



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

NATÁLIA COSTA DOS SANTOS

**EFEITOS ADVERSOS DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA
SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR
2024

NATÁLIA COSTA DOS SANTOS

**EFEITOS ADVERSOS DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA
SÍNDROME DE DRAVET: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Saul Velloso Schnitman.

SALVADOR

2024

Dedico este trabalho aos meus pais, Patrícia e Roque, por me darem todo o amor, apoio e suporte mais do que necessários, e por serem a base para o ser humano e profissional que estou me tornando.

RESUMO

Introdução: O canabidiol (CBD), fitocanabinoide não psicoativo da *Cannabis*, possui propriedades anticonvulsivantes e anti-inflamatórias comprovadas. É indicado no manejo da Síndrome de Dravet, uma encefalopatia epiléptica infantil associada a mutações no gene *SCN1A*, reduzindo a frequência das crises convulsivas. Entretanto, efeitos adversos como hepatotoxicidade e interações medicamentosas demandam avaliação cuidadosa para um balanço terapêutico adequado. **Objetivo:** Analisar os efeitos adversos do uso do canabidiol no tratamento da Síndrome de Dravet. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática, a qual seguiu o protocolo PRISMA, com buscas em bases como MEDLINE, LILACS e Scielo, utilizando os descritores "Síndrome de Dravet" e "canabidiol". Foram incluídos ensaios clínicos em humanos que investigassem os efeitos adversos do canabidiol. A avaliação da qualidade metodológica usou o checklist CONSORT, com inclusão de artigos que atingissem $\geq 70\%$ dos critérios. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta ROB 2.0, focando em aspectos como randomização e aferição de desfechos. **Resultados:** Foram incluídos quatro ensaios clínicos nessa revisão, todos com pontuação $> 70\%$ no CONSORT. A análise de viés apontou risco incerto de viés para todos os estudos. Os estudos incluíram entre 34 e 264 pacientes com síndrome de Dravet, de 2,3 a 18,4 anos, tratados com canabidiol, de 2,5 a 20 mg/kg/dia. Os principais efeitos adversos relatados foram sonolência, diarreia, febre, fadiga, hiporexia e infecções respiratórias, com frequências semelhantes entre os grupos tratados e placebo. **Conclusão:** Concluiu-se, nessa revisão, que o canabidiol está relacionado a efeitos adversos leves, moderados e severos, que podem prejudicar os resultados terapêuticos. É fundamental realizar novos estudos para investigar a relação entre esses efeitos adversos, a dosagem de CBD e as interações com outros antiepiléticos.

Palavras-chave: Canabidiol. Dravet. Efeitos adversos.

ABSTRACT

Introduction: Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive phytocannabinoid from Cannabis, has proven anticonvulsant and anti-inflammatory properties. It is indicated in the management of Dravet Syndrome, a childhood epileptic encephalopathy associated with mutations in the SCN1A gene, reducing the frequency of seizures. However, adverse effects such as hepatotoxicity and drug interactions require careful evaluation for an adequate therapeutic balance. **Objective:** To analyze the adverse effects of cannabidiol in the treatment of Dravet Syndrome. **Method:** The systematic review followed the PRISMA protocol, with searches in databases such as MEDLINE, LILACS and Scielo, using the descriptors "Dravet Syndrome" and "cannabidiol". Clinical trials in humans that investigated the adverse effects of cannabidiol were included. The methodological evaluation used the CONSORT checklist, with inclusion of articles that met $\geq 70\%$ of the criteria. The risk of bias was assessed using the ROB 2.0 tool, focusing on aspects such as randomization and outcome measurement. **Results:** Four clinical trials were included in this review, assessed for methodological quality based on the CONSORT tool. Bias analysis indicated an unclear risk of bias for all studies. The studies included between 34 and 264 patients with Dravet syndrome, aged 2.3 to 18.4 years, treated with cannabidiol, from 2.5 to 20 mg/kg/day. The main adverse effects reported were somnolence, diarrhea, fever, fatigue, hyporexia, and respiratory infections, with similar frequencies between the treated and placebo groups. **Conclusion:** This review concluded that cannabidiol is associated with mild, moderate, and severe adverse effects, which may impair therapeutic results. It is essential to conduct further studies to investigate the relationship between these adverse effects, CBD dosage and interactions with other antiepileptics.

