



**O USO DO CANNABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

***CANNABIDIOL USE IN CHILDREN WITH DRAVET SYNDROME: A LITERATURE REVIEW***

***EL USO DE CANNABIDIOL EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DRAVET: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA***

Gabriela Gimenes Carvalho<sup>1</sup>, Fernanda Paza Mardula<sup>2</sup>, Maitê Montandon Gonçalves<sup>3</sup>, Maria Carolina Cervi Araujo<sup>4</sup>, Maria Eduarda Hirata dos Santos<sup>5</sup>, Gérsika Bitencourt Santos Barros<sup>6</sup>

e331230

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1230>

**RESUMO**

**Introdução:** A Síndrome de Dravet é uma encefalopatia epiléptica resistente à medicamentos e apresenta 3 fases que levam a comprometimentos cognitivos e comportamentais. Devido à ineficácia dos remédios existentes e necessidade de novas medidas terapêuticas, surgiu o interesse pelo uso de *canabidiol*. **Materiais e métodos:** foram utilizadas as palavras chaves *Dravet syndrome; Dravet; Dravet pharmacology; Dravet syndrome and cannabidiol; Cannabinoids epilepsy*. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Portal de periódicos da Capes e Google Acadêmico. Os critérios para a inclusão dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês entre 2011 e 2021 e com qualis mínimo B3, consultado na Plataforma Sucupira. Foram excluídos artigos cujos objetivos de trabalho não se alinhavam aos interesses dessa pesquisa. **Resultados:** Dentre os 53 artigos selecionados para análise, apenas 22 foram utilizados como amostragem final da pesquisa. Dentre eles, 12 tratavam exclusivamente sobre a síndrome de Dravet e seus aspectos clínicos. Foi constatado, em 10 artigos, a relação entre a Síndrome de Dravet e o uso de *canabidiol* como tratamento para a mitigação das crises convulsivas. Além disso, os artigos também destacam outros aspectos relacionados a patologia, como outras opções de medicamentos. **Conclusão:** A utilização do princípio ativo CBD é eficaz para um dos principais sintomas da síndrome de Dravet, as crises convulsivas, e vem sendo cada vez mais estudado devido sua alta eficácia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dravet. Dravet síndrome. Síndrome de Dravet e canabidiol. Mecanismo de ação da epilepsia canabidiol. Epilepsia canabidiol.

**ABSTRACT**

**Introduction:** *Dravet Syndrome is a drug-resistant epileptic encephalopathy and presents 3 phases, which lead to cognitive and behavioral impairments. Due to the ineffectiveness of existing drugs and the need for new therapeutic measures, the interest in the use of cannabidiol arose.* **Materials and methods:** *the keywords Dravet syndrome; Dravet; Dravet pharmacology; Dravet syndrome and cannabidiol; Cannabinoids epilepsy was used. The following databases were used: PubMed, Portal de periódicos da Capes and Google Acadêmico. The inclusion criteria for the articles were: articles published in Portuguese and English between 2011 and 2021 and with minimum qualis B3 that were consulted in the Sucupira Platform. Articles whose work objectives did not align with the interests of this research were excluded.* **Results:** *Among the 53 articles selected for analysis, only 22 were used as the final sample of the research. Among them, 12 dealt exclusively with Dravet syndrome and its clinical aspects. It was found, in 10 articles, the relationship between Dravet syndrome and the use*

<sup>1</sup> Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

<sup>2</sup> Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

<sup>3</sup> Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

<sup>4</sup> Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

<sup>5</sup> Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS - Universidade José do Rosário Vellano

<sup>6</sup> Professora das disciplinas de Farmacologia e Bases Celulares e Moleculares na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS -Alfenas), cursos de Medicina, Farmácia, Enfermagem, Nutrição, Odontologia, Psicologia e nos cursos de Especialização em Urgência e Emergência e Especialização em UTI. Possui graduação em Farmácia pela Universidade José do Rosário Vellano. Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANNABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

*of cannabidiol as a treatment for the mitigation of seizures. In addition, the articles also highlight other aspects related to the pathology, such as other drug options. **Conclusion:** The use of the active ingredient CBD is effective for one of the main symptoms of Dravet syndrome, the seizures, and is being increasingly studied due to its high efficacy.*

**KEYWORDS:** *Dravet. Dravet syndrome. Dravet syndrome and cannabidiol. Mechanism of action of cannabidiol epilepsy. Cannabidiol epilepsy.*

### RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Dravet es una encefalopatía epiléptica resistente a los fármacos y presenta 3 fases, que conducen a alteraciones cognitivas y conductuales. Debido a la ineficacia de los fármacos existentes y a la necesidad de nuevas medidas terapéuticas, surgió el interés por el uso del cannabidiol. **Materiales y métodos:** se utilizaron las palabras clave Dravet syndrome; Dravet; Dravet pharmacology; Dravet syndrome and cannabidiol; Cannabinoids epilepsy. Se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Portal de periódicos da Capes y Google Académico. Los criterios de inclusión de los artículos fueron: artículos publicados en portugués e inglés entre 2011 y 2021 y con cualidad mínima B3 que fueran consultados en la Plataforma Sucupira. Se excluyeron los artículos cuyos objetivos de trabajo no se alineaban con los intereses de esta investigación. **Resultados:** Entre los 53 artículos seleccionados para el análisis, sólo 22 fueron utilizados como muestra final de la investigación. Entre ellos, 12 trataban exclusivamente sobre el síndrome de Dravet y sus aspectos clínicos. Se encontró, en 10 artículos, la relación entre el síndrome de Dravet y el uso del cannabidiol como tratamiento para la mitigación de las convulsiones. Además, los artículos también destacan otros aspectos relacionados con la patología, como otras opciones farmacológicas. **Conclusiones:** El uso del principio activo CBD es efectivo para uno de los principales síntomas del síndrome de Dravet, las convulsiones, y está siendo cada vez más estudiado debido a su alta eficacia.

