



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**CURSO DE MEDICINA**

**LAYNE NUNES LINS**

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA EPILEPSIA COM DERIVADOS DA  
CANNABIS SATIVA, EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET –  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador  
2021



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**CURSO DE MEDICINA**

**LAYNE NUNES LINS**

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA EPILEPSIA COM DERIVADOS DA  
CANNABIS SATIVA, EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DRAVET –  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora:  
Profa. Hermila Tavares Vilar Guedes

Salvador  
2021

Dedico este trabalho aos meus pais, familiares, amigos e mestres que me apoiaram e me incentivaram durante o processo de realização deste estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pelo apoio, incentivo e por acreditarem no meu potencial, em especial à minha mãe, por todo companheirismo, amor e dedicação. À minha família, pela força e compreensão por todos os momentos que estive ausente.

Aos meus amigos de longa data, e aqueles que a graduação me proporcionou, que preencheram meus dias de alegria e esperança.

Aos meus mestres que ao longo da vida contribuíram para o meu aprendizado e acreditaram no meu potencial. À minha orientadora e tutora de metodologia Hermila Guedes, que ministrou meu crescimento acadêmico, de modo tranquilo e sensível.

Agradeço a Deus pela vida e pela oportunidade de dar seguimento ao meu sonho, me tornando cada dia mais resiliente.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Dravet consiste em uma epilepsia refratária rara, de origem genética, que acomete crianças desde o primeiro ano de vida e acarreta conseqüentes alterações no neurodesenvolvimento. O tratamento padrão é realizado com diferentes anticonvulsivantes, que não cessam por completo as crises, de modo que a busca por fármacos que apresentem maior possibilidade de controle das crises tem sido foco de vários estudos. **Objetivos:** Verificar as evidências apresentadas na literatura acerca da efetividade dos derivados da *Cannabis sativa*: Tetra-Hidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD), no controle da epilepsia em pacientes pediátricos portadores da Síndrome de Dravet; identificar os paraefeitos do THC e do CBD; e verificar se existe superioridade de ação entre os compostos citados. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Sistemática, sendo realizadas buscas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, utilizando os descritores (DeCS), “Epilepsia”, “Tratamento”, “Síndrome de Dravet”, “Canabinoides”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 10 anos, em Inglês, Espanhol ou Português e envolvendo indivíduos até os 18 anos de idade. Foram excluídos estudos sem disponibilização de resumo. A qualidade metodológica foi avaliada através da escala CONSORT. **Resultados:** Dos 92 artigos identificados, 3 foram incluídos na análise, sendo a amostra total de 352 crianças com Síndrome de Dravet. Nessas, houve predominância do sexo feminino. A redução da frequência de crises convulsivas durante o tratamento foi de no mínimo 50% da linha de base, no total de crianças dos grupos CBD (221 indivíduos), variando de 43 a 56,4%. Os paraefeitos mais comuns no total de participantes foram a sonolência e a diminuição do apetite. A sonolência foi associada ao uso concomitante de clobazam. Outro achado foi o aumento das transaminases hepáticas, nos grupos que utilizaram o valproato. **Conclusão:** A presente Revisão Sistemática mostrou que nos três estudos houve redução da frequência de crises convulsivas com o uso do CBD. Não foi possível avaliar o THC por não terem sido encontrados estudos que contemplassem os critérios de amostragem. Os paraefeitos (relatados acima como associados ao uso de CBD) não comprometeram a avaliação positiva em todos os artigos estudados relatados do que na amostra do grupo placebo. Em se tratando de uma síndrome rara pelo fato de que as substâncias derivadas da *Cannabis sativa* ainda envolvem estigmas sociais, os estudos em foco apresentaram limitações no tamanho das amostras. Outra limitação para avaliação reside no uso concomitante de drogas anticonvulsivantes tradicionais.

Unitermos: Epilepsia. Tratamento. Síndrome de Dravet. Canabinoides.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dravet's Syndrome consists on a rare refractory epilepsy of genetic origin, which affects children from the first year of life and causes neurodevelopment changes. The standard treatment includes different anticonvulsants, which do not completely stop the attacks; so the search for drugs that have a greater possibility of the attacks controlling has been the focus of several studies. **Objectives:** To verify the evidences presented on literature about the effectiveness of *Cannabis sativa* derivatives: Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) for epilepsy control in pediatric patients with Dravet's Syndrome; identify the paraffects of THC and CBD; and verify if there is action superiority among the mentioned substances. **Methods:** This is a systematic review and searches were performed on the PubMed, LILACS and SciELO databases, using the descriptors (DeCS), "Epilepsy", "Treatment", "Dravet Syndrome", "Cannabinoids". Randomized clinical trials, published in the last 10 years, in English, Spanish or Portuguese languages and involving individuals up to 18 years of age were included. Studies without a summary were excluded. Methodological quality was assessed using the CONSORT scale. **Results:** There were 92 articles identified at start; 3 were included in the analysis, in a total sample of 352 children with Dravet's Syndrome. There was a predominance of girls. The reduction in the seizures frequency during treatment was at least 50% of the baseline, for the total of children in the CBD groups (221 individuals), ranging from 43 to 56.4%. The most common side effects in the total of participants were drowsiness and decreased appetite. Drowsiness was associated with the concomitant use of clobazam. Another finding was increased liver transaminases in the groups that used valproate. **Conclusion:** The present Systematic Review showed that in the three studies there was a frequency reduction of seizures for children using use of CBD. It was not possible to evaluate THC because no studies were found that met the sampling criteria. The paraffects (reported above as associated with the use of CBD) did not compromise the CBD positive evaluation in all articles studied. As a rare syndrome and due to the fact that substances derived from *Cannabis sativa* still involve social stigmas, the studies in focus presented samples size limitations. Another limitation for evaluation lies was the concomitant use of traditional anticonvulsant drugs.

Key Words: Epilepsis. Treatment. Dravet Syndrom. Cannabinoids.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>07</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>09</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>17</b>
4.1	Desenho do estudo	17
4.2	Pergunta de investigação	17
4.3	Estratégias de busca	17
4.4	Crerios de inclusão e exclusão	17
4.5	Variáveis de estudo	17
4.6	Aplicação do escore de Qualidade	18
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>31</b>
	<b>APÊNDICE 1</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Dravet (SD) apresenta-se como uma epilepsia refratária rara, de origem genética, que acomete crianças e inicia-se geralmente entre 1 e 18 meses de vida e acarreta importantes alterações no neurodesenvolvimento<sup>1,2</sup>.

