

O USO DO CANNABIDIOL NA SINDROME DE DRAVET LIKE

Renan Faria Terra Cabo¹, Fabrizio dos Santos Cardoso¹

(1) Centro Universitário Redentor (UNIREDENTOR), Itaperuna, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: drrenanterra@outlook.com.
fabrizio.cardoso@uniredentor.edu.br

Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Agradecimentos

Primeiramente à minha mãe, Ana Maria Terra, por sempre estar ao meu lado, me apoiar em todas as fases da minha vida e ser minha maior referência de força, dedicação e amor. Sem o seu exemplo, eu não estaria aqui realizando este sonho. À minha faculdade, Uniredentor, expresse minha gratidão pelo ambiente de aprendizado e crescimento em que me proporciona, assim como a todos os professores, que com seu conhecimento e incentivo me impulsionaram a buscar ser um médico melhor a cada dia. Deixo também um agradecimento especial ao meu tutor, Fabrizio, pela paciência, orientação e compreensão durante esta jornada acadêmica, fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui. A todos que contribuíram de alguma forma para a concretização deste trabalho e desta conquista, meu sincero muito obrigado.

Resumo

A Síndrome de Dravet (SD) é uma encefalopatia epiléptica rara e de difícil manejo, caracterizada pela resistência aos fármacos antiepilépticos convencionais. Diante dessa refratariedade terapêutica, o canabidiol (CBD) emergiu como uma alternativa promissora, mas a literatura ainda carece de uma consolidação abrangente sobre sua eficácia e segurança em diferentes contextos populacionais, justificando a necessidade de uma revisão sistemática. O presente estudo teve como objetivo analisar a eficácia e a segurança do CBD no tratamento da SD. Esta revisão narrativa incluiu Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que compararam o uso de CBD versus placebo em pacientes com SD. Foram excluídos ECR do tipo cross-over e cluster, bem como publicações não disponíveis na íntegra ou resumos sem desfechos de interesse. Os desfechos analisados foram frequência de crises convulsivas, melhora na condição geral e eventos adversos. A estratégia de busca eletrônica foi realizada nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, utilizando os operadores booleanos e palavras-chave: ("Cannabidiol" OR cannabidiol OR CBD) AND ("Dravet Syndrome" OR "Dravet syndrome" OR "severe myoclonic epilepsy of infancy" OR SMEI OR "Dravet-like") AND ("Randomized Controlled Trial" OR randomized OR placebo OR control OR trial). A busca inicial resultou em 241 estudos, dos quais 3 foram incluídos após triagem e avaliação de elegibilidade. Os resultados demonstraram que o CBD promoveu uma redução significativa na frequência de crises convulsivas em comparação ao placebo, com melhora na condição geral dos pacientes. Embora o CBD tenha sido geralmente bem tolerado, eventos adversos como sonolência, diminuição do apetite e elevações de transaminases foram observados, especialmente em pacientes que utilizavam valproato concomitantemente. Conclui-se que o CBD é uma terapia adjuvante eficaz para a SD, reduzindo a frequência de crises, mas requer monitoramento cuidadoso devido aos potenciais eventos adversos.

Palavras-chave: Canabidiol; Síndrome de Dravet; Epilepsia; Crises Convulsivas; Segurança.

1. Introdução:

A Síndrome de Dravet (SD) é uma encefalopatia epiléptica rara e grave de início precoce, geralmente associada a mutações no gene SCN1A, responsável pela codificação dos canais de sódio dependentes de voltagem. Clinicamente, caracteriza-se por crises febris prolongadas no primeiro ano de vida, que evoluem para múltiplos tipos de convulsões, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficits cognitivos e comportamentais, além de elevado risco de morte súbita (GUERRINI et al, 2011). Trata-se de uma condição de difícil manejo, visto que a maioria dos pacientes apresenta refratariedade aos fármacos antiepilépticos convencionais (SCHEFFER et al, 2017).

Diante da refratariedade terapêutica característica da SD, novas abordagens vêm sendo exploradas. Entre elas, destaca-se o CBD, um fitocanabinoide não psicoativo derivado da Cannabis sativa. Ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram que o uso adjuvante de CBD reduz significativamente a frequência de crises convulsivas em pacientes com SD quando comparado ao placebo (DEVINSKY et al, 2017; IBEAS BASSOUL et al, 2020). Em um estudo de fase II, avaliando segurança e farmacocinética, o CBD mostrou perfil favorável de tolerabilidade, ainda que com aumento de eventos adversos leves, como sonolência, diarreia e elevação de transaminases hepáticas (MILLER et al, 2020).