**PALABRAS CLAVE:** *Dravet. Dravet syndrome. Dravet syndrome and cannabidiol. Mechanism of action of cannabidiol epilepsy. Cannabidiol epilepsy.*

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Dravet é definida como uma encefalopatia epiléptica resistente à medicamentos que se apresenta até o primeiro ano de vida com crises febris ou afebril, generalizadas e unilaterais, tônico-clônicas ou clônicas, e podem ser associadas a mioclonia, ausências atípicas e convulsões parciais e por conta dessa atividade epiléptica contribuir para atrasos cognitivos e comportamentais (BRUNKLAUS; ZUBERI, 2014).

Além da fase inicial, caracterizada por convulsões febris, prolongada, clônica e generalizada, a Síndrome de Dravet é dividida em mais outras duas fases, chamadas de fase de piora e fase de estabilização. A fase de piora vem logo após a fase inicial e nesse momento as crises passam a acontecer com maior frequência e menos prolongadas. Em seguida, a fase de estabilização é caracterizada por tempos de crise ainda mais curtos, porém os tipos de crises se diversificam e há também maiores comprometimentos, tanto cognitivo como de linguagem (WHELLES; FULTON; MUDIGOUDAR, 2020).

A Síndrome de Dravet, na maioria dos casos, é resultado de mutações no gene que codifica a subunidade  $\alpha 1$  do canal de sódio controlado por voltagem (SCN1A), cerca de 70 a 80% dos casos. Essa mutação resulta em uma alteração na função dos canais de sódio Nav1.1 e compromete os



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

interneurônios gabaérgicos inibitórios causando aumento da excitabilidade neuronal por conta do comprometimento desses interneurônios em inibir, e isso faz com que aconteça o desequilíbrio entre a excitação e a inibição no cérebro (KAPLAN *et al.*, 2017).

Por conta da necessidade de um tratamento com maior eficácia para a Síndrome de Dravet, uma vez que essa é resistente à medicamentos surgiu o interesse pelo uso de *canabidiol* por conta de relatos bem-sucedidos na mídia e a capacidade do CBD de atenuar a atividade epiléptica, diminuindo assim a frequência das crises epiléticas de acordo com estudos realizados com crianças diagnosticadas com a Síndrome de Dravet (ALI; SCHEFFER; SADLEIR, 2018).

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é avaliar a influência e eficácia do uso do *canabidiol* no tratamento da Síndrome de Dravet em crianças.

### MÉTODO

Para a elaboração do estudo foi utilizado o método de revisão de literatura sistemática, com a finalidade de coletar e sintetizar os conhecimentos até então desenvolvidos acerca do tema e identificar em que níveis se fazem necessários novos estudos. Deste modo, as seguintes etapas foram seguidas para elaborar a revisão: elaboração de uma pergunta norteadora; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos, coleta de dados e pesquisa na literatura; análise e discussão dos resultados; elaboração da síntese dos conhecimentos desenvolvidos.

Para a elaboração da revisão, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: Em crianças diagnosticadas com Síndrome de Dravet, o tratamento com o *canabidiol* surte efeitos positivos?

Foram selecionados os artigos que cumpriam os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português ou inglês, compreendidos entre 2011 e 2021. Para a sua seleção, foram utilizadas as bases de dados listadas a seguir: PubMed, Portal de Periódicos da Capes e Google Acadêmico. Além disso, só foram admitidos artigos publicados cuja metodologia adotada permitisse observar evidências fortes, o que foi consultado na Plataforma Sucupira para a análise dos quais periódicos (qualis mínimo adotado: B3). Foi adotado como critério de exclusão artigos cujos objetivos não atendiam aos interesses dessa pesquisa.

Para a busca de artigos, foram utilizados os termos chaves: *Dravet syndrome; Dravet; Dravet pharmacology; Dravet syndrome and cannabidiol; Cannabinoids epilepsy; Dravet cannabidiol*.

Para a análise e síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, foi realizada uma tabela contemplando os seguintes critérios: autor, ano, tipo de estudo, objetivos e principais achados.

A apresentação da síntese do conhecimento produzido, representada nos resultados e conclusão, foi realizada de forma descritiva e objetiva a análise e interpretação crítica do conteúdo pelo leitor.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANNABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

**Tabela 1.** Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados Google Scholar, SciELO, PubMed e Portal de periódicos da CAPES, de acordo com as palavras-chave selecionadas.

Base de Dados	Estratégia de Buscas	Número de Referências Obtidas	Resumos Analisados	Referências Selecionadas para Análise	Selecionados para Revisão
Google Scholar	<i>Dravet syndrome</i>	21.000	6	2	1
	<i>Dravet</i>	26.700	9	3	1
	<i>What is Dravet syndrome</i>	20.900	4	1	1
	<i>Dravet syndrome and cannabidiol</i>	3.230	5	2	1
	<i>Cannabinoids epilepsy</i>	23.800	4	1	1
PubMed	<i>Dravet</i>	732	6	4	1
	<i>Dravet syndrome</i>	1985	8	4	1
	<i>Dravet cannabidiol</i>	87	5	3	1
	<i>Mechanism of action of cannabidiol epilepsy</i>	113	3	1	1
	<i>Phenotype for Dravet syndrome</i>	450	4	1	1
Periódico CAPES	<i>Dravet</i>	7.075	15	7	2
	<i>Dravet Syndrome</i>	6.013	10	6	3



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANNABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

	<i>Cannabidiol syndrome dravet</i>	667	8	5	2
	<i>What is dravet syndrome</i>	5.876	9	3	1
	<i>Phenotype for Dravet syndrome</i>	2.355	2	1	0
	<i>Dravet syndrome and cannabidiol</i>	667	10	4	1
	<i>Mechanism of action of cannabidiol epilepsy</i>	846	4	1	1
	<i>Cannabinoids epilepsy</i>	53	5	2	2
	<i>Cannabidiol Dravet</i>	669	2	1	0
TOTAL	-	123.224	121	53	22

### RESULTADOS

Utilizando as palavras-chave supracitadas foram obtidos um total de 123.224 resultados, sendo que foram analisados 121 resumos de acordo com o título e o ano de publicação. A partir disso, 53 estudos foram selecionados para análise, uma vez que relacionam a síndrome de Dravet, o uso do *cannabidiol* nas crises convulsivas e os mecanismos de ação do *cannabidiol* nas crises epiléticas. Para a seleção, os autores utilizaram os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, foram selecionados 22 artigos que abordavam sobre a síndrome de Dravet, dando ênfase ao uso do *cannabidiol* como tratamento para crianças com Síndrome de Dravet (Tabela 1). Dentre eles, 12 tratavam exclusivamente sobre a síndrome de Dravet e seus aspectos clínicos. Foi constatado, em



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

10 artigos, a relação entre a Síndrome de Dravet e o uso de *canabidiol* como tratamento para a mitigação das crises convulsivas.