A incidência citada na literatura varia de 1:15.700 a 1:40.000 nascidos vivos, com proporção similar em ambos os sexos. Estudos mostram que a síndrome corresponde a 3% dos casos de epilepsia em crianças de até 1 ano e cerca de 7% até os 3 anos de idade<sup>1</sup>.

Nos últimos anos, têm sido publicados estudos abertos e ensaios clínicos randomizados com relato de diminuição na frequência das crises convulsivas e melhora da qualidade de vida dos pacientes com SD, como consequência da utilização de derivados da *Cannabis sativa* - o Canabidiol (CBD) e o Tetra-Hidrocanabinol (THC)<sup>3</sup>. Como o cultivo e a comercialização da planta são proibidos no Brasil, é necessário obter licença especial para importação de produtos à base de *Cannabis*, sempre que um paciente recebe a prescrição para uso medicinal dos produtos citados.

Desde 2015, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), houve um aumento na demanda de solicitações para importação de produtos à base de canabidiol, cerca de aproximadamente 700%; especialmente a partir de 2018. O número de novos pacientes cadastrados passou de 826, em 2015, para 4.480 no primeiro trimestre de 2019. Tendo em vista que essas substâncias são importadas e a fabricação nacional é proibida, o preço é consideravelmente elevado<sup>4,5</sup>.

No Brasil, o projeto de Lei 399/15 que permite a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta *Cannabis sativa* está em análise no Congresso Nacional. Assim, torna-se importante avaliar a eficácia terapêutica da medicação, já que os alegados efeitos de seu uso são diretamente ligados à qualidade de vida dos pacientes

e, assim, colaborar com a ampla discussão acerca da importância de autorizar ou não o cultivo da *Canabis sativa* com finalidade comercial<sup>4,5</sup>.

## 2 OBJETIVOS

### **Geral**

- Verificar as evidências apresentadas na literatura acerca da efetividade dos derivados da *Cannabis sativa*: Canabidiol (CBD) e Tetra-Hidrocanabinol (THC) no controle da epilepsia em pacientes pediátricos portadores da Síndrome de Dravet.

### **Específicos**

- Identificar os parâmetros do CBD e do THC;
- Verificar evidências de superioridade de algum dos canabinóides citados, quanto ao efeito terapêutico em foco.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### **Conhecendo a Síndrome de Dravet**

A Síndrome de Dravet, previamente nomeada como epilepsia mioclônica grave da infância (SMEI), consiste em uma síndrome epiléptica, genética, rara, que afeta a população pediátrica precocemente, com média de início entre 5 a 8 meses de idade. Trata-se de uma epilepsia refratária, envolvendo comorbidades relacionadas ao neurodesenvolvimento<sup>1,2</sup>.

Entre os pacientes que possuem SD, 70 a 80% apresentam uma mutação no cromossomo 2q24, mais especificamente no gene do canal de sódio controlado por voltagem (SCN1A), na subunidade alfa-1. Em 20 a 30% desses pacientes não foram identificadas mutações específicas em SCN1A. Uma parte deles não tem o diagnóstico molecular elucidado, apesar de terem sido submetidos a estudos adicionais que identificaram mutações em outros genes: PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A e, raramente, HCN1, KCNA2 e GABRG2<sup>1</sup>.

O mecanismo fisiopatológico envolvido nas mutações do SCN1A consiste na inibição dos interneurônios inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA); o que acarreta hiperexcitabilidade neuronal. Essa explanação é conhecida como “hipótese do interneurônio”. De acordo com essa hipótese, a haplo-insuficiência genômica afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) a nível de córtex, cerebelo, gânglios basais ou hipotálamo; e a sintomatologia da SD depende do local envolvido e pode incluir: crise convulsiva, ataxia, marcha agachada, desregulação térmica e transtornos do sono<sup>2</sup>.

As apresentações clínicas da SD progridem com o tempo. A epilepsia refratária caracteriza a SD, podendo apresentar distintos tipos de convulsões, retardo no desenvolvimento neurológico (o qual passa a ser percebido após o surgimento das crises) e permanente comprometimento motor e cognitivo<sup>1,2</sup>.

De acordo com PAVONE *et al.* (2018), os critérios para estabelecer o diagnóstico da SD são:

- desenvolvimento normal até o surgimento das crises;
- duas ou mais crises convulsivas febris antes de completar o primeiro ano de vida;
- as crises são mioclônicas, hemiclônicas ou tônico-crônicas;
- e convulsões refratárias após 2 anos de idade.

As crises epiléticas surgem no primeiro ano de vida, principalmente entre os 5 a 8 meses de idade; podendo variar de 1 até os 18 meses. As crianças afetadas não apresentam, até o início das convulsões, qualquer comprometimento físico e psicomotor<sup>1,2</sup>.

Inicialmente, as crises convulsivas apresentam-se como febris, tônicoclônicas generalizadas ou hemicconvulsivas e recorrentes. A partir de 2 anos de idade, podem ser mioclônicas e, progressivamente, podem tornar-se crises focais, de ausência atípica ou com estado de redução do nível de consciência (obtundação). As crises duram, em média, 10 a 15 minutos, podendo progredir para o estado de mal epilético<sup>1,2</sup>.

As crises da SD podem ser desencadeadas por diferentes fatores: hipertermia, imunização, luzes intermitentes, banho, alimentação, esforço excessivo e mesmo por fármacos anticonvulsivantes bloqueadores dos canais de sódio<sup>1,2</sup>.

### **Sobre o tratamento da Síndrome de Dravet**

O tratamento da SD visa diminuir a duração e o número de convulsões apresentadas pelos pacientes, além de prevenir o estado do mal epilético e reduzir os efeitos adversos dos anticonvulsivantes.

Em geral, o arsenal terapêutico da SD é composto pelos seguintes anticonvulsivantes: valproato de sódio, clobazam, topiramato, estiripentol, levetiracetam e brometos. A resistência às medicações é comum na SD<sup>3</sup>.

Os fatores que estão relacionados com a resistência aos anticonvulsivantes envolvem aspectos estruturais, tipo e duração da crise e aspectos referentes ao momento inicial do tratamento farmacológico. Além desses, também influenciam na efetividade da resposta: início precoce da doença no primeiro ano de vida, histórico de mal epilético, disfunção cerebral estrutural decorrente do neurodesenvolvimento embriológico, anomalias vasculares, declínio neuropsicológico, crises recorrentes e de duração prolongada e imprecisão da terapêutica inicial seja ela monoterapia ou combinada<sup>6,7</sup>.

