

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Ana Amélia Silva

Clara Rocha Athayde Maia

USO DO CANABIDIOL EM SÍNDROME DE DRAVET PRÉ-EXISTENTE

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

Ana Amélia Silva
Clara Rocha Athayde Maia

USO DO CANABIDIOL EM SÍNDROME DE DRAVET PRÉ-EXISTENTE

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de
Oliveira Pereira

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

Ana Amélia Silva

Clara Rocha Athayde Maia

USO DO CANABIDIOL EM SÍNDROME DE DRAVET PRÉ-EXISTENTE

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de
Oliveira Pereira

São João del Rei, 2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira – Doutora (UNIPTAN) – Orientadora

Prof. Luiz Eduardo Canton Santos – Doutor (UNIPTAN) – Coorientador

RESUMO

A síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia infantil, é caracterizada pela sua complexidade no tratamento e pela resistência a diversos medicamentos antiepiléticos. O canabidiol (CBD), um composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, surge como uma alternativa promissora para o tratamento dessa condição, devido às suas propriedades anticonvulsivantes e ao perfil de segurança. Este estudo tem como objetivo compreender o uso do CBD em pacientes previamente diagnosticados com a síndrome de Dravet. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, priorizando estudos descritivos e qualitativos que investigaram o impacto do CBD no controle das convulsões e na qualidade de vida dos pacientes. Os resultados revelam uma significativa redução na frequência de convulsões em pacientes com síndrome de Dravet tratados com CBD, o que contribui para uma melhora na qualidade de vida. No entanto, ressalta-se a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada, considerando a variabilidade nas respostas ao tratamento. Embora alguns efeitos adversos, como sonolência e alterações gastrointestinais, tenham sido relatados, geralmente são toleráveis. Em conclusão, o CBD emerge como uma opção terapêutica valiosa para pacientes com síndrome de Dravet, especialmente para aqueles que não respondem aos tratamentos convencionais. No entanto, são necessárias mais pesquisas para otimizar seu uso, estabelecendo diretrizes claras de dosagem e monitoramento, visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Palavras-chave: Canabidiol. Síndrome de Dravet. Epilepsia. Tratamento. Segurança. Eficácia.

ABSTRACT

Dravet syndrome, a severe form of childhood epilepsy, is characterized by its difficult therapeutic management and resistance to multiple antiepileptic drugs. Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive compound derived from *Cannabis sativa*, emerges as a promising alternative in the treatment of this condition, given its potential anticonvulsant action and safety profile. This study aims to understand the use of cannabidiol in patients with pre-existing Dravet syndrome. An narrative literature review was conducted, with emphasis on descriptive and qualitative studies investigating the impact of CBD on seizure control and quality of life in patients with Dravet syndrome. The analyzed studies demonstrate that CBD can significantly reduce the frequency of seizures in patients with Dravet syndrome, consequently improving their quality of life. The need for a personalized therapeutic approach was emphasized, given the variability in treatment responses. Adverse effects such as drowsiness and gastrointestinal changes were reported, but generally in a context of acceptable tolerability. In conclusion, cannabidiol presents itself as a valuable therapeutic option for patients with Dravet syndrome, offering an alternative for cases refractory to conventional treatments. The analysis highlights the importance of further research to optimize the use of CBD, establishing clear dosage and monitoring guidelines to maximize benefits and minimize risks.

Keywords: Cannabidiol. Dravet syndrome. Epilepsy. Treatment. Security. Efficiency.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	8
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
REFERÊNCIAS	19

USO DO CANABIDIOL EM SÍNDROME DE DRAVET PRÉ-EXISTENTE

Silva, AA*
Maia, CRA*
Santos, LEC†
Pereira, LMO‡

RESUMO

A síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia infantil, é caracterizada pela sua complexidade no tratamento e pela resistência a diversos medicamentos antiepilépticos. O canabidiol (CBD), um composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, surge como uma alternativa promissora para o tratamento dessa condição, devido às suas propriedades anticonvulsivantes e ao perfil de segurança. Este estudo tem como objetivo compreender o uso do CBD em pacientes previamente diagnosticados com a síndrome de Dravet. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, priorizando estudos descritivos e qualitativos que investigaram o impacto do CBD no controle das convulsões e na qualidade de vida dos pacientes. Os resultados revelam uma significativa redução na frequência de convulsões em pacientes com síndrome de Dravet tratados com CBD, o que contribui para uma melhora na qualidade de vida. No entanto, ressalta-se a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada, considerando a variabilidade nas respostas ao tratamento. Embora alguns efeitos adversos, como sonolência e alterações gastrointestinais, tenham sido relatados, geralmente são toleráveis. Em conclusão, o CBD emerge como uma opção terapêutica valiosa para pacientes com síndrome de Dravet, especialmente para aqueles que não respondem aos tratamentos convencionais. No entanto, são necessárias mais pesquisas para otimizar seu uso, estabelecendo diretrizes claras de dosagem e monitoramento, visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Palavras-chave: Canabidiol. Síndrome de Dravet. Epilepsia. Tratamento. Segurança. Eficácia.