Keywords: Cannabidiol. Dravet. Adverse effects.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
4 METODOLOGIA	13
4.1 Desenho do estudo	13
4.2 Estratégia de busca	13
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	13
4.4 Aspectos de interesse	13
4.5 Avaliação da qualidade metodológica	14
4.6 Risco de viés	14
4.7 Considerações éticas	14
5 RESULTADOS	15
5.1 Identificação e seleção dos estudos	15
5.2 Avaliação da qualidade metodológica	16
5.3 Análise do risco de viés	16
5.4 Características dos estudos incluídos	17
5.5 Características da amostra e da intervenção	18
5.6 Ocorrência de efeitos adversos	19
5.7 Principais efeitos adversos encontrados	20
6 DISCUSSÃO	22
7 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	25
APÊNDICE A - Checklist de avaliação metodológica dos estudos pela ferramenta CONSORT	26

1 INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide extraído da *Cannabis* sem propriedades psicoativas. É, junto com o Δ^9 -THC, o composto mais abundante e estudado buscando-se aplicação à medicina a partir de seu potencial terapêutico, com evidências crescentes do êxito do seu uso clínico. Já foi atestado, por exemplo, que o CBD possui propriedade anti-inflamatória e efeito anticonvulsivante, além de contribuições em doenças como a Doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica e no alívio da dor crônica, como a dor neuropática.^{2,3}

Uma das aplicações já adotadas do canabidiol no contexto da epilepsia é na Síndrome de Dravet, uma encefalopatia genética debilitante predominante na infância, que acontece provavelmente por mutações no gene SCN1A, em que há inibição dos interneurônios GABAérgicos, que são inibitórios, gerando, por consequência, uma excitação neuronal excessiva. Tal síndrome leva a convulsões difíceis de tratar, problemas de marcha, distúrbios cognitivos, comportamentais e do sono, além de uma alta taxa de mortalidade.⁴⁻⁷

O quadro clínico da Síndrome de Dravet é de convulsões variadas, como hemiclônicas, tônico-clônicas, focais, mioclônicas e de ausência atípica, estas tornam-se mais brandas e menos frequentes com o tempo.⁸

O canabidiol foi apoiado como tratamento de primeira ou segunda linha nessa síndrome⁵, podendo agir diminuindo a frequência das convulsões, mas sendo também associado a mais efeitos adversos comparando-se ao grupo placebo.⁶ Entre os medicamentos utilizados para o tratamento, cita-se ácido valproico, clobazam e estiripentol. Há outras formas terapêuticas em estudo, como terapias genéticas e outros medicamentos, e outras já consolidadas, como estimulação do nervo vago e dieta cetogênica.⁸

O CBD está presente em algumas drogas regulamentadas pela FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency), como no Epidiolex®, solução oral de canabidiol 98% pura, que tem efeito terapêutico pronunciado nas síndromes de Dravet em pacientes pediátricos por sua ação anticonvulsivante.

Entretanto, sabe-se que pode haver manifestações adversas, como hepatotoxicidade, redução no apetite, diarreia, fadiga, sonolência, vômitos e febre.^{2,6} Porém, alguns desses podem decorrer da interação do CBD com outras drogas administradas concomitantemente e carecem de uma melhor avaliação.³

Assim, diante da gravidade da Síndrome de Dravet (SD) e das suas consequências na saúde e qualidade de vida dos indivíduos portadores, justifica-se a necessidade de explorar as possibilidades terapêuticas e tratá-las com atenção a seus potenciais efeitos indesejados. Nesse contexto, o potencial terapêutico comprovado do canabidiol para a SD torna necessária uma análise de forma holística e não enviesada, que destrinche seus possíveis efeitos adversos, frente aos benefícios terapêuticos, possibilitando fazer-se um balanço sobre seus reais benefícios.

2 OBJETIVO

Analisar os efeitos adversos do uso do canabidiol no tratamento da Síndrome de Dravet.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A cannabis, planta da qual é extraído o canabidiol (CBD), é explorada para fins medicinais há milênios, com um destaque para a Índia, local em que, por volta de 1000 a.C., tal planta foi utilizada para diversas condições clínicas, atuando como analgésico, destinado a neuralgias, cefaleias e odontalgia. Também atuou como anticonvulsivante, usada em casos de epilepsia, tétano e raiva, para aliviar espasmos musculares. Havia, também, um efeito tranquilizante percebido, útil para tratar transtornos de ansiedade, mania e histeria. O seu efeito anti-inflamatório era aplicado no reumatismo e outras doenças inflamatórias. Ainda, atuou como antibiótico (para uso tópico em infecções cutâneas, erisipela e tuberculose), antiparasitário, antiespasmódico (atuando em cólicas e diarreias), digestivo, estimulante do apetite, diurético, antitussígeno e expectorante (para bronquite e asma, por exemplo). Foi também explorado seu efeito anestésico e hipnótico.⁹