Quanto à farmacodinâmica, a maior parte dos anticonvulsivantes atua bloqueando canais de cálcio ou fomentando sua inibição e, conseqüentemente, a resistência; seja por acesso ao sítio-alvo ou por ausência de sensibilidade das moléculas-alvo desses fármacos<sup>8,9,10</sup>.

A toxicidade relatada como “não significativa” é apontada como um efeito positivo do CBD; pois mesmo em doses elevadas e com uso a longo prazo, tem sido considerada como tolerável e segura. Além de reduzir a frequência das crises, o CBD melhora o estado de alerta da criança; e os efeitos adversos, como sonolência e fadiga, quando ocorrem, são de intensidade leve a moderada. Não têm sido descritos efeitos graves, não sendo necessário suspender a droga no curso do tratamento<sup>11</sup>.

O THC é o principal canabinoide presente na *Cannabis sativa*, por ser o principal indutor psicoativo. No entanto, seu uso terapêutico tornou-se limitado devido aos efeitos adversos graves; dentre eles disforia, alucinações, alterações de percepção, anormalidades no pensamento e transtorno de personalidade. Sonolência tem sido descrita na literatura, como efeito leve. O CBD atua como antagonizador competitivo do THC, promovendo bloqueio e inibição do humor, enquanto o THC causa euforia<sup>11</sup>.

Deve-se ressaltar que os fármacos antiepiléticos tradicionalmente utilizados acarretam efeitos adversos graves, tais como a hepatotoxicidade e teratogenicidade do valproato; sedação e síndrome de abstinência do

clobazam; e irritabilidade e inflamação de via aérea superior, do Levetiracetam<sup>12</sup>. Considerando que os pacientes acometidos por SD integram os 30% de pessoas que apresentam resistência aos anticonvulsivantes usuais, mas que deverão utilizar essa classe de fármacos por toda a vida; e que pacientes pediátricos estão em fase de crescimento e desenvolvimento, se faz necessário considerar as reações adversas a tais medicamentos, antes de iniciar a terapêutica. Nos últimos 20 anos, tem-se buscado estudar e desenvolver novos antiepiléticos visando melhorar o perfil de segurança, eficácia e efeitos adversos. Entretanto a porcentagem das pessoas que apresentam farmacoresistência mantem-se inalterada, apesar do progresso constante no desenvolvimento de novos fármacos<sup>11,12</sup>.

### **Compostos da *Cannabis sativa* e seu mecanismo de ação**

A *Cannabis* é um arbusto oriundo da Ásia, da família Cannabaceae, da espécie *sativa*. Há diferenciação entre as plantas feminina e masculina, tanto no aspecto quanto na concentração das substâncias; o que varia também de acordo com o ambiente em que é cultivada<sup>11</sup>.

A planta passou a ser estudada devido a seus efeitos neurobiológicos, tendo sido encontrado um receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e, a partir deste, foi possível desvendar o sistema endocanabinóide. Essa descoberta originou uma nova classificação e a classificação de canabinoides e compostos responsáveis pela interação nos seus receptores em: endógenos, fitocanabinoides ou sintéticos<sup>13</sup>.

Cerca de 400 compostos químicos estão contidos na planta, sendo 120 fitocanabinoides, os quais promovem efeitos psicoativos e farmacológicos. Dentre os fitocanabinoides citam-se: THC, CBD, canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabicitolol (CBL), canabielsoin (CBE), canabinol (CBN), canabinodiol (CBND), canabitriol (CBT)<sup>11,13</sup>.

O sistema endocanabinóide possui dois receptores canabinoides endógenos, que são acoplados à proteína G:CB1 e CB2. A distribuição desses receptores difere; pois o CB1 (envolvido nos efeitos psicoativos dos

canabinoides) é bem distribuído no SNC (neocórtex, hipocampo, gânglios da base, amígdala, cerebelo e hipotálamo); enquanto os receptores CB2 são mais encontrados fora do SNC, em células imunológicas e alguns neurônios. Os ativadores fisiológicos, ou seja, agonistas endógenos desses receptores são cinco: a anandamida (AEA), o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), o éter noladin, a virodamina e a N-araquidonoildopamina (NADA), tratando-se, portanto, de um sistema neurológico homeostático, que promove ações centrais e periférica, além de ações cardiovasculares, hepáticas, imunes e musculoesqueléticas<sup>13</sup>.

Após ser absorvido, o THC é difundido de forma rápida para os tecidos, sendo acumulado na gordura corporal e, assim, tem capacidade de ligar-se a receptores CB1 e CB2, sendo metabolizados pelas enzimas CYP3A e CYP2C, resultando em 80 metabólitos. O THC apresenta meia-vida de aproximadamente 7 dias, devido a esse acúmulo no tecido adiposo; e a biodisponibilidade quando administrado por via oral é menor do que pela via inalada<sup>13</sup>.

A ação do CBD ocorre através da inibição da degradação da Anandamida e dos efeitos antioxidantes, agindo como agonista inverso no receptor CB2. O CBD não tem ação significativa sobre os receptores CB1 e CB2<sup>13</sup>.

### **Liberação e custo para o uso da *Cannabis sativa***

O uso medicinal da planta foi legalizado nos Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Uruguai e em alguns países da União Europeia. O incremento de pesquisas com esse foco, nos últimos 10 anos, tem estimulado ações que visam liberar os estudos clínicos para ampliar o conhecimento e possibilitar a legalização do uso terapêutico dos derivados da planta<sup>13</sup>.

Em 24 estados dos EUA, dentre eles o Colorado, Flórida e Washington, o uso terapêutico da planta é legalizado para tratamento, em casos específicos de câncer, epilepsia e glaucoma. É necessário um atestado médico para autorização e efetivação da compra legal<sup>13,14</sup>.

No Brasil em 2015, o CBD mudou de classificação, passando a ser considerada “substância controlada” pela ANVISA, através da Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA – RDC N° 17:

“Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde”<sup>15</sup>.

Para ter acesso ao produto, o pedido deve ser protocolado por pessoa física, incluído na categoria excepcional de importação de medicamentos especiais controlados, sem registro no país. Requer um formulário de solicitação, com prescrição médica, laudo médico com informação do Código Internacional de Doenças (CID) correspondente, contendo o nome da doença, além da descrição do caso, com a justificativa médica do uso do medicamento, apresentando os possíveis benefícios da droga solicitada, em comparação com as alternativas de tratamento registradas pela ANVISA. Também deve ser anexado um termo de responsabilidade, assinado pelo médico e pelo paciente ou seu responsável legal<sup>15</sup>.