Além disso, estudos de seguimento a longo prazo demonstraram que o tratamento contínuo com CBD mantém a eficácia anticonvulsivante por até 48 semanas, com melhora relatada na qualidade de vida e comportamento dos pacientes (DEVINSKY et al., 2019). Pesquisas pré-clínicas também sugerem que o CBD pode exercer efeitos neuroprotetores e moduladores sobre comorbidades cognitivas e comportamentais, além de reduzir a mortalidade em modelos animais de SD (KAPLAN et al., 2020).

Assim, a introdução do CBD no tratamento da Síndrome de Dravet representa um avanço relevante tanto para a prática clínica quanto para a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. No entanto, seu uso ainda suscita debates sobre custo, acesso, regulação e segurança a longo prazo, evidenciando a importância de novas investigações que consolidem sua eficácia e segurança em diferentes contextos populacionais (REITHMEIER et al, 2021).

2. Materiais e Métodos

Esse estudo trata-se de uma revisão narrativa de Ensaios Clínicos Randomizados (RCT) sobre a comparação do uso de CBD versus Placebo para pacientes com SD usando métodos padronizados.

2.1. Estratégia de Busca

Foram utilizadas as seguintes bases de dados para conduzir a estratégia de busca eletrônica: PubMed e Cochrane Library. A estratégia de busca constituiu-se dos seguintes operadores booleanos e palavras-chave: (Cannabidiol OR cannabidiol OR CBD) AND (Dravet Syndrome OR "Dravet syndrome OR severe myoclonic epilepsy of infancy OR SMEI OR Dravet-like) AND (Randomized Controlled Trial OR randomized OR placebo OR control OR trial). Não foram aplicados filtros e não se restringiu a período de publicação dos artigos.

2.2. Critérios de Elegibilidade

Esta revisão incluiu apenas Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que abordem a comparação direta do uso de CBD versus placebo para o tratamento da Síndrome de Dravet Like.

Foram excluídos ECR do tipo cross-over e cluster, além dos não disponíveis/acessíveis na íntegra, as publicações apenas do projeto de ECR, resumos que não contemplem pelo menos um dos desfechos de interesse. Os desfechos analisados nos estudos incluíram, a frequência das crises convulsivas; melhora na condição geral; eventos adversos.

2.3. Extração de dados e síntese de dados

O processo de seleção dos estudos foi conduzido com o auxílio do Software RAYYAN e apresentado através do fluxograma PRISMA, com as devidas justificativas para a exclusão, em caso de serem artigos duplicados nas diferentes bases de dados, e após a análise do título, resumo e/ou da leitura do artigo na íntegra para verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão.

Uma tabela resumo com as características de cada estudo incluído foi construída contendo autor da publicação, características da intervenção e os desfechos analisados. Um resumo por desfecho proposto nesta revisão também

foi

conduzido.

3. Resultados

A busca nas bases de dados evidenciou um total de 241 estudos, sendo 160 do PubMed e 81 da Cochrane. Após a remoção de 30 duplicatas, 211 artigos foram selecionados para triagem. Destes, 181 foram excluídos com base na análise de título e resumo. Os 30 artigos restantes foram avaliados quanto à elegibilidade, resultando na exclusão de 23 por não atenderem aos critérios de inclusão e 4 por não possuírem os desfechos de interesse. Ao final, 3 estudos foram incluídos na revisão. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