Os artigos selecionados estão demonstrados na tabela 2. Foram destacados os autores, o ano de publicação, a metodologia utilizada, os objetivos e os principais achados dos artigos que se enquadraram ao tema da presente revisão.

**Tabela 2.** Distribuição das referências incluídas na revisão de literatura, de acordo com o autor e o ano de publicação, publicação, o tipo de estudo, os objetivos e os principais achados.

Nº	Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Achados
1	Lore Wyers, Karen Verheyen, Berten Ceulemans, An-Sofie Schoonjans, Kaat Desloovere, Patricia Van de Walle, Ann Halleman (2021)	Artigo de revisão	Este estudo tem como objetivo documentar a cinética da marcha nos pacientes com síndrome de Dravet e relatar o aumento dos momentos de apoio pelos membros inferiores nesses pacientes.	A síndrome de Dravet é um tipo de encefalopatia, desenvolvida em crianças e caracterizada por epilepsia resistente ao tratamento com comprometimento cognitivo e disfunção motora progressiva que prejudica, também, o andar do paciente. De acordo com os resultados obtidos na pesquisa, 27% dos pacientes possuem momentos persistentes de extensão interna do joelho durante a postura, 34% apresentaram inclinação do tronco para a frente, atingindo momentos de flexão interna do joelho e 39% tiveram magreza neutra ou para trás do tronco com momentos de flexão interna do joelho. Esses subgrupos se diferenciam em idade e mobilidade funcional.
2	Guerrini, Renzo, FRCP; Striano,	Editorial	Tal estudo visa transmitir conhecimentos sobre a	Concluiu-se que a Síndrome de Dravet é mais do que apenas



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

	Pasquale (2016)		síndrome de Dravet, mostrando que ela é muito mais do que apenas um tipo de epilepsia, correlacionando com outros estudos já publicados.	um tipo de síndrome. O espectro fenotípico da síndrome se ampliou para incluir uma série de manifestações clínicas adicionais e inesperadas. Quando se identifica o gene causador é possível realizar uma análise da mutação e com isso há um efeito cumulativo sobre o conhecimento clínico derivado do número crescente de pacientes identificados. Assim, mostrou-se que a epilepsia é certamente o principal problema clínico da síndrome de Dravet, mas não é o único de relevância médica e quando se aumenta a conscientização de todo o espectro clínico, e com isso mesmo que não tenha uma cura, facilita o tratamento.
3	Charlotte Dravet (2011)	Revisão	Esta revisão tem como objetivo informar sobre a história da Síndrome de Dravet, entendendo a modificação de seu nome, além de suas possíveis alterações genéticas e suas características clínicas.	O nome foi alterado por conta do componente mioclônico dessa epilepsia nem sempre estar presente, além de que variabilidades foram observadas na sintomatologia da doença. Uma média de 70% dos pacientes foram identificados com uma mutação na subunidade alfa do SCNIAGene. Além disso, houve uma análise das características clínicas, levando a distinção entre as formas típicas e atípicas,



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				descobririndo que ambas possuem o mesmo prognóstico desfavorável e o mesmo <i>background</i> genético.
4	James W. Wheless, Stephen P. Fulton e Basanagoud D. Mudigoudar. (2020)	Revisão de tópicos	Este estudo visa abordar as mais recentes opções de diagnóstico, tratamento e cuidados agudos em relação à síndrome de Dravet e também fornece informações sobre as dificuldades enfrentadas pelos epileptologistas pediátricos.	Pelo fato de existirem poucas opções para o tratamento dessa síndrome novas opções de testes genéticos que diagnosticam mais cedo a doença, fazendo com que o tratamento precoce seja mais eficaz. Medicamentos como o <i>canabidiol</i> foram testados e demonstrada eficácia no tratamento, sendo uma terapia adjuvante para o tratamento da síndrome de Dravet farmacorresistente. Esse diagnóstico precoce pode colaborar com o prognóstico de desfechos em longo prazo, fazendo com que a gravidade da doença não seja alta.
5	Joshua S. Kaplan, Nephi Stella, William A. Catterall, e Ruth E. Westenbroek (2017)	Artigo de Pesquisa	Tal estudo tem como objetivo mostrar que o <i>canabidiol</i> foi capaz de reduzir, de fato, a frequências das crises convulsivas e os déficits sociais, do tipo autista, quando realizado em um modelo genético de camundongo portador da síndrome de Dravet.	Testes clínicos com o uso de <i>canabidiol</i> na síndrome de Dravet (SD) demonstraram eficácia na redução da frequência de convulsões e benefícios no tratamento da SD. O CBD vem sendo eficaz na frequência, duração e gravidade das crises e para déficit sociais autistas em um determinado modelo de camundongo com a síndrome. Além disso, ele está