ABSTRACT

Dravet syndrome, a severe form of childhood epilepsy, is characterized by its difficult therapeutic management and resistance to multiple antiepileptic drugs. Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive compound derived from *Cannabis sativa*, emerges as a promising alternative in the treatment of this condition, given its potential anticonvulsant action and safety profile. This study aims to understand the use of cannabidiol in patients with pre-existing Dravet syndrome. An narrative literature review was conducted, with emphasis on descriptive and qualitative studies investigating the impact of CBD on seizure control and quality of life in patients with Dravet syndrome. The analyzed studies demonstrate that CBD can significantly reduce the frequency of seizures in patients with Dravet syndrome, consequently improving their quality of life. The need for a personalized therapeutic approach was emphasized, given the variability in treatment responses. Adverse effects such as drowsiness and gastrointestinal changes were reported, but generally in a context of acceptable tolerability. In conclusion, cannabidiol presents itself as a valuable therapeutic option for patients with Dravet syndrome, offering an alternative for cases refractory to conventional treatments. The analysis highlights the importance of further research to optimize the use of CBD, establishing clear dosage and monitoring guidelines to maximize benefits and minimize risks.

Keywords: Cannabidiol. Dravet syndrome. Epilepsy. Treatment. Security. Efficiency.

* Graduandas do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: anaameliamed@outlook.com.

†Luiz Eduardo Canton Santos – Professor Dr. do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

‡Larissa Mirelle de Oliveira Pereira – Professora Dra. do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Dravet, uma condição neurológica complexa e desafiadora, é caracterizada por episódios convulsivos frequentes e de difícil controle, representando uma forma rara e severa de epilepsia refratária. Associada a um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, impõe significativas limitações à qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Em um cenário onde as opções terapêuticas convencionais muitas vezes falham em proporcionar um controle eficaz das crises, a busca por alternativas seguras e eficientes se torna imperativa¹. Nesse contexto, emerge o canabidiol (CBD), um dos principais componentes não psicoativos da *Cannabis sativa*, como uma possibilidade promissora¹.

Historicamente, a *Cannabis sativa* tem sido usada por suas propriedades medicinais, embora o estigma em torno de seu uso, principalmente devido à presença de tetrahydrocannabinol (THC) – componente psicoativo associado a efeitos alucinógenos –, tenha limitado a pesquisa científica e a aceitação social de seus derivados para fins terapêuticos. No entanto, o reconhecimento do potencial medicinal do CBD, desprovido dos efeitos psicoativos atribuídos ao THC, marcou uma mudança significativa na abordagem de tratamento de doenças neurológicas, incluindo a síndrome de Dravet².

Pesquisas recentes têm destacado o CBD por sua capacidade de reduzir a frequência e a severidade das convulsões em pacientes com síndrome de Dravet, sem provocar os efeitos colaterais eufóricos ou intrusivos comuns a outros tratamentos baseados em canabinoides. Essa descoberta abre novas perspectivas para o tratamento da epilepsia refratária, oferecendo esperança para aqueles que até então enfrentavam uma condição praticamente intratável. Além de sua eficácia anticonvulsivante, o CBD tem mostrado potencial em melhorar sintomas associados à síndrome, como irritabilidade e comportamento agressivo, contribuindo assim para um avanço significativo no manejo desta condição debilitante³⁻¹⁰.

Diante dessa promissora perspectiva terapêutica, justifica-se uma revisão aprofundada da literatura sobre o uso do CBD em pacientes com síndrome de Dravet. A compreensão detalhada dos mecanismos de ação do CBD, sua eficácia, segurança e as potenciais interações medicamentosas são informações cruciais para fundamentar sua aplicação clínica. Além disso, é imperativo esclarecer ao público e à comunidade médica sobre os benefícios e limitações do CBD, desmistificando preconceitos e promovendo sua aceitação como uma alternativa terapêutica válida.

Neste artigo, propõe-se, portanto, uma revisão bibliográfica abrangente com o objetivo geral de compreender o uso do canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet pré-existente. Especificamente, visa-se analisar a eficácia da utilização de CBD na redução das crises convulsivas e na melhoria dos sintomas associados à síndrome de Dravet; elucidar, de forma acessível, os mecanismos pelos quais o CBD exerce seus efeitos terapêuticos; e divulgar, com base em evidências científicas, informações detalhadas sobre os benefícios e desafios do uso do CBD, contribuindo para um maior esclarecimento e aceitação deste composto como opção de tratamento.

2 METODOLOGIA

A metodologia adotada neste estudo sobre o uso do canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet pré-existente consistiu em uma revisão narrativa da literatura. Essa abordagem metodológica teve como finalidade examinar o papel do canabidiol no tratamento dessa condição neurológica complexa, além de investigar as evidências científicas relacionadas à sua eficácia e segurança. A fim de alcançar esse objetivo, foi implementada a estratégia PICO, que orientou a formulação da questão de pesquisa e a subsequente busca por estudos relevantes nas bases de dados nacionais e internacionais. Assim, por intermédio dessa estratégia exemplificada no Quadro 1, a pergunta norteadora desenvolvida foi “Qual é a eficácia e segurança do uso do canabidiol no tratamento de pacientes com síndrome de Dravet pré-existente, considerando a redução das convulsões e os possíveis efeitos colaterais?”