Ainda, na África, a partir do século XV, a Cannabis teve uso para tratar mordida de cobra, malária, febre, asma, disenteria, antraz, bem como foi utilizada como facilitadora do parto.⁹

Tem-se que os estudos e experimentos sobre a Cannabis não aconteceram de forma uniforme entre as regiões do mundo: enquanto as regiões citadas já a exploram há mais tempo, a medicina ocidental teve seu clímax quanto ao uso medicinal da Cannabis entre os séculos XIX e XX. Entretanto, é evidente o crescente interesse sobre os efeitos da planta, incluindo o seu potencial farmacológico. A partir da década de 1960, os principais componentes da cannabis, como CBD e Δ^9 -THC, começaram a ser isolados e a ter sua estrutura química elucidada.⁹

A identificação do sistema endocanabinoide, composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), ligantes endógenos (endocanabinoides), como anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), e enzimas responsáveis pelo metabolismo destes, por volta de 1990, despertou um interesse muito grande sobre a planta e sobre as implicações desse sistema no sistema nervoso, resultando em um aumento exponencial no número de estudos e publicações, incrementados por uma metodologia científica agora mais acurada, o que culminou na produção e comercialização de medicamentos tendo canabinóides como base.

Nesse contexto, foi descoberto que o CBD não atua como agonista de receptores canabinoides CB1, o que explica o fato de não induzir efeitos adversos semelhantes ao do Δ^9 -THC.⁹ Assim, age especialmente fora do sistema endocanabinoide.² Seu mecanismo de ação ainda não é bem esclarecido, sabendo-se que age de múltiplas formas, como pela hidrólise de endocanabinoides e agonismo de receptores 5-HT_{1A} de serotonina.⁹

Estudos mais específicos com relação ao CBD, segundo fitocanabinoide mais abundante na planta, iniciaram-se por volta de 1960, no Brasil, quando foi descoberto seu potencial anticonvulsivante, antiepiléptico, anti-inflamatório, antioxidante e neuroprotetor. Havia também estudos sobre seu potencial ansiolítico e antipsicótico. Assim, foi estabelecida uma gama de potenciais indicações ao seu uso e este também passou a ser comercializado como medicamento. Atualmente, o CBD é o fitocanabinoide mais estudado no âmbito medicinal.⁹

Já foram identificados mais de 65 potenciais alvos moleculares do CBD, incluindo enzimas (49% desses), transportadores (20%), receptores (15%) e canais iônicos (15%). Foi identificado que o CBD atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, pela sua baixa afinidade por esses. Sugere-se também que possa atuar como modulador alostérico negativo desses receptores, o que poderia explicar o efeito antagônico aos do THC.⁹

Como mencionado, O CBD produz seus efeitos por meio de diversos mecanismos. Ele pode inibir a enzima FAAH, aumentando indiretamente os níveis do neurotransmissor anandamida. Isso pode ser útil para memórias aversivas, modelos de transtorno obsessivo-compulsivo e reações ao estresse repetido. Além disso, o CBD ativa receptores TRPV1, TRPV2, TRPA1 e antagoniza receptores TRPM8, influenciando funções periféricas e centrais.⁹

O CBD também pode agir como modulador alostérico positivo em receptores 5-HT1A de serotonina, explicando efeitos como ansiolíticos e antidepressivos. Possui também propriedades anti-inflamatórias, regulando antioxidantes, receptores CB2 e receptores PPAR- γ , afetando processos inflamatórios e imunológicos.⁹

O CBD pode também interagir com componentes da membrana celular, como o colesterol, exercendo atividade modulatória fina. Sua farmacocinética envolve absorção variável pelas vias oral, inalatória e tópica, com biodisponibilidade oral baixa, mas que aumenta com a ingestão concomitante de alimentos gordurosos. A administração transdérmica é possível, e a via intravenosa resulta em concentrações plasmáticas muito elevadas. Sua distribuição para os tecidos ocorre rapidamente, especialmente em tecido adiposo, e o metabolismo envolve diversas enzimas hepáticas. A eliminação é multifásica, com uma meia-vida efetiva de 10 a 17 horas.⁹

A utilização do CBD aplica-se também à síndrome de Dravet (SD), esta que manifesta-se primariamente entre 3 e 9 meses de vida, em geral, e é caracterizada por ser refratária e por apresentar crises epiléticas prolongadas, focais, que podem cursar com febre, crises tônico-

clônicas bilaterais ou generalizadas, e, posteriormente, crises de ausência, atônicas e mioclônicas. Além disso, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alterações comportamentais e ataxias podem ocorrer.¹⁰