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				associado ao aumento da neurotransmissão inibitória, que está mediada pelo antagonismo do receptor acoplado à proteína G que é ativada por lipídios GPR55.
6	Eija Gaily, Anna-Kaisa Anttonen, Leena Valanne, Elina Liukkonen, Ann-Liz Träskelin, Anne Polvi, Markus Lommi, Mikko Muona, Kai Eriksson, Anna-Elina Lehesjoki (2013)	Pesquisa Original Completa	O objetivo foi evidenciar as mutações genéticas da Síndrome de Dravet, entendendo, principalmente, a encefalopatia aguda e as anormalidades nos lobos cerebrais.	Mutações nos genes SCN1A e PCDH19 geram a síndrome conhecida como Dravet. Apesar de ser uma doença conhecida, suas causas ainda estão sendo investigadas e seus dados a respeito da eletroencefalografia são limitados. A lesão em lobo temporal foi concluída como comum em pacientes com Dravet, fazendo com que eles possuam convulsões focais predominantes nas regiões posteriores. Além disso, variantes heterozigotas de POLG raras podem aumentar a suscetibilidade à lesão cerebral focal durante convulsões prolongadas em pacientes com Dravet.
7	Carla Marini, Ingrid E. Scheffer, Rima Nabbout, Arvid Suls, Peter De Jonghe, Federico Zara, Renzo Guerrini (2011)	Artigo Original	O objetivo do estudo foi analisar e compreender a etiologia e fatores genéticos envolvidos na Síndrome de Dravet.	Uma média de 70% a 80% dos pacientes com síndrome de Dravet possuem mutações no gene do canal de sódio. Essas mutações de genes em canais iônicos promovem uma patogênese significativa de uma série de síndromes de epilepsia, resultado em algumas



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				consideradas canalopatias. A SCN1A, que é a subunidade $\alpha 1$ do canal de sódio, possui a grande maioria das anormalidades genéticas, incluindo mutações baseadas em sequência. O diagnóstico precoce 3 opções de tratamentos mais adequados oferecem maiores chances de um melhor resultado na síndrome de Dravet.
8	Orrin Devinsky., J. Helen Cross, F.R.C.P.C.H., Linda Laux, Eric Mars, Ian Miller, Rima Nababout, Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Elizabeth A. Thiele and Stephen Wright.	Artigo Original	Este artigo tem como objetivo demonstrar que o <i>canabidiol</i> foi responsável por uma maior redução da frequência das crises convulsivas quando comparado ao placebo.	O interesse pelo <i>canabidiol</i> para o tratamento da epilepsia foi gerado por relatos da mídia sobre a eficácia em crianças com a síndrome de Dravet. Os critérios de triagem garantiram que os pacientes no estudo tivessem epilepsia grave e atendessem à definição da Liga Internacional contra a Epilepsia de epilepsia resistente a medicamentos. A falta de uma redução significativa na frequência de crises não convulsivas sugere que o efeito anticonvulsivo do <i>canabidiol</i> pode ser específico para crises convulsivas na síndrome de Dravet
9	Brooke K. O'Connell, David Gloss, Orrin Devinsky	Análise	Tal análise demonstra que os achados de segurança e eficácia apoiam o uso do <i>canabidiol</i> para as crises	Epilepsia resistente ao tratamento (TRE) afeta 30% dos pacientes com epilepsia e está associada a morbidade grave e



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

	(2017)		convulsivas da síndrome de Dravet.	aumento da mortalidade. Terapias à base de cannabis têm sido usadas para tratar a epilepsia há milênios, mas apenas nos últimos anos foi iniciada a coleta dados de ensaios clínicos randomizados (RCTs) controlados por placebo com alimentação adequada com <i>canabidiol</i> (CBD), um derivado da cannabis.
10	Gabriele Ruffolo, Pierangelo Cifelli, Cristina Roseti, Maria Thom, Erwin A. van Vliet, Cristina Limatola, Eleonora Aronica, Eleonora Palma (2018)	Pesquisa Original Completa	O objetivo foi realizar um estudo pioneiro sobre as correntes humanas evocadas por GABA A, por meio do uso de tecido cerebral cortical de pacientes com a síndrome de Dravet.	O estudo concluiu que os receptores GABA A possuem contribuição, em conjunto com os canais de sódio que apresentam anormalidades para que aconteça a hiperexcitabilidade que é característica dessa Síndrome. O potencial de reversão de GABA A é deslocado para valores mais despolarizantes no córtex de Dravet.
11	Royston A. Gray e Benjamin J. Whalley (2020)	Artigo de Revisão	O artigo tem como objetivo apresentar dados farmacológicos que sustentam o papel dos três alvos moleculares nas propriedades anticonvulsivas do CBD.	O <i>canabidiol</i> altamente purificado (CBD) demonstrou eficácia com um perfil de segurança aceitável em pacientes com SD em quatro ensaios clínicos randomizados. Embora o mecanismo de ação do CBD subjacente à redução de convulsões em humanos seja desconhecido, o CBD possui afinidade para vários alvos, em uma gama de classes



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				de alvos, resultando na modulação funcional da excitabilidade neuronal, relevante para a fisiopatologia de muitos tipos de doenças, incluindo epilepsia.
12	J. Helen Cross, Roberto H. Caraballo, Rima Nabbout, Federico Vigevano, Renzo Guerrini, Lieven Lagae. (2020)	Artigo de Suplemento	Este artigo visa demonstrar a importância do tratamento ideal da síndrome de Dravet, apesar de tratar-se de uma doença incurável, tendo como referência fármacos como: clobazam, estiripentol, valproato e, o mais recente, o canabidiol.	Os dois principais componentes neuroativos do CBD são o composto psicoativo D'9-tetrahydrocannabinol (TCH) e o <i>canabidiol</i> não psicoativo. O efeito do CBD nas convulsões não se restringe a síndrome de Dravet, resultados mostram que seja improvável um efeito específico, sendo um efeito antiepiléptico mais geral. O epidiolex é uma formulação de CBD como óleo líquido puro e que é produzido de uma forma consistente com garantia de qualidade de acordo com o padrão farmacêutico, tendo um conteúdo e uma estabilidade confiável. Foi registrado como produto farmacêutico e teve sua eficácia avaliada exclusivamente na SD e aprovada pela <i>Food and Drug Administration</i> dos EUA para seu uso.
13	Domenica Battaglia, Daniela Ricci, Daniela Chieffo, Francesco	Artigo de Revisão	Tal artigo visa fornecer informações sobre a neuropsicologia nos pacientes com síndrome de Dravet,	A hipótese de um fenótipo neuropsicológico original na síndrome de Dravet, consiste em um defeito na integração