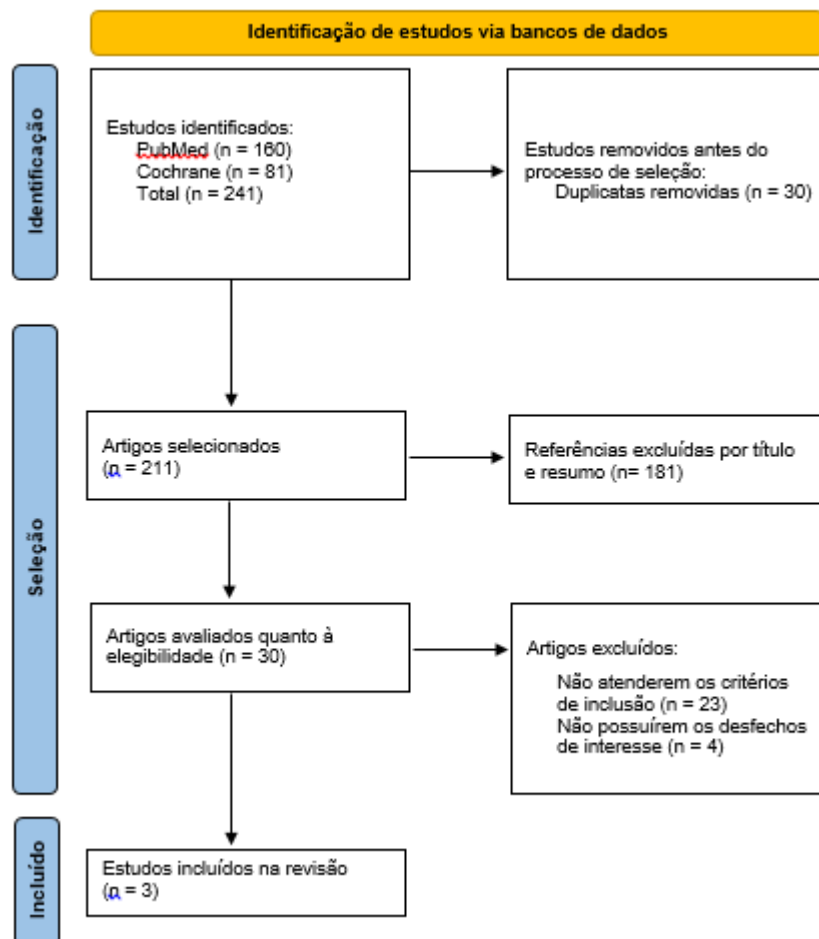


Figure 1. Fluxograma PRISMA com os resultados da coleta de dados.

As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1.

Autor (Ano)	Tipo de Estudo	Características da Intervenção	Objetivo Principal	Principais Achados
Miller et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Canabidiol (CBD) oral 10 mg/kg/dia (CBD10), 20 mg/kg/dia (CBD20) ou placebo por 14 semanas.	Avaliar a eficácia e segurança de uma formulação farmacêutica de canabidiol, 10 e 20 mg/kg/d, vs placebo para tratamento adjuvante de crises convulsivas em pacientes com síndrome de Dravet.	Ambas as doses de canabidiol adjuvante foram igualmente eficazes na redução de crises convulsivas associadas à síndrome de Dravet. A dose de 10 mg/kg/d teve um melhor perfil de segurança e tolerabilidade.
Devinsky et al. (2017)	Ensaio duplo-cego, controlado por placebo	Canabidiol oral 20 mg/kg/dia ou placebo, adicionado ao tratamento antiepiléptico padrão, por 14 semanas.	Estudar o canabidiol para o tratamento de crises refratárias na síndrome de Dravet.	O canabidiol resultou em uma maior redução na frequência de crises convulsivas do que o placebo e foi associado a taxas mais altas de eventos adversos.
Devinsky et al. (2018)	Ensaio randomizado, dose-ranging, de segurança	CBD (5, 10 ou 20 mg/kg/dia) ou placebo por 3 semanas.	Avaliar a segurança e a farmacocinética preliminar de uma formulação farmacêutica de canabidiol purificado em crianças com síndrome de Dravet.	A exposição ao CBD e seus metabólitos aumentou proporcionalmente com a dose. Foi observada uma interação com o N-CLB, provavelmente relacionada à inibição do citocromo P450 subtipo 2C19 pelo CBD. O CBD resultou em mais eventos adversos do que o placebo, mas foi geralmente bem tolerado.

Os estudos analisados investigaram a eficácia e segurança do CBD no tratamento da SD uma epilepsia infantil complexa e resistente a medicamentos. Um estudo multicêntrico analisou amostras em diferentes países (MILLER et al, 2020), em outro estudo foi feita uma amostra na Inglaterra (Devinsky et al, 2017), o qual utilizaram desenhos de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, ou ensaios de segurança com variação de dose.

O estudo de Miller et al. (2020), com uma amostra de 199 pacientes (2 a 18 anos) com síndrome de Dravet, avaliou doses de 10 mg/kg/dia (CBD10) e 20 mg/kg/dia (CBD20) de canabidiol oral versus placebo por 14 semanas. Os resultados demonstraram uma redução significativa na frequência de crises convulsivas, com 48,7% no grupo CBD10 e 45,7% no grupo CBD20, em comparação com 26,9% no grupo placebo. A redução percentual em relação ao placebo foi de 29,8% para CBD10 ($p=0,01$) e 25,7% para CBD20 ($p=0,03$). Os principais achados indicaram que ambas as doses foram igualmente eficazes, mas a dose de 10 mg/kg/dia apresentou um melhor perfil de segurança e tolerabilidade.