O pedido é analisado pela ANVISA, de modo individualizado e específico, podendo ser autorizado ou negado. O prazo de posicionamento da ANVISA é de 9 dias e, se aprovado, a licença de uso tem validade de até 1 ano<sup>15</sup>.

Em 2017, foi registrado pela ANVISA o primeiro medicamento derivado da *Cannabis sativa* no Brasil. Aprovado em mais 28 países, o Mevatyl®, que contém 27mg/mL de THC + 25mg/mL de CBD, apresentado em spray para solução oral e indicado em casos de espasticidades graves, como na esclerose múltipla. Não pode ser utilizado em crianças e adolescentes menores que 18 anos; e não é indicado no tratamento de epilepsia, devido ao THC, pelo potencial de agravamento das crises<sup>16,17</sup>.

Diversas formas de apresentação dessa substância existem no mercado exterior, com variação de valores financeiros e de outras substâncias na composição da medicação. No Brasil, uma caixa com 3 frascos de 10 ml, custa aproximadamente R\$3.000,00 e supre 45 dias. Adquirindo o produto por importação, o tratamento para 30 dias passa a R\$1.500,00<sup>17</sup>. Quanto ao

extrato de *Cannabis*, rico em CBD, também conhecido como óleo, sua importação custa em torno de US\$150 a US\$450 por frasco com 30 ml; com custo médio mensal de até US\$5.000. Como é um tratamento dose-dependente, este valor varia com a idade, peso e dose para cada paciente<sup>18</sup>.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1. Desenho de Estudo**

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura.

### **4.2. Pergunta de investigação**

O uso terapêutico de derivados da *Cannabis sativa*, também chamados canabinóides: Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ou Canabidiol (CBD) é efetivo para controle de crises epiléticas em pacientes portadores de Síndrome de Dravet?

### **4.3. Estratégias de busca**

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações de descritores: “Epilepsis”, “Treatment”, “Dravet Syndrom”, “Cannabinoids” foram utilizados para busca na base de dados eletrônicas PubMed (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*).

Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram analisadas para verificar sua adequação ao estudo. O protocolo PRISMA foi utilizado como base para a realização do presente estudo.

### **4.4. Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados; publicados nos últimos 10 anos; em Inglês, Espanhol ou Português; envolvendo indivíduos até os 18 anos de idade.

Como critério de exclusão considerou-se: artigos sem resumo.

### **4.5. Variáveis de estudo**

Foram coletados os seguintes dados: título; autor(es); ano de publicação; país de origem; periódico; objetivo(s); desenho de estudo; método; tamanho da amostra; idade dos participantes; resultados / conclusão.

#### 4.6. Aplicação do escore de qualidade

Nos artigos selecionados foi aplicado o ConsoRT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), recomendado para avaliar ensaios clínicos randomizados (apêndice A)<sup>19</sup>, por dois pesquisadores, sendo considerados adequados aqueles estudos que contemplaram ao menos 75% do check-list, o equivale a 18,75 pontos.

A busca identificou 92 artigos, sendo dois repetidos. Assim, 90 artigos com resumos completos foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade, resultando na exclusão de 86 artigos, de modo que apenas 4 deles foram selecionados para aplicação do escore de qualidade. Nesta etapa 1 artigo foi excluído, restando 3 artigos que integraram a presente revisão sistemática.

(Figura 1)

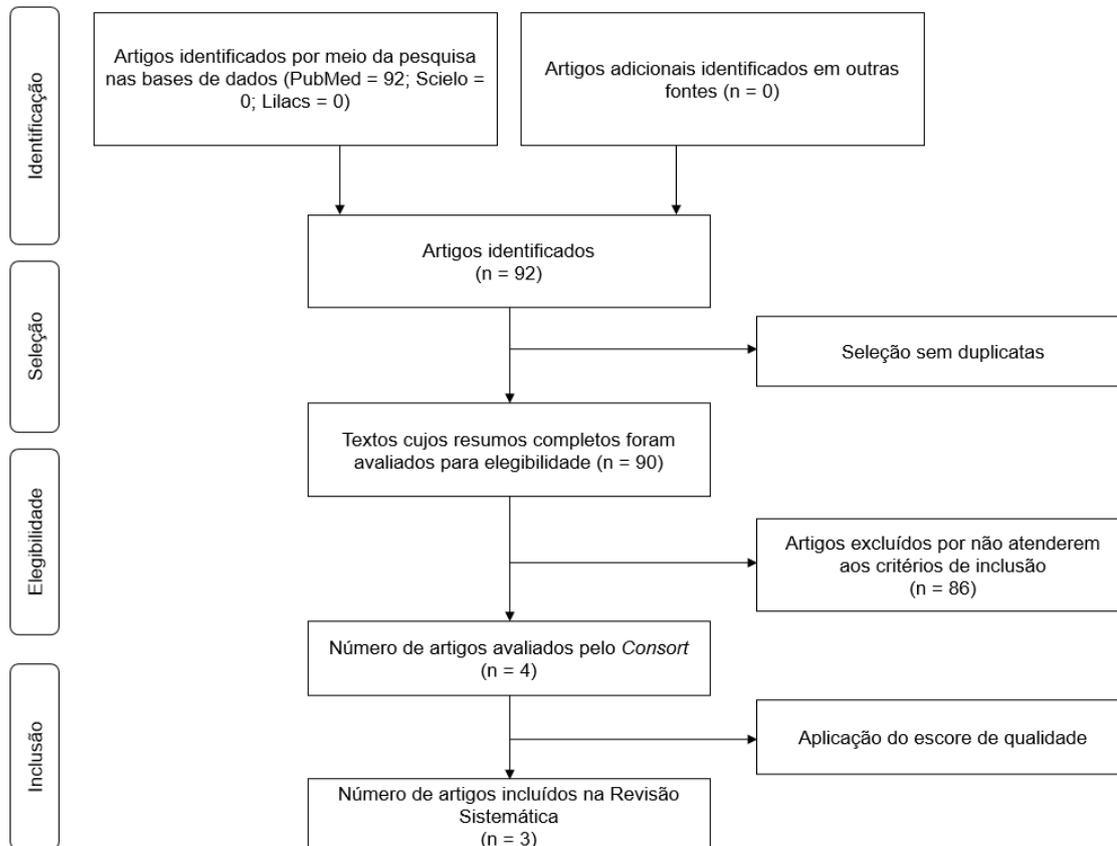


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características dos estudos

Todos os três artigos incluídos são ensaios clínicos randomizados duplo-cegos; ambos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), e publicados em Inglês.

