
- Davis, B. H., Beasley, T. M., Amaral, M., Szaflarski, J. P., Gaston, T., Perry Grayson, L., & UAB CBD Study Group (includes all the investigators involved in the UAB EAP CBD program). (2021). Pharmacogenetic predictors of cannabidiol response and tolerability in treatment-resistant epilepsy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *110*(5), 1368-1380.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., & Wright, S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, *376*(21), 2011-2020.
- Devinsky, O., Nabbout, R., Miller, I., Laux, L., Zolnowska, M., Wright, S., & Roberts, C. (2019). Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*, *60*(2), 294-302.
- Devinsky, O., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wong, M. H., Appleton, R., Harden, C. L., & GWPCARE1 Part A Study Group. (2018). Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, *90*(14), e1204-e1211.
- D'Onofrio, G., Kuchenbuch, M., Camus, H. L., Desnous, B., Staath, V., Napuri, S., & Nabbout, R. (2020). Slow titration of cannabidiol add-on in drug-resistant epilepsies can improve safety with maintained efficacy in an open-label study. *Frontiers in Neurology*, 829.
- Gil-Nagel, A., Sánchez-Carpintero, R., & Villanueva, V. (2023). Patient profile, management, and quality of life associated with Dravet syndrome: a cross-sectional, multicentre study of 80 patients in Spain. *Scientific Reports*, *13*(1), 3355.
- Huang, C. H., Hung, P. L., Fan, P. C., Lin, K. L., Hsu, T. R., Chou, I. J., & Lee, W. T. (2021). Clinical spectrum and the comorbidities of Dravet syndrome in Taiwan and the possible molecular mechanisms. *Scientific reports*, *11*(1), 20242.

- Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., & Battersby, A. (2018). Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *60*(1), 63-72.
- Lagae, L., Sullivan, J., Knupp, K., Laux, L., Polster, T., Nikanorova, M., & Ceulemans, B. (2019). Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *394*(10216), 2243-2254.
- Lai, W. W., Galer, B. S., Wong, P. C., Farfel, G., Pringsheim, M., Keane, M. G., & Agarwal, A. (2020). Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. *Epilepsia*, *61*(11), 2386-2395.
- Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., & 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.
- Madan Cohen, J., Checketts, D., Dunayevich, E., Gunning, B., Hyslop, A., Madhavan, D., & Zuberi, S. M. (2021). Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*, *62*(9), 2218-2227.
- Patra, P. H., Serafeimidou-Pouliou, E., Bazelot, M., Whalley, B. J., Williams, C. M., & McNeish, A. J. (2020). Cannabidiol improves survival and behavioural co-morbidities of Dravet syndrome in mice. *British Journal of Pharmacology*, *177*(12), 2779-2792.
- Scheffer, I. E., Halford, J. J., Miller, I., Nabbout, R., Sanchez-Carpintero, R., Shiloh-Malawsky, Y., & Devinsky, O. (2021). Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*, *62*(10), 2505-2517.
- Shmueli, S., Surges, R., Helling, R. M., Gunning, W. B., Brilstra, E. H., Verhoeven, J. S., & Thijs, R. D. (2020). Cardiac arrhythmias in Dravet syndrome: an observational multicenter study. *Annals of clinical and translational neurology*, *7*(4), 462-473.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é? Como fazer isso? *Einstein* (São Paulo), *8*, 102-106.
- Sun, Y., & Dolmetsch, R. E. (2018, January). Investigating the therapeutic mechanism of cannabidiol in a human induced pluripotent stem cell (iPSC)-based model of Dravet syndrome. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* (Vol. 83, pp. 185-191). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Wheless, J. W., Dlugos, D., Miller, I., Oh, D. A., Parikh, N., Phillips, S., & INS011-14-029 Study Investigators. (2019). Pharmacokinetics and tolerability of multiple doses of pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy. *CNS drugs*, *33*, 593-604.