Devinsky et al. (2017), em um ensaio com 120 crianças e jovens adultos com síndrome de Dravet e crises refratárias, administrou canabidiol oral a 20 mg/kg/dia ou placebo por 14 semanas. A mediana da frequência mensal de crises convulsivas diminuiu de 12,4 para 5,9 no grupo CBD, enquanto no grupo placebo a redução foi de 14,9 para 14,1. A diferença mediana ajustada entre os

grupos foi de -22,8 pontos percentuais ($p=0,01$). Além disso, 43% dos pacientes no grupo CBD tiveram uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises, contra 27% no grupo placebo ($p=0,08$). A melhora na condição geral, avaliada pela escala de Impressão Clínica Global (CGIC), foi observada em 62% dos pacientes no grupo CBD versus 34% no grupo placebo ($p=0,02$). O estudo concluiu que o canabidiol resultou em maior redução na frequência de crises convulsivas, embora associado a taxas mais altas de eventos adversos.

Por fim, o ensaio de segurança de Devinsky et al. (2018), com 34 pacientes (4 a 10 anos), investigou doses de CBD de 5, 10 ou 20 mg/kg/dia ou placebo por 3 semanas. Os resultados farmacocinéticos mostraram que a exposição ao CBD e seus metabólitos foi proporcional à dose. Uma interação medicamentosa foi observada com o metabólito N-desmetilclobazam (N-CLB), com aumento de seus níveis, provavelmente devido à inibição do citocromo P450 subtipo 2C19 pelo CBD. Os eventos adversos mais comuns com CBD incluíram pirexia, sonolência, diminuição do apetite, sedação, vômitos, ataxia e comportamento anormal. Elevações de transaminases ocorreram em 6 pacientes que usaram CBD e valproato. O estudo concluiu que, apesar de mais eventos adversos, o CBD foi geralmente bem tolerado e a exposição aos seus metabólitos aumentou proporcionalmente com a dose.

4. Discussão

O presente estudo de revisão narrativa teve como objetivo analisar a eficácia e segurança do CBD no tratamento da SD, uma encefalopatia epiléptica rara e de difícil manejo. Os resultados da busca sistemática, que incluiu ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando CBD versus placebo, evidenciaram a inclusão de três estudos principais: Miller et al. (2020), Devinsky et al. (2017) e Devinsky et al. (2018). Estes estudos, conforme detalhado na seção de resultados, demonstraram uma redução significativa na frequência de crises convulsivas e um perfil de segurança geralmente aceitável para o CBD em pacientes pediátricos com SD.

Os achados do presente trabalho estão em consonância com a literatura científica mais recente que corrobora a eficácia do CBD como terapia adjuvante para a SD. O estudo de Devinsky et al. (2017), um dos pilares desta revisão, demonstrou uma redução substancial na frequência de crises convulsivas no

grupo tratado com CBD em comparação ao placebo. Especificamente, a mediana da frequência mensal de crises diminuiu de 12,4 para 5,9 no grupo CBD, enquanto no grupo placebo a redução foi de 14,9 para 14,1. Além disso, 43% dos pacientes no grupo CBD tiveram uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises, contra 27% no grupo placebo. Esses resultados foram corroborados por Miller et al. (2020), que, em um ensaio dose-dependente, observaram reduções de 48,7% e 45,7% na frequência de crises convulsivas com doses de 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia de CBD, respectivamente, em comparação com 26,9% no grupo placebo. A eficácia do CBD, portanto, é um achado consistente entre os estudos incluídos e a literatura mais ampla.

Em relação à segurança, os estudos analisados indicam que o CBD é geralmente bem tolerado, embora associado a eventos adversos. Devinsky et al. (2017) relataram que eventos adversos graves foram mais comuns no grupo CBD (16% vs. 5% no placebo), e alguns pacientes descontinuaram o tratamento devido a esses efeitos. Os eventos adversos mais frequentemente observados incluíram sonolência, diminuição do apetite e diarreia. O estudo de segurança de Devinsky et al. (2018) também destacou que a exposição ao CBD e seus metabólitos foi proporcional à dose, e que interações medicamentosas, como o aumento dos níveis de N-desmetilclobazam (N-CLB), podem ocorrer devido à inibição do citocromo P450 subtipo 2C19 pelo CBD. Elevações de transaminases foram notadas, especialmente em pacientes que utilizavam valproato concomitantemente, sugerindo uma interação que pode potencializar alterações hepáticas induzidas pelo valproato. No entanto, essas elevações geralmente se resolveram, mesmo com a continuidade do tratamento, indicando um estresse metabólico transitório.