Os artigos somaram uma amostra de 352 crianças portadoras de Síndrome de Dravet, das quais 221 utilizaram o canabidiol (CBD) e 131 constituíram grupos controles (Tabela 1). Nos estudos em foco, os indivíduos utilizaram o CBD de forma concomitante a anticonvulsivantes tradicionais, adicionando-o ao tratamento utilizado anteriormente. Dentre os anticonvulsivantes tradicionalmente utilizados, foram identificados: clobazam, valproatos, estiripentol, levetiracetam e topiramato.

Todos os estudos foram financiados pela GW Pharmaceuticals, utilizando solução oral de CBD purificado, na concentração de 100mg/ml. As doses do CBD variaram entre 10 e 40mg/kg/dia. O tempo de duração dos estudos variou de 11 a 32 semanas; e em todos os estudos houve redução gradual da dose inicial, pelo período de 10 dias.

**Tabela 1. Informações gerais dos artigos estudados sobre efetividade do Canabidiol**

AUTORES	TÍTULO	PAIS / ANO PUBLICAÇÃO	SCORE DE QUALIDADE (CONSORT)	DESENHO METODOLÓGICO	TAMANHO DA AMOSTRA (N)			UTILIZAÇÃO DA DROGA	DESFECHO*
					GRUPO TESTE	GRUPO CONTROLE	AMOSTRA TOTAL		
Devinsky <i>et al</i>	Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet	Estados Unidos e Europa (2017)	24/25	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo	61	59	120	Continua com adequação da dose	Resposta positiva
Devinsky <i>et al</i>	Ensaio de segurança randomizado com variação de dose de canabidiol na síndrome de Dravet	Estados Unidos e Reino Unido (2018)	22,5/25	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo	27	7	34	Continua com adequação da dose	Resposta positiva
Miller <i>et al</i>	Efeito do intervalo de dose do canabidiol oral adjuvante versus placebo na frequência das crises convulsivas na síndrome de Dravet: Um ensaio clínico randomizado	Estados Unidos, Espanha, Polónia, Holanda, Austrália e Israel (2020)	25/25	Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo	133	65	198	Continua com adequação da dose	Resposta positiva
TOTAL					221	131	352		

\*Desfecho = Redução da frequência de crises

## 5.2 Efetividade do canabidiol na redução da frequência de crises convulsivas da Síndrome de Dravet

O estudo realizado por Devinsky *et al.* (2017) em 23 centros nos EUA e Europa, mostrou características semelhantes entre os 120 indivíduos incluídos na análise, com média de idade de 9,8 anos (variação de 2,3 a 18,4) e 52% do sexo masculino. Os pacientes apresentaram a mediana de 13 crises por mês (com variação de 3,7 a 1717). Os cinco medicamentos antiepiléticos mais utilizados de modo concomitante ao CBD foram, por ordem de frequência: clobazam (65%), valproatos (todas as formas, 59%), estiripentol (42%), levetiracetam (28%) e topiramato (26%)<sup>20</sup>.

Crise convulsiva tônico-clônica generalizada foi relatada mais frequentemente (78%), seguida pelo tipo tônico-clônica secundariamente generalizada (21%). Outros tipos ocorreram com frequência muito inferior. Com relação ao relato de

crises “não convulsivas”, ocorreu em 61% dos pacientes do grupo de CBD e 69% do grupo placebo respectivamente<sup>20</sup>.

Em 114/118 crianças houve relato de atraso no desenvolvimento; sendo classificado como leve a moderado em 50% e grave ou profundo em 48% dos casos<sup>20</sup>.

A frequência das crises convulsivas diminuiu durante o curso do tratamento no grupo de CBD; tendo a mediana inicial de 12,4 crises por mês, evoluído para 5,9 por mês, significando uma redução de 38,9%. No grupo placebo, a mediana da quantidade de crises convulsivas mensais diminuiu de 14,9 para 14,1; reduzindo de 13,3%. Na comparação entres os distintos grupos, a diferença média ajustada da frequência de crises reduziu 22,8%. Ao final do estudo, concluiu-se que, durante o período de tratamento com CBD, houve redução do número de crises convulsivas por mês, em 43% dos pacientes, enquanto no grupo placebo, houve redução de 27%. No grupo CBD, 3 pacientes não apresentaram crises. Quanto às chamadas “crises não convulsivas”, não houve diferenças significantes entre os grupos. Não ocorreu óbito durante o estudo<sup>20</sup>.

Em outro estudo, Devinsky *et al.* (2018) realizaram uma pesquisa em 12 centros nos EUA e no Reino Unido, contando com 34 pacientes, com média de idade de 7,6 anos (variando de 4,0 a 10,9 anos); predominantemente de etnia branca (71%); sendo 53% do sexo feminino. A amostra estudada apresentava, ao início do estudo, até 4 crises convulsivas mensais. As drogas antiepiléticas utilizadas e o percentual de pacientes em uso, foram: clobazam (68%), valproato (todas as formas, 65%), levetiracetam (29%), topiramato (29%), estiripentol (21%). A amostra de crianças utilizou concomitantemente 1 a 4 dessas medicações<sup>21</sup>.

Os tipos de crise relatadas foram: tônico-clônicas, tônicas, clônicas e atônicas. O estudo tinha como objetivo estudar a segurança da dose, a tolerabilidade do fármaco e obter dados farmacêuticos. A frequência das crises das crianças foi também avaliada, embora não como objetivo principal, mas integrando a avaliação de segurança das doses. Não houve piora das crises,

nem aparecimento de novos tipos no decorrer do tratamento. Ressalte-se que os grupos que utilizaram 5mg/kg/dia e 20mg/kg/dia do CBD não apresentaram convulsões. O grupo que utilizou 10mg/kg/dia e o grupo placebo tiveram, cada, um paciente que apresentou 1 e 2 crises, respectivamente. Não houve óbito no estudo<sup>21</sup>.

O estudo de Miller *et al.* (2020), realizado em 43 centros distribuídos nos EUA, Espanha, Polônia, Holanda, Austrália e Israel analisou 198 pacientes com média de idade de 9,3 anos (variando de 2,2 a 18,9 anos). A maioria dos pacientes eram de etnia branca (88,9%) e 52,5% eram do sexo feminino. Os indivíduos analisados apresentavam, ao início do estudo, mais de 4 crises convulsivas mensais (variando de 6 a 51 crises); e utilizavam de 1 a 5 medicamentos antiepiléticos concomitantes (mediana de 3), sendo os mais relatados: valproatos (todas as formas, 70,2%), clobazam (63,6%), estiripentol (36%), levetiracetam (27,2%) e topiramato (23,2%). Os tipos de crises mais frequentemente relatadas nesta amostra foram: tônico-clônica generalizada (75,8%), mioclônica (50,5%), ausência (41,9%) e parcial complexa (40,4%). Dieta cetogênica era praticada por 8,6% do total de pacientes desse estudo; e 13,6% utilizavam estimuladores do nervo vago, como intervenção não farmacológica para tratamento da epilepsia<sup>22</sup>.