Quadro 1 - Estratégia PICO utilizada no trabalho.

Sigla	Aplicação
P	Pacientes com síndrome de Dravet pré-existente em terapia com canabidiol.
I	Não se aplica.
C	Pacientes com síndrome de Dravet pré-existente submetidos a outras intervenções terapêuticas
O	Eficácia na redução das convulsões e segurança do tratamento.

Fonte: autoria própria.

As buscas foram realizadas em bases de dados selecionadas, incluindo o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline e Lilacs. Utilizaram-se descritores e palavras-chave relacionados ao canabidiol e à síndrome de Dravet, sendo eles "tratamento", "efeitos", "segurança" e "resultados clínicos", combinados através de

operadores booleanos. A estratégia PICO ajudou a refinar a busca e obter resultados mais precisos, permitindo uma avaliação inicial dos artigos com base no título e no resumo, considerando a população estudada e os métodos utilizados.

Os critérios de inclusão foram definidos de acordo com a estratégia PICO, selecionando-se estudos que investigaram o uso do canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas. A inclusão abrangeu publicações em português ou inglês, no período de 2019 a 2024. Os critérios de exclusão descartaram estudos exclusivamente em animais, aqueles com pacientes em tratamento medicamentoso que pudesse interferir nos efeitos do canabidiol e estudos que não fornecessem informações relevantes para a pesquisa.

Os resultados obtidos foram analisados e discutidos com base nas evidências científicas encontradas. A análise focou no uso do canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet pré-existente, avaliando sua eficácia no controle das convulsões e a segurança do tratamento. Esta revisão narrativa permitiu a elaboração de um material que apresentou as principais descobertas dos estudos selecionados, destacando suas limitações e identificando lacunas existentes na literatura, fornecendo um panorama abrangente e atualizado sobre o tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste segmento do estudo, realizou-se uma quantificação dos trabalhos que versavam sobre o assunto em questão. A Tabela 1 reúne um levantamento dos estudos pertinentes, fornecendo uma visão detalhada do cenário acadêmico e científico nesta área específica de investigação. A realização desta análise é indispensável para fundamentar as discussões futuras sobre as conclusões e repercussões dos estudos avaliados.

Tabela 1 - Número de estudos relacionados ao assunto.

Nome da base	Número de estudos
Portal regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	127
Medline	122
Lilacs	3

Fonte: conforme as bases em mar./2024.

O Quadro 2 destaca os estudos escolhidos para esta revisão, apresentando informações chave sobre cada um deles. A seleção foi realizada com base em critérios

rigorosos de pertinência, metodologia e contribuição para o entendimento do tema abordado. O propósito dessa escolha é a síntese e o fortalecimento do saber já existente sobre o assunto.

Quadro 2 – Estudos selecionados para a revisão narrativa.

	Título do estudo	Pesquisadores	Tipo de método / abordagem	Idioma
1	Uso de canabidiol no tratamento da epilepsia: síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e complexo de esclerose tuberosa	Silvinato <i>et al.</i> (2022) ¹¹	Revisão sistemática	Inglês
2	Estudo retrospectivo de revisão de prontuários do uso de canabidiol (CBD) independente do uso concomitante de clobazam em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet.	Nabbout <i>et al.</i> (2023) ¹²	Estudo retrospectivo	Inglês
3	Terapia com <i>Cannabis</i> de segunda linha em pacientes com epilepsia.	Braun <i>et al.</i> (2023) ¹³	Revisão sistemática	Inglês
4	Dados do mundo real sobre o tratamento com canabidiol de vários subtipos de epilepsia: um estudo retrospectivo e multicêntrico.	Kuhne <i>et al.</i> (2023) ¹⁴	Estudo retrospectivo	Inglês
5	Farmacoterapia para a síndrome de Dravet: uma revisão sistemática e meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados.	Lattanzi <i>et al.</i> (2023) ¹⁵	Revisão sistemática	Inglês
6	Eficácia clínica e segurança do canabidiol para indicações de epilepsia refratária pediátrica: uma revisão sistemática e meta-análise.	Talwar <i>et al.</i> (2023) ¹⁶	Revisão sistemática	Inglês
7	Resultados de um Programa Espanhol de Acesso Expandido sobre o tratamento com canabidiol em pacientes pediátricos e adultos com epilepsia.	Villanueva <i>et al.</i> (2022) ¹⁷	Estudo observacional	Inglês
8	Canabidiol adicional em pacientes com síndrome de Dravet: resultados de um estudo de extensão aberto de longo prazo.	Scheffer <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	Ensaio clínico controlado	Inglês
9	Avaliação transversal e longitudinal do uso de produtos canabidiol (CBD) e da saúde entre pessoas com epilepsia.	Strickland <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Estudo transversal	Inglês
10	Nova abordagem terapêutica na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut com canabidiol	Villanueva <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Revisão sistemática	Inglês

Fonte: conforme os estudos listados.