Uma revisão narrativa mais recente de Aderinto et al. (2024) consolidou evidências de dez ensaios clínicos, reforçando que o CBD demonstrou reduções substanciais na frequência de crises e um perfil de segurança aceitável, com eventos adversos geralmente manejáveis. Este estudo também observou que a eficácia do CBD permaneceu independente da dosagem utilizada em alguns contextos, e que não houve distinções substanciais entre diferentes dosagens (5, 10 e 20 mg/kg/dia) em termos de eficácia, embora a dose de 10 mg/kg/dia tenha apresentado um melhor perfil de segurança e tolerabilidade no estudo de Miller et al. (2020).

As implicações clínicas desses achados são significativas. O CBD representa um avanço terapêutico importante para pacientes com SD refratária, oferecendo uma opção eficaz para o controle de crises convulsivas e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida. A necessidade de monitoramento de interações medicamentosas e de enzimas hepáticas, especialmente em pacientes que utilizam valproato, é crucial para otimizar a segurança do tratamento. A disponibilidade de diferentes dosagens permite uma abordagem individualizada, buscando o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade.

No entanto, o presente trabalho possui algumas limitações inerentes a uma revisão narrativa, como a potencial subjetividade na seleção e síntese dos estudos. Embora a estratégia de busca tenha sido sistemática, a ausência de uma meta-análise formal impede a quantificação precisa do efeito do tratamento e a avaliação da heterogeneidade entre os estudos. Além disso, a literatura ainda carece de dados de longo prazo sobre a eficácia e segurança do CBD em populações mais diversas e em diferentes contextos clínicos. Futuras pesquisas devem focar em estudos de vida real, avaliando o impacto do CBD na qualidade de vida a longo prazo, bem como investigando a otimização de dosagens e a gestão de eventos adversos em subgrupos específicos de pacientes. A elucidação completa dos mecanismos de ação do CBD e de suas interações com outros fármacos antiepilépticos também é uma área promissora para investigações futuras.

5. Conclusão

Este estudo de revisão narrativa concluiu que o CBD demonstra ser uma terapia adjuvante eficaz na redução da frequência de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Dravet. Os achados indicam que o CBD possui um perfil de segurança geralmente aceitável, embora eventos adversos, como sonolência e elevações de transaminases, possam ocorrer, especialmente em coadministração com valproato. Os objetivos desta revisão foram analisar a eficácia e a segurança do canabidiol no tratamento da Síndrome de Dravet, contribuindo para a compreensão de seu papel terapêutico nesta condição neurológica complexa.

6. Referências

DEVINSKY, Orrin et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 2017.

DEVINSKY, Orrin et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*, v. 60, n. 2, p. 294-302, 2019.

GUERRINI, Renzo; OGUNI, Hiroko. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic concept. *Epilepsia*, v. 52, s2, p. 10-12, 2011.

IBEAS BASSOUL, Pablo et al. Adjunctive cannabidiol in patients with Dravet syndrome: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Epilepsy & Behavior*, v. 102, p. 106-654, 2020.

KAPLAN, Jonathan S. et al. Cannabidiol improves survival and behavioral comorbidities of Dravet syndrome in mice. *British Journal of Pharmacology*, v. 177, n. 13, p. 2933-2945, 2020.

MILLER, Ian et al. The efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in pediatric patients with Dravet syndrome: A narrative review of clinical trials. *Frontiers in Neurology*, v. 11, p. 1-9, 2020.

REITHMEIER, Lara; MEYER, Carsten; MEYER, Helene. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: current evidence and perspectives. *Drugs*, v. 81, n. 11, p. 1229-1256, 2021.

SCHEFFER, Ingrid E.; LAGA, Nathalie. Dravet syndrome: Update on recent clinical and genetic advances. *Epilepsia*, v. 58, s1, p. 1-9, 2017.

STEELE, Emily et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome (GWPCARE1 Part A). *Neurology*, v. 90, n. 14, p. e1204-e1211, 2018.