A frequência total das crises convulsivas no período de tratamento obteve a redução de 56,4% no grupo que utilizou o CBD na dose de 10mg/kg/dia; tendo reduzido em 47,3% no grupo que utilizou o CBD na dose de 20mg/kg/dia; e reduziu também no grupo placebo, em 29,7%. Verificou-se que, no grupo que utilizou CBD na dose de 10mg/Kg/dia, essa redução foi de 43,9%; tendo sido de 49,3% para o grupo que utilizou CBD na dose de 20mg/Kg/dia e de 26,2% no grupo placebo. Assim, o CBD mostrou-se superior, quando analisada a diferença entre a diminuição do número de crises mensais nos grupos que utilizaram este fármaco, comparando com a utilização de placebo. Tal resultado foi verificado em toda a duração do tratamento. Não ocorreu óbito neste estudo<sup>22</sup>.

### 5.3 Paraefeitos relatados nos artigos estudados

Os três artigos incluídos nesta amostra mostraram a ocorrência de efeitos adversos no curso do estudo; os quais são apresentados na tabela a seguir, por ordem de frequência (Tabela 2).

**Tabela 2. Paraefeitos relatados nos artigos estudados**

AUTORES/ ANO PUBLICAÇÃO	TÍTULO	PARAEFEITOS (Frequência em %)
Devinsky <i>et al</i> (2017)	Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a drogas na síndrome de Dravet	Sonolência, diarreia, diminuição do apetite, fadiga, vômitos, piroxia, letargia, infecção de via aérea inferior, convulsão
Devinsky <i>et al</i> (2018)	Ensaio de segurança randomizado com variação de dose de canabidiol na síndrome de Dravet	Sonolência, piroxia, diminuição do apetite, sedação, fadiga, vômitos, convulsão, nasofaringite, ataxia, gastroenterite viral, comportamento anormal, gastroenterite, dor abdominal superior, pneumonia, rash cutâneo, infecção viral, faringite estreptocócica, hiperatividade psicomotora
Miller <i>et al</i> (2020)	Efeito do intervalo de dose do canabidiol oral adjuvante versus placebo na frequência das crises convulsivas na síndrome de Dravet. Um ensaio clínico randomizado	Diminuição do apetite, sonolência, piroxia, diarreia, fadiga, estado epiléptico, vômitos, nasofaringite, alanina aminotransferase (ALT) aumentada, aspartato aminotransferase (AST) aumentada

Nos três estudos a porcentagem de efeitos adversos foi maior nos grupos que utilizaram CBD do que nos grupos placebo. Os paraefeitos mais frequentes foram a sonolência e a diminuição do apetite. A sonolência foi associada ao uso concomitante de clobazam em todos os estudos; assim como ocorreu com a elevação de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) nos grupos que usaram CBD e valproatos.

No estudo de Devinsky *et al.* (2017), 93% dos pacientes no grupo CBD e 75% dos pacientes no grupo placebo relataram efeitos adversos. Em 89% dos pacientes, os paraefeitos foram classificados como leve ou moderados (84% no grupo CBD e 95% no grupo placebo). Os paraefeitos considerados graves ocorreram em 75% dos pacientes em uso de CBD, tendo surgido no período de aumento da dose. No grupo placebo, tais efeitos ocorreram em 36% dos pacientes. Ressalte-se o relato de que, no grupo CBD, 8 pacientes saíram do estudo devido aos efeitos adversos; o que também ocorreu com 1 paciente do grupo placebo<sup>20</sup>.

Houve redução de dose do CBD em 10 pacientes que apresentaram paraefeitos neste grupo (N=61); após ajuste, 8 destes 10 pacientes tiveram o problema completamente resolvido. Ajustes das demais drogas antiepiléticas em uso concomitante com o CBD não foram relatados<sup>20</sup>.

Sonolência foi relatada em 22 indivíduos do grupo de CBD, dos quais 18 estavam em uso concomitante de clobazam; e no grupo de placebo ocorreu sonolência em 5 de 6 pacientes. Níveis elevados de enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) acima de três vezes o limite superior da faixa normal, foi ocorrência relatada em 12 pacientes do grupo CBD e em 1 do grupo placebo. Foram retirados do estudo 3 pacientes no grupo CBD e 1 no grupo placebo, por conta dos paraefeitos. Todos os excluídos estavam utilizando CBD e alguma forma de valproato<sup>20</sup>.

O segundo estudo de Devinsky *et al.* (2018) mostrou paraefeitos em todos os grupos analisados: CBD 5 mg /kg/d (80%); 10 mg /kg/d (63%); 20 mg /kg/d (78%) e também no grupo placebo (86%). Quanto à gravidade dos efeitos adversos, 5 pacientes apresentaram paraefeitos graves (respectivamente 1, 2 e 1 paciente, nos grupos CBD de 5, 10 e 20 mg /kg /dia, respectivamente, e 1 no grupo de placebo). Dois indivíduos saíram do estudo devido aos paraefeitos, sendo 1 do grupo CBD de 10mg e outro do grupo de 20 mg de CBD. Nenhum paciente do grupo placebo foi excluído<sup>21</sup>.

Todos os grupos de CBD, de doses distintas e que usaram clobazam concomitantemente, apresentaram interação farmacocinética, resultando na elevação de N-desmetil clobazam plasmática (N-CLB) na amostra. Esse aumento de N-CLB gera aumento no efeito anticonvulsivante, mas também nos efeitos adversos, como sonolência e fadiga. As elevações de ALT ou AST acima de três vezes o limite superior da taxa normal, foram verificadas em 6 (22%) pacientes do grupo CBD; sendo 4 destes do grupo de CBD 20mg. Todos os 6 pacientes estavam utilizando o valproato, concomitantemente. Foi

necessário reduzir a dose em 1 paciente. Ao final do estudo, todos os pacientes apresentaram valores normais das enzimas hepáticas<sup>21</sup>.