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

	Guzzetta. (2015)		demonstrando um fenótipo central na SD.	sensorio-motora, especialmente das habilidades visuoespaciais, o que fica claro em pacientes que apresentam menos debilitações e nos primeiros anos de vida. Esse fenótipo central é eventualmente considerado dentro da análise da origem multifatorial etiológica do declínio cognitivo, que é especialmente expressa pela controvérsia encefalopatia / canalopatia.
14	Orrin Devinsky, Rima Nabhout, Ian Miller, Linda Laux, Marta Zolnowska, Stephen Wright, Claire Roberts (2018)	Pesquisa Original Completa	Tal estudo visa mostrar que um tratamento com CBD a longo prazo levou a reduções significativas na frequência das convulsões em pacientes com síndrome de Dravet com resistência ao tratamento.	Após um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi concluído que o <i>canabidiol</i> reduziu significativamente as convulsões associadas da SD. Um total de 264 pacientes foram tratados com CBD de longo prazo, com uma dose modal média de 21 mg/kg/d, sendo um tratamento médio de 274 dias. Além disso, os efeitos adversos desse tratamento foram diarreia, diminuição do apetite, pirexia e sonolência, sendo a maioria deles de leve e moderado. Logo nas 48 primeiras semanas do tratamento, 85% dos pacientes relataram melhora na condição geral após 48 semanas de tratamento e reduções



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				sustentadas nas crises convulsivas e totais.
15	Brian S.Alper, Eric W. Manheimer, Alan Ehrlich (2017)	Evidências para a prática clínica	O estudo visa responder se o <i>canabidiol</i> é capaz de reduzir o risco de convulsões resistentes aos medicamentos em pacientes com SD (Síndrome de Dravet).	O CBD resultou em uma redução maior na frequência de crises convulsivas do que o placebo e foi associado a taxas mais altas de eventos adversos. A adição de <i>canabidiol</i> à terapia antiepiléptica atual diminui a frequência de crises convulsivas em crianças e adolescentes com síndrome de Dravet e convulsões resistentes aos medicamentos. Além disso, a SD tende a ser farmacorresistente, aumentando o valor do <i>canabidiol</i> como opção terapêutica.
16	Antonio Leo, Emilio Russo, Maurizio Elia (2016)	Análise	Esta análise visa demonstrar o uso do canabidiol como um Medicamento Antiepilépticos (AEDs) moderno e seguro.	CBD mostrou várias vantagens, incluindo sua capacidade de reduzir convulsões e em modelos animais também demonstrou efeitos no desempenho cognitivo e nos transtornos de humor. Esses efeitos podem ser úteis no manejo de comorbidades psiquiátricas que costumam ser mais prejudiciais do que as próprias convulsões.
17	Claire M. Williams, Gary J. Stephens (2020)	Artigo de Revisão	Tal artigo tem como objetivo demonstrar os mecanismos de ação do CBD e os interesses iniciais nos componentes de	Os medicamentos desenvolvidos a base de CBD podem desempenhar um papel importante na terapia de



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

			cannabis no tratamento de epilepsias.	doenças, e com isso a procura por <i>cannabis</i> medicinal aumentou. Ensaios clínicos randomizados mostraram a eficácia do CBD em indivíduos com epilepsias de difícil tratamento. O estudo do <i>canabidiol</i> no tratamento de convulsões foi sustentado por pesquisas pré-clínicas realizadas na Universidade de <i>Reading</i> .
18	Alex C. Bender, Richard P. Morse, Rod C. Scott, Gregory L. Holmes, Pierre- Pascal Lenck- Santini (2011)	Revisão de literatura	Tem-se como objetivo descrever o mecanismo pelo qual as mutações no gene que codifica para os canais de sódio podem levar a atividade convulsiva e disfunção cognitiva.	A mutação associada à síndrome de Dravet é no gene SCN1A e é caracterizada por acometer crianças de até 1 ano, desencadeando convulsões frequentes, além de comprometer gravemente o cognitivo do paciente. Tais explicações são dadas a partir das alterações presentes nos canais de sódio dos indivíduos acometidos pela doença.
19	Orrin Devinsky, Anup D. Patel, Elizabeth A. Thiele, Matthew H. Wong, Richard Appleton, Cynthia L. Harden, Sam Greenwood, Gilmour Morrison, and Kenneth Sommerville. (2018)	Artigo Original	Este artigo tem como objetivo determinar a segurança e a farmacocinética de uma dose farmacêutica de <i>canabidiol</i> purificado (CBD) em crianças acometidas com a síndrome de Dravet.	A fim de realizar a pesquisa, trinta e quatro pacientes foram randomizados em grupos que receberam diferentes doses de CBD ou medicamento placebo. Notou-se que a exposição ao CBD e seus metabólitos foi proporcional à dose. Ademais foram descritos os AEs mais comuns no CBD: piroxia, sonolência, diminuição do