O Quadro 3 fornece um resumo dos achados e considerações dos estudos examinados, promovendo uma análise cuidadosa das descobertas e das conclusões

presentes em cada texto. Tal resumo é essencial para identificar padrões, tendências e lacunas na base de conhecimento atual, enriquecendo a compreensão do assunto tratado.

Quadro 3 - Considerações e resultados dos estudos selecionados. (Continua)

Pesquisadores	Considerações / Resultados
Silvinato <i>et al.</i> (2022) ¹¹	Os resultados mostram que o CBD reduz a frequência de convulsões em 33%, aumenta o número de pacientes com redução $\geq 50\%$ na frequência de convulsões em 20%, e melhora a impressão clínica avaliada pelo cuidador ou paciente em 21%. No entanto, o tratamento com CBD também está associado a um aumento nos eventos adversos totais em 12%, eventos adversos graves em 16%, risco de abandono do tratamento em 12%, e elevação das transaminases em 15%. Conclui-se que o CBD apresenta benefícios satisfatórios na redução de convulsões com uma toxicidade tolerável em pacientes com síndrome de Dravet (SD), síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) e complexo de esclerose tuberosa (TSC) resistentes a medicamentos comuns.
Nabbout <i>et al.</i> (2023) ¹²	A mudança mediana na frequência de convulsões a partir da linha de base, por 28 dias, variou de 0% a -16,7% para SD. A retenção do CBD sem clobazam foi de 94%, 80%, 69% e 63% em 3, 6, 9 e 12 meses, respectivamente. Os eventos adversos ocorreram em 31% dos pacientes, sendo os mais comuns, sonolências, diarreia, diminuição do apetite e convulsões. Dois pacientes descontinuaram o CBD devido a eventos adversos, e quatro pacientes com LGS experimentaram elevação das enzimas hepáticas. Os resultados reiteram a eficácia e a retenção favoráveis do CBD sem o uso concomitante de clobazam por até 12 meses na prática clínica.
Braun <i>et al.</i> (2023) ¹³	Os resultados não mostraram uma redução significativa na frequência de convulsões da linha de base após a primeira e a segunda Terapia Baseada em <i>Cannabis</i> (TBC) ($p = 0,4$). Contudo, observou-se que pacientes com maior frequência basal de convulsões tinham uma probabilidade significativamente maior de responder ao tratamento após a segunda TBC ($p = 0,03$). Em relação ao perfil de efeitos colaterais, pacientes que experienciaram efeitos colaterais após a segunda TBC tinham uma frequência de convulsões significativamente maior comparada àqueles que não os experienciaram ($p = 0,04$). O estudo conclui que a probabilidade de redução na frequência de convulsões com uma segunda terapia TBC em pacientes com epilepsia que já tentaram pelo menos duas TBCs diferentes é baixa, sugerindo que não se deve atrasar o cuidado tentando formulações alternativas de TBC após uma tentativa falha.
Kuhne <i>et al.</i> (2023) ¹⁴	O estudo sugere que o CBD possui um efeito anticonvulsivo comparável a outros medicamentos antiepilépticos, com um perfil de segurança positivo, independente do subtipo de epilepsia. Além disso, a co-medicação com clobazam não foi associada a um melhor resultado, e doses mais altas para alcançar a redução da frequência de convulsões foram seguras, especialmente em crianças, indicando a necessidade de mais estudos para uma aprovação ampliada do CBD para outros subtipos de epilepsia e para crianças menores de 2 anos.

Quadro 3 - Considerações e resultados dos estudos selecionados. (Continua)