O artigo de Miller *et al.* (2020) mostrou paraefeitos recorrentes, acometendo 88,9% de todos os pacientes estudados; sendo que 87,5% dos pacientes do grupo de CBD 10mg apresentaram paraefeitos; o mesmo ocorrendo com 89,9% dos pacientes do grupo de CBD 20mg e com 89,2% dos pacientes do grupo placebo. Os paraefeitos considerados graves ocorreram em 40 pacientes (13 do grupo CBD 10mg; 17 do grupo CBD 20mg e 10 do grupo placebo). Cinco pacientes do grupo CBD 20mg, foram excluídos do estudo por conta dos efeitos adversos. A sonolência foi mais frequente nos indivíduos que usaram clobazam, concomitantemente<sup>22</sup>.

Elevações de ALT ou AST acima de 3 vezes o limite superior normal em 6,8% dos pacientes do grupo CBD 10mg e em 27,7% dos pacientes do grupo CBD 20mg. Todos os que apresentaram esta característica estavam em uso concomitante de valproato; não tendo ocorrido no grupo placebo. Ao final do estudo, os valores das transaminases hepáticas voltaram a faixa normal<sup>22</sup>.

## 6 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, os três artigos em foco são ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, que integram uma amostra total de 352 crianças portadoras da Síndrome de Dravet, com frequência mensal de crises convulsivas que mostrou grande variação. Os pacientes faziam tratamento prévio com anticonvulsivantes, utilizando simultaneamente 1 a 5 diferentes fármacos, principalmente clobazam e valproatos. Esses fármacos foram mantidos, sendo acrescentado o CBD em diferentes doses, nos diferentes ensaios clínicos. A fim de proceder a esta Discussão, foram considerados artigos para comparação com os três trabalhos selecionados para análise, dentre vários que abordam o tema, tendo sido escolhidos os mais relevantes e atuais, em um universo restrito. A pouca disponibilidade de trabalhos sobre o tema, com metodologia adequada, limitou o número de artigos considerados para a revisão e, também, para fundamentar a discussão. Assim, optou-se por apresentar os artigos a seguir e os seus resultados, sempre concordantes com os artigos envolvidos no presente estudo.

Nos artigos em foco neste estudo, o tempo de tratamento foi de 11 a 32 semanas, com redução gradual da dose inicial no curso de 10 dias. O uso concomitante do CBD mostrou-se superior ao placebo na redução da frequência de crises convulsivas em todos os grupos de comparação, independente da dose utilizada. Esta redução atingiu, durante o tratamento, a proporção média de 50% do basal nos 221 indivíduos que utilizaram o CBD, com variação de 43 a 56,4%. Os parafefeitos mais comuns em toda a amostra foram sonolência e diminuição do apetite; sendo a sonolência associada ao uso concomitante de clobazam. Outro achado frequente foi o aumento de alanina aminotransferase (ALT) e/ou de aspartato aminotransferase (AST), referidos em pacientes em uso do CBD associado ao valproato.

Em seu estudo, Morano *et al.* (2020) trouxeram resultados positivos na redução do número de crises convulsivas, relacionados ao uso do CBD na Síndrome de Dravet, onde a taxa de resposta positiva foi significativa, quando comparado com o grupo que usou placebo, coincidindo, assim, com os achados dos artigos integrantes da presente revisão sistemática. O uso de

CBD acarretou a redução da frequência de crises convulsivas, independentemente da dose utilizada; embora a eficácia relacionada a crises não convulsivas não tenha sido efetiva. O aparecimento de efeitos adversos foi maior no grupo do CBD do que no grupo placebo. Sonolência e diminuição do apetite foram os paraefeitos mais frequentes, seguidos de diarreia e fadiga. A sonolência ocorreu em pacientes que estavam usando concomitantemente o clobazam, sendo relatada melhora, ao reduzir-se a dosagem desse fármaco. Houve também elevação de transaminases hepáticas, com o uso associado do valproato<sup>23</sup>.

Ali, Scheffer & Sadleir (2019) também afirmaram a eficácia do efeito antiepilético do CBD em indivíduos com Síndrome de Dravet, tendo ocorrido redução do número de crises convulsivas em proporção superior a 50%. Com relação aos paraefeitos, ocorreram mais frequentemente no grupo que utilizou o CBD do que no que utilizou placebo; e a sonolência foi mais prevalente, seguida da diminuição do apetite, fadiga, letargia, pirexia e vômitos. Também foi relatada a ocorrência de elevação de transaminases hepáticas, decorrente do uso associado do CBD ao valproato. Estes autores ressaltaram o cuidado necessário com o uso concomitante de drogas antiepiléticas, no caso os benzodiazepínicos, devendo ter sua dose reduzida antes de associar o CBD. A amostra que usou o CBD transdérmico não mostrou diferença na apresentação de paraefeitos, em comparação com o placebo; e reações gastrointestinais ocorreram em menor número de pacientes<sup>24</sup>.

De acordo com Lattanzi *et al.* (2018), o uso concomitante de CBD oral com drogas antiepiléticas nos pacientes com Síndrome de Dravet gerou redução de pelo menos 50% na frequência mensal das crises convulsivas durante o estudo, mostrando-se superior ao placebo. O uso do CBD foi associado ao maior aparecimento de paraefeitos, sendo os mais comuns: sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas. No grupo CBD, a retirada do medicamento e interrupção do tratamento devido a paraefeitos foi mais frequente do que no grupo placebo<sup>25</sup>.

Chiron (2011) afirma em seu artigo que os medicamentos antiepiléticos, como o valproato e os benzodiazepínicos, têm um efeito modesto na redução das frequências e na duração das crises convulsivas da Síndrome de Dravet, sendo esta considerada o tipo de epilepsia mais fármaco-resistente<sup>26</sup>.

O “efeito placebo” foi descrito nos estudos de Devinsky *et al.* (2017) e de Miller *et al.* (2020), de forma que a redução nas frequências de crises foi, respectivamente, de 27 e 29,7%. Nesse caso, o efeito placebo pode ter sido consequente ao fato de que adolescentes ou crianças maiores, poderiam ser sugestionadas, acreditando estar em uso de um fármaco ativo. Pode ocorrer, também, influenciando os relatos de crises por familiares (principalmente nas crises de ausência), no caso de crianças pequenas.