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				<p>apetite, sedação, vômito, ataxia e comportamento anormal.</p> <p>Seis pacientes em uso de CBD e valproato desenvolveram transaminases elevadas; nenhum atendeu aos critérios para lesão hepática induzida por drogas e todos se recuperaram. Nenhum outro sinal de segurança clinicamente relevante foi observado.</p>
20	Daniel Friedman, Orrin Devinsky (2015)	Artigo de revisão	<p>Esse trabalho possui o objetivo de fazer a análise de dados que possam sugerir se os compostos encontrados na cannabis possuem eficácia contra convulsões.</p>	<p>Apesar de existirem diversos tratamentos que auxiliam na epilepsia, muitos deles passam a ser comuns e afetar a qualidade de vida. Após muitos estudos, alguns lugares do mundo legalizaram a maconha para o tratamento de epilepsia, por conta de seu princípio ativo (CBD) apresentar respostas eficazes no tratamento das epilepsias.</p>
21	Andreas Brunklaus, Sameer M. Zuberi (2014)	Revisão Crítica	<p>Tal revisão visa demonstrar que a Síndrome de Dravet pode ser muito mais do que apenas uma encefalopatia epiléptica, podendo chegar a ser uma canalopatia, correlacionando seu genótipo e fenótipo.</p>	<p>Mutações relacionadas aos canais de sódio podem ser associadas a vários tipos de epilepsias. Evidências dos efeitos da disfunção de SCN1A apareceram em redes neuronais apontando no rumo de um modelo de canalopatia, causando também, os atributos neurológicos da síndrome de Dravet. Esse modelo de</p>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
 Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
 Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

				canalopatia provoca que o tratamento farmacológico e o reparo da neurotransmissão do GABA podem ajudar, também, a afetar as comorbidades causadas pela SD.
22	Shayma Ali, Ingrid E Scheffer, Lynette G Sadleir (2018)	Artigo de Revisão	Este artigo de revisão teve como objetivo mostrar que o <i>canabidiol</i> (CBD) apresenta eficácia semelhante em relação a outras drogas antiepilépticas nas epilepsias pediátricas graves.	O <i>canabidiol</i> (CBD) tem a maior evidência de eficácia antiepiléptica. Foram realizados três ensaios clínicos randomizados com placebo e duplo-cegos na síndrome de Dravet e com isso foi concluído que o CBD teve uma capacidade de reduzir de 38% a 41% as convulsões em comparação com 13% a 19% com placebo. Da mesma forma, o CBD resultou em uma taxa de resposta de 39% a 46% (redução de convulsão ou queda de convulsão de 50%) em comparação com 14% a 27% com placebo. O CBD foi bem tolerado.

### DISCUSSÃO

A Síndrome de Dravet (SD) não possuía essa denominação antes, era chamada de epilepsia mioclônica grave da infância (SMEI) em 1978, porém com o aumento dos casos em todo o mundo foram definidas as características dessa epilepsia e com isso passou a ser chamada de Síndrome de Dravet em 1989 (DRAVET, 2011). É definida como uma encefalopatia epiléptica com início no primeiro ano de vida e tem como característica ser resistente à medicamentos (GAILY *et al.*, 2013). Apesar da fase de início ter convulsões tipicamente induzidas por febre, prolongada, clônica e generalizada (WHELLES; FULTON; MUDIGOUDAR, 2020), a Síndrome de Dravet caracteriza-se por convulsões afebris e febris, generalizadas e unilaterais, tônico-clônicas ou clônicas, e podem ser



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

associadas a mioclonia, ausências atípicas e convulsões parciais (GUERRINI; STRIANO, 2016). Além disso, segundo Guerrini e Striano (2016), o atraso no desenvolvimento passa a ser explícito a partir do segundo ano de vida e é acompanhado por comprometimento cognitivo e transtornos de personalidade.

A fase de piora, subsequente a fase inicial, acontece entre as idades de 1 a 5 anos, na qual os pacientes apresentam outros tipos de crises, como mioclônicas, ausências atípicas e crises focais. Nessa fase, as crises são caracterizadas por serem mais frequentes, porém menos prolongadas. Antes dos 10 anos inicia-se a fase de estabilização que é posterior à fase de piora. Nesse momento as convulsões diminuem ainda mais o tempo de crise, contudo há maior diversificação, ou seja, os pacientes começam a apresentarem quadros de tipos variados de convulsões e isso faz com que aumente as chances de comprometimento cognitivo e de linguagem (WHELLES; FULTON; MUDIGOUAR, 2020).

Os pacientes que não apresentaram os sintomas comuns das 3 fases da doença foram denominados como portadores da forma atípica da Síndrome de Dravet. A forma atípica ou limítrofe é caracterizada por sinais e sintomas diferentes ou ausentes, como, ausência de crises mioclônicas, início com convulsões afebris ou focais, raridade de convulsões febris, ausência de convulsões focais, ausência de ausências atípicas, ausência de sinais neurológicos e psicomotores quase normais desenvolvimento nos primeiros 4 anos. Apesar de serem atípicos, compartilham as mesmas características e têm os mesmos resultados em termos de resistência aos medicamentos e déficits cognitivos (DRAVET, 2011).

Segundo Marini *et al.* (2011) foram encontradas mais de 500 mutações associadas à Síndrome de Dravet sendo a mais frequente mutações no gene SCN1A que é de 70 a 80% dos casos. Já outras mutações como as de sequenciamento são encontradas em 70% dos casos que compreendem mutações truncadas, *missense* e alterações no local de *splice*. As mutações familiares acontecem em 5 a 10% dos casos. Embora as mutações envolvendo o gene SCN1A serem as mais comuns, alguns pacientes que possuem o diagnóstico de Síndrome de Dravet possuem teste negativo para as mutações desse gene e nesse caso, esses pacientes podem ter deflexões exônicas de SCNA1 ou rearranjos cromossômicos envolvendo SCN1A e genes contíguos.

O gene SCN1A codifica o canal de sódio dependente de voltagem tipo I que possui grande importância na excitabilidade de neurônios e miócitos que, no cérebro, garantem a propagação do potencial de ação em neurônios. Um estudo realizado com camundongos observou que os suscetíveis a convulsões eram heterozigotos para a mutação no gene SCNA1 e as correntes de sódio foram encontradas em interneurônios gabaérgicos inibitórios e que nesses neurônios a frequência de potencial de ação estava prejudicada. A partir dessas observações sugeriu que o aumento da excitabilidade neuronal que causa as crises era resultado do prejuízo na capacidade dos interneurônios de inibir, e isso é o que causa o desequilíbrio entre a excitação e a inibição no cérebro (BENDER *et al.*, 2012).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

Essas mutações genéticas podem ser percebidas pela amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MPLA) e pela hibridização do genoma comparativo (CGH) para que seja possível identificar o tamanho da mutação e qualquer outro gene envolvido, caso tenha. Existem outras maneiras que podem ser usadas para identificar as mutações que afetam o gene SCNA1, como por exemplo fazer a análise como a análise de haplótipos com marcadores microssatélites e também polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) além disso, também pode utilizar a quantificação de amplicons multiplex (MAQ) (MARINI *et al.*, 2011).