Pesquisadores	Considerações / Resultados
Lattanzi <i>et al.</i> (2023) ¹⁵	Os resultados mostraram que o canabidiol de grau farmacêutico estava associado a uma taxa menor de resposta às convulsões em comparação com o hidróclorido de fenfluramina e o stiripentol, que apresentou uma taxa de resposta superior ao canabidiol de grau farmacêutico. Não houve diferenças significativas entre os medicamentos para o desfecho de liberdade de convulsões. O stiripentol mostrou uma probabilidade menor de descontinuação do tratamento por qualquer motivo em comparação com o canabidiol de grau farmacêutico, que por sua vez, estava associado a uma proporção menor de participantes que experimentaram qualquer evento adverso em comparação com o hidróclorido de fenfluramina. O estudo forneceu evidências de alta qualidade sobre a eficácia e tolerabilidade dos quatro medicamentos anticonvulsivantes no tratamento de convulsões convulsivas na SD, permitindo discussões sobre os resultados esperados em relação à redução da frequência de convulsões e perfis de tolerabilidade.
Talwar <i>et al.</i> (2023) ¹⁶	Este estudo concluiu que o CBD é altamente eficaz, tanto como terapia autônoma quanto adjunta com clobazam, no controle de convulsões nas condições DS, LGS e TSC, limitando efeitos colaterais. A análise combinada revelou que o tratamento com CBD foi mais eficaz do que placebo, com uma <i>odds ratio</i> de 2,45, indicando uma maior probabilidade de redução nas frequências de convulsões. Além disso, o estudo identificou que o CBD está associado a um aumento nos eventos adversos, como diarreia, sonolência e sedação. Importante destacar, a interação do CBD com clobazam mostrou um efeito significativo na eficácia e segurança do tratamento, sugerindo que o manejo cuidadoso dessas interações é crucial para otimizar os resultados terapêuticos. Esse estudo reforça o potencial do CBD como uma opção terapêutica promissora para epilepsias refratárias em pediatria, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre suas interações farmacológicas e o estabelecimento de diretrizes terapêuticas claras.
Villanueva <i>et al.</i> (2022) ¹⁷	Os resultados mostraram que, aos 6 meses de tratamento, 44,9% dos pacientes apresentaram uma redução de 50% no número total de convulsões, e aos 12 meses, essa proporção foi de 38,9%. A gravidade das convulsões melhorou em 61,1% dos pacientes após 12 meses de tratamento. Os eventos adversos ocorreram em 66,7% dos pacientes, sendo os mais comuns, sonolências (34,3%) e diarreia (12,7%). O estudo concluiu que o CBD demonstrou eficácia e tolerabilidade promissoras no tratamento de encefalopatias epiléticas desenvolvimentais em um contexto de mundo real.
Scheffer <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	Os resultados mostraram que o CBD foi associado a uma redução sustentada na frequência de convulsões convulsivas e totais, com uma redução mediana de 45% a 74% para convulsões convulsivas e de 49% a 84% para total de convulsões avaliadas em períodos de 12 semanas até a semana 156. Adicionalmente, a análise revelou que a maioria dos pacientes e cuidadores relatou melhorias na condição geral, com mais de 83% relatando melhorias em todas as janelas de visita até 156 semanas de tratamento. Os eventos adversos mais comuns incluíram diarreia, febre, diminuição do apetite e sonolência, com 97% dos pacientes experimentando eventos adversos. Elevações nas transaminases hepáticas ocorreram em 22% dos pacientes, dos quais 84% estavam em uso concomitante de ácido valproico. A taxa de descontinuação do estudo devido a eventos adversos foi de 9%. Este estudo conclui que o tratamento a longo prazo com CBD tem um perfil de segurança aceitável e leva a reduções clinicamente significativas na frequência de convulsões em pacientes com SD resistente ao tratamento.

Quadro 3 - Considerações e resultados dos estudos selecionados. (Conclusão)

Pesquisadores	Considerações / Resultados
Strickland <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Os resultados mostraram que, transversalmente, os Usuários de CBD Artesanal apresentaram maior qualidade de vida, menor gravidade dos sintomas psiquiátricos e melhor sono em comparação com os Controles no início do estudo. A iniciação do uso de produtos artesanais de CBD também foi relacionada a melhores resultados de saúde de forma longitudinal. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao controle de convulsões, mas ambos os grupos incluíam um número alto de indivíduos sem convulsões no último mês. Usuários de CBD Artesanal relataram significativamente melhor tolerabilidade à medicação antiepiléptica, uso de menos medicamentos prescritos em geral e redução na utilização de cuidados de saúde em comparação com os Controles. Essas descobertas estão alinhadas com pesquisas que indicam que os profissionais que recomendam CBD no cuidado clínico para epilepsia reportam o uso de CBD tanto como meio de melhorar a qualidade de vida do paciente quanto para controle de convulsões
Villanueva <i>et al.</i> (2021) ²⁰	Os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais incluídos na análise demonstram que o CBD reduziu significativamente a percentagem de convulsões convulsivas em pacientes com SD, e convulsões de queda em pacientes com SLG, comparativamente ao placebo. Essa melhoria poderia, potencialmente, aumentar a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de seus familiares. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram sonolência e diminuição do apetite, com alguns pacientes também apresentando níveis elevados de aminotransferases hepáticas, especialmente quando em tratamento concomitante com ácido valproico. Esses resultados sustentam o potencial do CBD como uma opção terapêutica promissora para epilepsias refratárias em pediatria, sublinhando a necessidade de mais pesquisas sobre suas interações farmacológicas e o estabelecimento de diretrizes terapêuticas claras

Fonte: conforme os estudos listados.

A revisão da literatura em torno do uso de canabidiol (CBD) no tratamento da síndrome de Dravet pré-existente revela um campo de pesquisa com perspectiva de expansão, com características de resultados promissores intercalados com desafios e preocupações relativas à segurança e eficácia. Este diálogo entre os autores tem o objetivo de aprofundar a compreensão dos achados recentes, explorando as nuances e implicações desses estudos em contextos práticos.