O projeto do presente estudo previa a inclusão de artigos com foco na utilização também do outro derivado da *Cannabis sativa*, o tetrahydrocannabinol (THC). De acordo com Ali, Scheffer & Sadleir (2019), o THC tem sido descrito como responsável por um efeito pró-convulsivo em animais e nocivo ao encéfalo humano. Lattanzi *et al.* (2018) relataram que o tetra-hidrocanabinol (THC) possui ação psicoativa, risco de abuso e efeito adverso de euforia, contrapondo-se ao CBD. Tais observações podem justificar que não tenham sido encontrados ensaios clínicos em curso, voltados para o estudo do THC como tratamento de epilepsia em crianças e adolescentes<sup>24,25</sup>.

Em junho de 2018, a Food and Drug Administration (FDA), aprovou pela primeira vez uma substância oriunda da *Cannabis sativa* para uso medicinal, sendo também o primeiro medicamento que a agência aprovou para a Síndrome de Dravet - a solução oral de Epidiolex®, um composto de canabidiol com 100mg/ml, indicado no tratamento de formas raras e graves de epilepsia, como a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut, em pacientes a partir de 1 ano de idade. A empresa responsável pela medicação é a GW Pharmaceuticals<sup>13</sup>. Observa-se que a GW Pharmaceuticals financiou os 3 artigos incluídos nesta revisão sistemática; o

que, de alguma forma, induz a uma reflexão acerca de possíveis conflitos éticos.

No Brasil, em 2017, foi registrado pela ANVISA o único medicamento que contém derivado da *Cannabis sativa* liberado no país; o qual é fabricado também pela GW Pharmaceuticals. Trata-se do Mevatyl®, solução oral em spray, que contém 27 mg/mL de THC + 25mg/mL, sendo indicado para espasticidades graves, como na Esclerose Múltipla e que não é liberado para crianças<sup>16,17</sup>.

Ressalta-se que o uso concomitante do CBD com outras drogas antiepiléticas não permite uma avaliação individualizada do perfil de segurança e eficácia isolado do CBD. Além disso, há implicações éticas que impedem ensaios clínicos isolados da substância. Os estudos com substâncias derivadas da *Cannabis sativa* ainda são pouco numerosos, necessitando do interesse e empenho da comunidade científica, no sentido de confirmar, com metodologia adequada, os efeitos benéficos que têm sido atribuídos a estes derivados.

## 7 CONCLUSÃO

A análise dos 3 estudos incluídos nesta revisão sistemática, mostrou efetividade do CBD no controle da epilepsia, uma vez que foi atribuído a este fármaco, a importante redução nas frequências de crises convulsivas em crianças portadoras de Síndrome de Dravet.

A utilização do CBD foi associada a diferentes efeitos adversos, cujos mais frequentes foram sonolência, diminuição do apetite e elevação de transaminases. A sonolência ocorreu mais frequentemente quando o CBD foi utilizado concomitantemente ao clobazam; e o aumento de transaminases ao uso do CBD associado ao valproato.

Quanto ao objetivo de verificar evidências de superioridade de algum dos dois canabinoides, é importante afirmar que não foi possível avaliar o THC, pois não foram encontrados estudos que avaliam seu efeito na Síndrome de Dravet.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade DM, Nascimento FA. Síndrome de Dravet: genética, características clínicas e diagnóstico. *UpToDate* 2020. [Acesso em 10 set. 2020]. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=dravet%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=2~34&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H2015874668](https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=dravet%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~34&usage_type=default&display_rank=2#H2015874668)>.
2. Pavone P, Corsello G, Ruggieri M *et al.* Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1): 1-11.
3. Andrade DM, Nascimento FA. Síndrome de Dravet: gerenciamento e prognóstico. *UpToDate* 2020. [Acesso em 10 set. 2020]. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis?search=dravet%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~34&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2044870152](https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis?search=dravet%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1#H2044870152)>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa simplifica importação de Canabidiol. [Internet]. 2020. [Acesso em 10 mai. 2020]. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-simplifica-importacao-de-canabidiol/219201/pop\\_up](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-simplifica-importacao-de-canabidiol/219201/pop_up)>.
5. Brasil, Câmara dos deputados. Projeto permite comercialização de medicamentos baseados em *Cannabis sativa*. [Internet]. 2019. [Acesso em 10 mai. 2020]. Disponível em: <<https://www.camara.leg.br/noticias/596906-projeto-permite-comercializacao-de-medicamentos-baseados-em-Cannabis-sativa>>.
6. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ *et al.* Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia.* 1996; 37(1): 24-30.
7. Keränen T, Riekkinen P. Severe epilepsy: diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand.* 1988; 78: 7-14.
8. Reynolds E H. The prevention of chronic epilepsy. *Epilepsia.* 1988; 29: 25-28.
9. Shields, W. Donald. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia.* 2000; 41: 2-6.
10. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res.* 1999; 34(1): 1-41.

11. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Rev Virtual Quim.* 2017; 9 (2): 786-814.
12. Rang, HP; Ritter, JM; Flower, RJ *et al.* Rang & dale farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil; 2016.
13. Diehl, A; Pillon, SC. Maconha: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas. Porto Alegre: Artmed; 2021.
14. Nunes KMS, Santos KAL, Ibide NC *et al.* Canabidiol (*Cannabis Sativa*): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização. *Rev Bras Mil Cienc.* 2017; 7(1): 14-21.
15. Santos SO, Miranda M. Uso medicinal da *Cannabis sativa* e sua representação social. [trabalho de conclusão de curso]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador; 2016.
16. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRFSP). Registrado primeiro medicamento à base de *Cannabis sativa*. [Internet]. 2017. [Acesso em 07 mar. 2021]. Disponível em: < <http://www.crfsp.org.br/noticias/8277-mevatyl.html>>.
17. Oliveira ACD, Nogueira M, Reis SMM. Estratégia de patenteamento de derivados de *Cannabis sativa* para obtenção da anuência prévia da ANVISA. *Rev Fitos.* 2020; 14(1): 56-66.
18. Carvalho VM, Brito MS, Gandra M. Mães pela *Cannabis* medicinal em um Brasil aterrorizado entre luzes e fantasmas. *Forum Sociológico.* 2017; 30(2): 57-66.
19. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Consolidated Standards of Reporting Trials – checklist. [Internet]. 2010. [Acesso em 16 set. 2020]. Disponível em: <<http://www.consort-statement.org>>.
20. Devinsky O, Cross H, Laux L *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 376 (21): 2011-2020.
21. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA *et al.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018; 90 (14): 1204-1211.
22. Miller I, Scheffer IE, Gunning B *et al.* Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (5): 613-621.

23. Morano A, Fanella M, Albini M *et al.* Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Current status and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 381-396.
24. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61 (1): 13-18.
25. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2018; 78 (17): 1791-1804.
26. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 16-18.



## Apêndice 1 - CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____

	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____