O diagnóstico é baseado na observação dos 3 estágios da síndrome: inicial, fase de piora e estabilização. Na fase inicial, não é observada nenhuma anormalidade eletroencefalográfica (EEG) na ressonância magnética cerebral e nem espasmos infantis, portanto o diagnóstico se baseia apenas nos episódios convulsivos desencadeados por hipertermia. No segundo estágio, é possível identificar anormalidades interictais de EEG incluindo pico generalizado ou ondas polyspike além dos sinais e sintomas clínicos. Nos acometidos pela SD acima dos 5 anos de idade, o EEG mostra lentidão de fundo, frequentemente com descargas epileptiformes multifocais e / ou generalizadas e o critério diagnóstico também inclui exacerbação das convulsões induzidas por medicamentos antiepiléticos para canais de sódio, exame neurológico anormal (como marcha agachada, hipotonia, ataxia e destreza prejudicada) e deficiência intelectual. Além disso, em crianças mais velhas e adultos pode ser observado na ressonância magnética atrofia generalizada leve e esclerose hipocampal (WHELLES; FULTON; MUDIGOUDAR, 2020).

É importante que haja um diagnóstico precoce com o objetivo de iniciar o tratamento precoce, podendo melhorar o prognóstico de desfechos em longo prazo, como por exemplo diminuir as complicações cognitivas, motoras e comportamentais (WHELLES; FULTON; MUDIGOUDAR, 2020). Porém, como a sintomatologia clínica aparece progressivamente entre o primeiro e o quarto ano, o diagnóstico precoce é difícil (DRAVET, 2011).

Para Wyers *et al.* (2021), os desvios de marcha são sintomas característicos em pacientes com SD, e tornam-se evidentes com a idade, especialmente marcha ampla e agachada, as quais refletem uma falta de estabilidade do membro de apoio, provavelmente causada por distúrbios de controle neuromuscular subjacentes. A torção tibial externa e pé plano valgo foram constantemente observados em pacientes com SD, diminuindo o braço de alavanca do pé, e isso pode fazer com que o par flexão plantar-extensão do joelho se rompa. Conclui-se que os desvios de marcha são agravados com a idade, porém a natureza mecânica dos problemas ainda é desconhecida. A marcha agachada apresentada na SD difere-se da de pacientes acometidos pela paralisia cerebral, devido à ausência de espasticidade e contraturas (GUERRINI; STRIANO, 2016).

A Síndrome de Dravet é caracterizada pela sua resistência à medicamentos e o agravo do quadro que algumas drogas antiepiléticas podem causar, e, portanto, devem ser evitados (DRAVET, 2011). Os antigos fármacos para o tratamento de convulsões em epilepsias passaram a ser comuns ao sistema nervoso central além de afetar a qualidade de vida dos pacientes portadores de epilepsia



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

e para que esses indivíduos possuíssem opções de novos tratamentos que não tenham efeitos colaterais tão grande, foi necessário o estudo de novos medicamentos e tratamentos. Na imprensa leiga, o uso de *cannabis* foi bem aceito após os estudos mostrarem que os *canabinóides* agem no corpo humano por conta da sua ligação com os seus receptores (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015).

O interesse pelo uso de *canabidiol* para o tratamento de epilepsias vem crescendo cada vez mais e isso por conta dos resultados positivos que alguns pacientes tiveram ao utilizar esse tratamento. O *canabidiol* é composto pelo THC (D'9-tetrahydrocannabinol) e pelo CBD (*canabidiol* não psicoativo) (CROSS et al., 2020). O CBD demonstrou ter atividade anticonvulsivante in vitro e em camundongo com Síndrome de Dravet, isso é devido a sua capacidade de redução da hiperexcitabilidade neuronal através do potencial do receptor transiente vanilde 1 (TRPV1), a sua capacidade de ação antagonista do receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55) e modulação da recaptção da adenosina. A capacidade do CBD de inibir o receptor GPR55 é uma das principais sugestões para a sua eficácia na diminuição de crises epiléticas (DEVINSKY, 2018).

O TRPV1 é expresso no sistema nervoso central e em fibras aferentes periféricas e é responsável por promover a despolarização neuronal e aumentar a atividade sináptica e está altamente presente nas crises epiléticas uma vez que tem papel importante na excitabilidade neuronal. O receptor transiente vanilde 1 pode ser ativado por diversos estímulos e foi observado a capacidade do CBD de ser um agonista do TRPV1 uma vez que ocorre uma dessensibilização do canal TRPV1 após o uso do *canabidiol* (GRAY; WHALLEY, 2020).

Segundo Gray e Whalley (2020), por conta do mecanismo de ação do CBD e sua interação com o sistema purinérgico, independente de não haver afinidade apreciável e atividade agonista nos receptores A<sub>1</sub> ou A<sub>2a</sub>, o CBD irá aumentar a adenosina extracelular. Ademais, há inibição da absorção de adenosina em macrófagos e microglia pelo transportador de nucleotídeos equilibrado e aumenta a supressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) pelo uso de CBD.