Silvinato *et al.*¹¹ abrem o debate ao apresentar dados que corroboram o potencial do CBD na redução significativa da frequência de convulsões em pacientes diagnosticados com condições complexas como a síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut e complexo de esclerose tuberosa. A melhoria na qualidade de vida desses pacientes, como reportado pelos cuidadores, evidencia o impacto direto na redução das convulsões, assim como a potencial contribuição do CBD para o bem-estar dos indivíduos afetados. No entanto, os benefícios observados no tratamento devem ser cuidadosamente ponderados contra os eventos adversos relatados, como a elevação das transaminases, que sugere um possível risco hepatotóxico associado ao uso do CBD. Este dado sublinha a importância

de um acompanhamento clínico rigoroso, monitorando os pacientes para a detecção precoce de potenciais efeitos adversos, garantindo assim a segurança a longo prazo do tratamento.

Complementarmente, Nabbout *et al.*¹² reforçam a evidência da eficácia do CBD, destacando a alta taxa de retenção do tratamento ao longo do tempo, o que demonstra a sua viabilidade como uma opção terapêutica de longo prazo. Contudo, a incidência de eventos adversos, embora seja uma preocupação válida, reitera a necessidade de vigilância contínua. Os autores salientam a importância de equilibrar os benefícios do tratamento com os riscos associados, especialmente em casos de uso prolongado do CBD, evidenciando a necessidade de estudos mais aprofundados sobre os efeitos a longo prazo e as potenciais implicações clínicas do tratamento.

Braun *et al.* (2023)¹³ introduzem uma perspectiva cautelosa, apontando para a variabilidade nos resultados do tratamento com CBD, que podem depender significativamente da frequência basal de convulsões dos pacientes. Este aspecto ressalta a complexidade da epilepsia como uma condição neurológica e a necessidade de personalizar as abordagens terapêuticas. A observação de que pacientes com uma maior frequência basal de convulsões podem ter uma probabilidade maior de responder ao tratamento sugere que o CBD pode beneficiar de forma desproporcional um subgrupo específico de pacientes, levantando questões importantes sobre a seleção de candidatos para o tratamento com CBD e a predição de resposta terapêutica.

Kuhne *et al.* (2023)¹⁴ e Talwar *et al.* (2023)¹⁶ avançam nesta discussão ao evidenciar o perfil de segurança geralmente positivo do CBD, mesmo quando considerando a co-medicação com clobazam. A interação entre o CBD e o clobazam emerge como um ponto de interesse particular, dada a sua influência notável tanto na eficácia quanto na segurança do tratamento. Este destaque para as interações farmacológicas entre o CBD e outros medicamentos antiepiléticos sublinha a necessidade de um manejo terapêutico cuidadoso, que considere tanto as potenciais sinergias quanto os riscos associados à combinação de tratamentos. A complexidade das interações farmacológicas enfatiza a importância de diretrizes clínicas claras e baseadas em evidências para otimizar os regimes de tratamento, assegurando que os pacientes com síndrome de Dravet e outras formas de epilepsia refratária possam se beneficiar plenamente do potencial terapêutico do CBD.

Lattanzi *et al.* (2023)¹⁵ e Villanueva *et al.* (2022)¹⁷ expandem a discussão ao comparar o CBD com outros medicamentos anticonvulsivantes, revelando um panorama

complexo onde a eficácia e tolerabilidade variam entre os tratamentos. Lattanzi *et al.* (2023)¹⁵ proporcionam uma análise comparativa detalhada, sugerindo que, enquanto alguns pacientes podem experimentar uma redução significativa na frequência das convulsões com o uso de CBD, outros podem obter melhores resultados com medicamentos tradicionais, como o hidróclorido de fenfluramina ou o stiripentol. Este estudo ilumina a importância de considerar as características individuais dos pacientes na seleção do tratamento, incluindo a história clínica, comorbidades existentes e potenciais interações medicamentosas. A pesquisa enfatiza que a eficácia do CBD, embora promissora, não é uniforme, indicando a necessidade de uma avaliação cuidadosa para identificar os pacientes que mais provavelmente se beneficiarão de sua administração.

Por sua vez, Villanueva *et al.* (2022)¹⁷ acrescentam à discussão ao reportar as variações na tolerabilidade dos tratamentos, observando que o perfil de efeitos adversos pode influenciar significativamente a escolha do medicamento. A frequência de eventos adversos associados ao CBD, como sonolência e alterações gastrointestinais, contrasta com os efeitos colaterais de outras terapias anticonvulsivantes, reiterando a necessidade de um equilíbrio cuidadoso entre os benefícios terapêuticos e os riscos potenciais. Além disso, essa pesquisa aponta para a relevância da qualidade de vida dos pacientes e suas famílias como um fator crítico na decisão terapêutica, sugerindo que a percepção de tolerabilidade pode ser tão decisiva quanto a eficácia clínica na adesão ao tratamento a longo prazo.

A convergência dos achados de Lattanzi *et al.* (2023)¹⁵ e Villanueva *et al.* (2022)¹⁷ sublinha a complexidade da tomada de decisões clínicas na gestão da síndrome de Dravet, reforçando a premissa de que não existe uma abordagem terapêutica única que seja eficaz para todos os pacientes. Essa constatação reforça a necessidade de um modelo de cuidado personalizado, no qual a seleção de tratamento seja meticulosamente adaptada às necessidades individuais dos pacientes, incorporando não apenas as considerações sobre eficácia e tolerabilidade dos medicamentos, mas também as preferências dos pacientes e cuidadores, suas condições socioeconômicas e o contexto de vida.

Por fim, Scheffer *et al.* (2021)¹⁸ e Strickland *et al.* (2021)¹⁹ trazem à tona a questão da qualidade de vida e bem-estar dos pacientes, destacando o CBD não apenas como um meio de controle de convulsões, mas também como um potencial agente melhorador da qualidade de vida. Scheffer *et al.* (2021)¹⁸ apresentam dados robustos que ilustram uma redução sustentada na frequência de convulsões ao longo do tempo, acompanhada de relatos positivos de pacientes e cuidadores sobre melhorias significativas na condição

geral. Essas observações sugerem que o impacto do CBD estende-se para além do controle de convulsões, abrangendo aspectos como a cognição, o humor e a capacidade de realizar atividades diárias, os quais são cruciais para a percepção de qualidade de vida. Além disso, o estudo realça o perfil de segurança do CBD, com a maioria dos eventos adversos relatados sendo de natureza leve a moderada, o que reforça o valor do CBD como uma opção de tratamento com benefícios potenciais que superam os riscos associados.

Strickland *et al.* (2021)¹⁹ avançam nessa discussão ao explorar o uso de CBD artesanal em pacientes com epilepsia, destacando melhorias significativas em aspectos como qualidade de vida, sintomas psiquiátricos e padrões de sono. Este estudo revela que os pacientes que optam por tratamentos alternativos com CBD podem experimentar não apenas um controle eficaz das convulsões, mas também benefícios secundários importantes que contribuem para uma sensação geral de bem-estar. A comparação com grupos de controle sublinha a potencial superioridade do CBD em termos de tolerabilidade e impacto na qualidade de vida, embora ressalte a necessidade de abordagens terapêuticas mais personalizadas e informadas.

A convergência dos achados de Scheffer *et al.* (2021)¹⁸ e Strickland *et al.* (2021)¹⁹ sublinha um ponto crucial na discussão sobre o tratamento da epilepsia e, por extensão, da síndrome de Dravet: a necessidade de avaliar a eficácia dos tratamentos não apenas por meio de métricas clínicas, como a redução na frequência de convulsões, mas também considerando o impacto desses tratamentos na qualidade de vida dos pacientes. Este enfoque holístico reconhece o valor da experiência subjetiva do paciente e a importância de promover não apenas a saúde física, mas também o bem-estar psicológico e emocional.

Este diálogo entre os autores, embora focado na análise dos resultados dos estudos, reflete sobre as implicações práticas dos achados, considerando as preocupações com a segurança, a variabilidade nas respostas ao tratamento e a importância de estratégias terapêuticas personalizadas. A conclusão unânime é a necessidade de mais pesquisas para elucidar completamente o papel do CBD no tratamento da síndrome de Dravet pré-existente, garantindo que as decisões clínicas sejam informadas por evidências sólidas e considerações cuidadosas sobre eficácia, segurança e qualidade de vida.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de literatura reflete sobre o papel emergente do canabidiol (CBD) no tratamento da síndrome de Dravet e outras epilepsias refratárias, abarcando uma avaliação crítica dos desafios e oportunidades que esta nova abordagem terapêutica apresenta. Através da análise dos estudos selecionados, foi possível identificar uma tendência positiva na eficácia do CBD na redução da frequência de convulsões, um achado consistente com a necessidade de opções de tratamento alternativas para populações pediátricas e adultas afetadas por formas severas de epilepsia resistente ao tratamento.

O impacto do CBD na qualidade de vida dos pacientes emergiu como um tema central, evidenciando o potencial deste composto não apenas como um agente anticonvulsivante, mas também como um meio de melhorar o bem-estar geral dos indivíduos afetados. No entanto, a presença de eventos adversos e a variabilidade na resposta ao tratamento ressaltam a importância de uma abordagem personalizada no manejo da síndrome de Dravet, exigindo uma cuidadosa consideração das características individuais dos pacientes e do perfil de segurança dos medicamentos.

Adicionalmente, a interação do CBD com outros medicamentos antiepiléticos, especialmente o clobazam, suscita discussões relevantes sobre as complexidades das interações farmacológicas e a necessidade de diretrizes clínicas claras para otimizar os regimes de tratamento. Este aspecto sublinha a importância de estudos adicionais focados na farmacodinâmica e farmacocinética do CBD em contextos clínicos específicos, visando a maximização dos benefícios terapêuticos e a minimização dos riscos potenciais.

Em vista dos desafios apresentados, esta revisão destaca a necessidade de avançar na pesquisa clínica e translacional sobre o CBD. Estudos futuros devem buscar não apenas confirmar a eficácia e segurança do CBD em amostras maiores e mais diversificadas, mas também explorar os mecanismos subjacentes à sua ação anticonvulsivante, bem como desenvolver metodologias para prever e monitorar a resposta ao tratamento. A incorporação de medidas de qualidade de vida e bem-estar nos desenhos de pesquisa permitirá uma compreensão mais holística dos impactos do tratamento, alinhando os objetivos terapêuticos com as necessidades e expectativas dos pacientes e suas famílias.