Um estudo, que englobou 120 crianças e adultos jovens com a síndrome de Dravet e convulsões resistentes aos medicamentos, foi ministrado para testar a eficiência do *Canabidiol* como medicamento. Foi randomizado e a partir disso, os indivíduos receberam solução oral de *canabidiol* na dose de 20 mg por quilograma de peso corporal por dia ou placebo, além do tratamento antiepilético padrão. O período inicial foi de 4 semanas, um período de tratamento de 14 semanas (2 semanas de aumento da dose e 12 semanas de manutenção da dose), um período de redução gradual de 10 dias e um período de acompanhamento de segurança de 4 semanas. A partir da observação dos pacientes nesse período com as doses, concluiu-se que o *canabidiol* resultou em uma redução maior na frequência de crises convulsivas do que o placebo, porém não teve efeito em crises não-convulsivas, que, sugere que o efeito anticonvulsivante do *canabidiol* pode ser específico para crises convulsivas na síndrome de Dravet. Além disso, foi associado a eventos adversos, que podem ter ocorrido devido a interações com outras drogas antiepiléticas, incluindo sonolência e elevação dos níveis de enzimas hepáticas. (DEVINSKY, 2018). Um dos maiores fatores chaves do



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

estudo foi a eficácia do *canabidiol*, principalmente quando colocados em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo em indivíduos com epilepsias de tratamento complicado (WILLIAMS; STEPHENS, 2020).

A recomendação de dosagem pediátrica do *canabidiol* é que se inicie com 2,5 mg/kg/d duas vezes ao dia com manutenção semanal. Primeiramente haverá aumento para 5 mg/kg/d até que a dose máxima (20-25 mg/kg/d) seja atingida. É necessário monitoramento dos níveis sanguíneos devido a possibilidade de lesão hepatocelular. Caso aconteça de os níveis de transaminase se apresentarem acima de três vezes o limite superior do da normalidade (LSN) e de bilirrubina acima de duas vezes o LSN ou níveis de transaminases acima de cinco vezes o LSN, o uso de *canabidiol* deve ser interrompido (WHELLES; FULTON; MUDIGOUDAR, 2020). Os efeitos adversos mais apresentados são sonolência, diarreia, diminuição do apetite, piroxia, letargia, vômito e fadiga (O'CONNELL; GLOSS; DEVINSKY, 2017).

### CONCLUSÃO

Conclui-se que o *canabidiol* contribui no tratamento de crianças portadoras da Síndrome de Dravet. Foram encontrados diversos estudos que demonstram a eficácia do *canabidiol* em crises convulsivas, uma vez que o CBD está associado a vários receptores neuronais e sua capacidade de reduzir a hiperexcitabilidade neuronal. Assim, por ser uma doença incurável, tratamentos para seus principais sintomas, como as convulsões, são eficazes e auxiliam desde o diagnóstico precoce da doença.

### REFERÊNCIAS

ALI, Shayma; SCHEFFER, Ingrid E.; SADLEIR, Lynette G. Eficácia dos canabinóides na epilepsia pediátrica. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 1, p. 13-18, 2019.

BATTAGLIA, Domenica et al. Delineando um fenótipo neuropsicológico central para a síndrome de Dravet. **Epilepsy research**, v. 120, p. 91-97, 2016.

BENDER, Alex C. et al. Mutações SCN1A na síndrome de Dravet: impacto da disfunção do interneurônio nas redes neurais e no resultado cognitivo. **Epilepsy & Behavior**, v. 23, n. 3, p. 177-186, 2012.

BRUNKLAUS, Andreas; ZUBERI, Sameer M. Dravet syndrome—from epileptic encephalopathy to channelopathy. **Epilepsia**, v. 55, n. 7, p. 979-984, 2014.

CROSS, J. Helen et al. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures. **Epilepsia**, v. 60, p. S39-S48, 2019.

DEVINSKY, Orrin et al. Ensaio de segurança randomizado com variação de dose de canabidiol na síndrome de Dravet. **Neurology**, v. 90, n. 14, p. e1204-e1211, 2018.

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.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO DE LITERATURA  
Gabriela Gimenes Carvalho, Fernanda Paz Mardula, Maitê Montandon Gonçalves, Maria Carolina Cervi Araujo,  
Maria Eduarda Hirata dos Santos, Gérsika Bitencourt Santos Barros

DEVINSKY, Orrin et al. Teste de canabidiol para convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 2017.

DEVINSKY, Orrin et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **The New England Journal Of Medicine**. [s.l.], v.376, n.21, p. 2011-2020, Mai/Mai. 2017.

DRAVET, C. Dravet Syndrome History. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, p. 1-6, 2011.

FRIEDMAN, Daniel; DEVINSKY, Orrin. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 11, p. 1048-1058, 2015.

GAILY, E *et al.* Dravet syndrome: New potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. **Epilepsia**, v. 54, p. 1577-1585, 2013.

GREY, Royston A.; WHALLEY, Benjamin J. Os mecanismos de ação propostos do CBD na epilepsia. **Epileptic Disorders**, v. 22, p. S10-S15, 2020.

GUERRINI, R.; STRIANO, P. Dravet syndrome. **Neurology**, v. 87, p. 245-246, 2016.

KAPLAN, Joshua S. *et al.* Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. **Pnas**, v. 114, n. 42, p. 11229-11234, out. 2017.

LEO, Antonio; RUSSO, Emilio; ELIA, Maurizio. Canabidiol e epilepsia: Justificativa e potencial terapêutico. **Pesquisa farmacológica**, v. 107, p. 85-92, 2016.

MARINI, Carla et al. The genetics of Dravet syndrome. **Epilepsia**, v. 52, p. 24-29, 2011.

MELLIS, Craig. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. **Journal of paediatrics and child health**, v. 54, n. 1, p. 101-102, 2018.

O'CONNELL, Brooke K.; GLOSS, David; DEVINSKY, Orrin. Canabinóides na epilepsia resistente ao tratamento: uma revisão. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 341-348, 2017.

WHELESS, James W.; FULTON, Stephen P.; MUDIGOUDAR, Basanagoud D. Dravet Syndrome: A Review of Current Management: **Pediatric Neurology**, v. 107, p. 28-40, 2020

WILLIAMS, Claire M.; STEPHENS, Gary J. Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 24, p. 5509-5517, 2020.

WYERS, Lore et al. The mechanics behind gait problems in patients with Dravet Syndrome. **Gait & Posture**, v. 84, p. 321-328, 2021.