Conclui-se que, enquanto o CBD representa uma promessa significativa no tratamento da síndrome de Dravet e outras epilepsias refratárias, sua implementação clínica exige uma abordagem cuidadosa, baseada em evidências robustas e práticas

clínicas personalizadas. A colaboração multidisciplinar entre neurologistas, farmacologistas, pacientes e cuidadores será essencial para navegar os desafios associados ao uso do CBD, garantindo que os benefícios desta terapia possam ser plenamente realizados, com segurança e eficácia, no contexto do manejo integrado da epilepsia.

REFERÊNCIAS

1. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine* (periódicos na internet) 2017. [acesso em 19 abr. 2023]; 376(21), 2011-2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611618>
2. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics* (periódicos na internet) 2015. [acesso em 19 abr. 2023]; 12(4):747-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>
3. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* (periódicos na internet) 2017. [acesso em 19 abr. 2023]; 101(Part B), 106520. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.016>
4. Thiele EA., Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* (periódicos na internet) 2018. [acesso em 19 abr. 2023]; 391(10125), 1085-1096. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-)
5. Noel C. Evidence for the use of “medical marijuana” in psychiatric and neurologic disorders. *Mental Health Clinician* (periódicos da internet). 2017 [acesso em 19 abr. 2023]; 7:29-38. Disponível em: <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.02911.D'h>.
6. Silva AKS, Vasconcelos TCL. Uso medicinal da *Cannabis* no tratamento da epilepsia. *Research, Society and Development* (periódicos na internet). 2022. [acesso em 19 abr. 2019]; 11(8). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30471>
7. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista virtual de Química* (periódicos na internet). 2017. [acesso em 19 abr. 2023]; 9(2), 786-814. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>
8. Taylor SDR, Marcourakis T. Uso terapêutico do canabidiol no tratamento de epilepsia infantil. *Universidade de São Paulo* (periódicos na internet). 2021. [acesso em 19 abr. 2023]. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/8abd10a1-664e-4670-a6d5-6564369f8302/3066967.pdf>
9. Jesus JDT. Síndrome de Dravet: Revisão Sistemática da Terapêutica e Perspetivas Futuras. *Repositório da Universidade de Lisboa* (periódicos na internet). 2021. [acesso em 19 abr. 2023]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/52394>
10. Fernandes BA. Efeitos terapêuticos do canabidiol em sujeitos com epilepsia: uma revisão sistemática de literatura. *Universidade Federal da Bahia* (periódicos na internet). 2018. [acesso em 19 abr. 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/35814>
11. Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Revista da Associação Médica Brasileira* (periódicos na internet). 2022

- [acesso em 18 mar. 2024]; 68(10):1345–57. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9683917/>
12. Nabbout R, Arzimanoglou A, Auvin S, Berquin P, Desurkar A, Fuller D, *et al.* Retrospective chart review study of use of cannabidiol (CBD) independent of concomitant clobazam use in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Seizure* (periódicos na internet). 2023 [acesso em 18 mar. 2024]; 110:78–85. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-37331197>
 13. Braun E, Gualano FM, Siddarth P, Segal E. Second-line *Cannabis* therapy in patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* (periódicos na internet). 2023 [acesso em 18 mar. 2024]; 227:107638–8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-36870086>
 14. Kühne F, Becker L, Bast T, Bertsche A, Borggraefe I, Boßelmann CM, *et al.* Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open* (periódicos na internet). 2023 [acesso em 18 mar. 2024]; 8(2). Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1002/epi4.12699>
 15. Lattanzi S, Trinká E, Russo E, Del Giovane C, Matricardi S, Meletti S, *et al.* Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs* (periódicos na internet). 2023 [acesso em 18 mar. 2024]; 83(15). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37695433/>
 16. Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Exp Neurol* (periódicos na internet). 2023 [acesso em 18 mar. 2024]; 359:114238–8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-36206805>
 17. Villanueva V, García-Ron A, Smeyers P, Arias E, Soto V, García-Peñas JJ, *et al.* Outcomes from a Spanish Expanded Access Program on cannabidiol treatment in pediatric and adult patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B* (periódicos na internet). 2022 [acesso em 18 mar. 2024]; 137(Pt A):108958. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36327646/>
 18. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, *et al.* Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* (periódicos na internet). 2021 [acesso em 18 mar. 2024]; 62(10):2505–17. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.1703>
 19. Strickland JC, Jackson H, Schlienz NJ, Salpekar JA, Martin EL, Munson J, *et al.* Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* (periódicos na internet). 2021 [acesso em 18 mar. 2024]; 122:108205. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108205>
 20. Villanueva V, Carreño Martínez M del M, Gil-Nagel Rein A, López González FJ. New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with

cannabidiol. Revista de Neurología (periódicos na internet). 2021 [acesso em 18 mar 2024];72(S01):S1. Disponível em: <https://doi.org/10.33588/rn.72S01.2021017>