A associação com o gene SCN1A está presente em mais de 80% dos casos de SD, mas também há a associação de outros genes, como CHD2, SCN1B, HCN1A, KCNA2, GABRA1, GABRG2 e STXBP1.¹⁰

O eletroencefalograma nos pacientes portadores da SD cursa com alterações progressivas, podendo ser normal inicialmente e, posteriormente, revelar uma atividade de base alentecida e desorganizada, e complexo de espícula-onda, multiespícula-onda e alterações focais.¹⁰

O CBD, por ser modulador alostérico parcial negativo de CB1 e CB2, pode agir, através da ativação indireta de CB1, diminuindo a liberações de glutamato e outros neurotransmissores excitatórios, e aumentando a liberação de neurotransmissores inibitórios como o ácido gama-aminobutírico (GABA). Assim, diminui a hiperexcitação que relaciona-se aos sintomas da SD.⁹

Além do mecanismo supracitado, o CBD controla a hiperativação neuronal também por reprimir a liberação de cálcio intracelular e por aumentar a adenosina extracelular.⁹

Tais benefícios foram comprovados por ensaios clínicos, como o feito por Devinsky et al., em 2017, no qual um estudo duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, com 120 pacientes de 2 a 18 anos com SD e convulsões resistentes a medicamentos, randomizados para receber CBD oral (20 mg/kg/dia) ou placebo juntamente ao tratamento antiepiléptico padrão por 14 semanas, revelou uma diferença mediana, ajustada entre o grupo CBD e o placebo, na frequência de convulsões, de -22,8 pontos percentuais (IC: -41,1 a -5,4; $p = 0,01$), e a porcentagem de pacientes que ficaram livres de convulsões, foi de 5% com CBD e 0% com placebo ($p = 0,08$).⁶

Assim, tem-se que o uso do CBD pode gerar efeitos adversos como sintomas gastrintestinais, sonolência, perda de apetite, hipertransaminasemia, fadiga e vômitos, além de convulsões e erupções cutâneas, especialmente quando associado a outros medicamentos que tratam a SD, como clobazam e ácido valproico, aumentando, por exemplo, seus efeitos hepatotóxicos.^{9,11} Há, então, a necessidade de identificar se estes efeitos ocorrem em decorrência de interação medicamentosa, sua relação com a dose e com o tempo de tratamento.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Consiste em uma revisão sistemática da literatura, baseada no protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Figura 1).

4.2 Estratégia de busca

As buscas ocorreram no mês de abril de 2024. Os estudos relevantes foram buscados nas bases MEDLINE (acessada pelo PubMed e pela iAH, da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS), LILACS, IBECs, BINACIS, BRISA/RedTESA, ARGMSAL e Coleciona SUS (acessadas pela BVS), nas bibliotecas Scielo e Embase. Foram utilizados os seguintes descritores, com o uso da plataforma DeCS (descritores em ciências da saúde) / MeSH (*Medical Subject Headings*): “(Dravet OR Dravet Syndrome OR Síndrome de Dravet) AND (Cannabidiol OR Canabidiol)”. Ademais, buscou-se também artigos nas referências das publicações encontradas na busca. Os artigos selecionados foram escritos em língua inglesa, língua portuguesa ou língua espanhola. Não houve limitação de data de publicação.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos realizados em seres humanos de qualquer idade, sexo, etnia e procedência, possuintes do diagnóstico de Síndrome de Dravet e que tenham o uso do canabidiol como método terapêutico. O estudo deve abordar os efeitos adversos da terapia com canabidiol em seu texto. Foram excluídos aqueles em que o canabidiol foi aplicado em outras patologias não epiléticas ou em que houve uma análise puramente orgânica dos efeitos do canabidiol, como também os que utilizaram o canabidiol associado a outros canabinoides e os que exploraram os efeitos do canabidiol sobre outros medicamentos antiepiléticos. Para isso, os autores do trabalho leram criteriosamente os títulos e resumos das publicações pré-selecionadas, a fim de identificar se estas atendiam aos critérios de inclusão e não se enquadravam nos critérios de exclusão, antes de ser realizada a leitura completa.

4.4 Aspectos de interesse

As características de interesse extraídas dos estudos foram pré-definidas e incluem número de participantes, caracterização da amostra - quanto a outras comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos antiepiléticos que não o canabidiol -, duração do estudo, características da terapia farmacológica empregada, incluindo-se a dose dos medicamentos e os efeitos

adversos gerados. Tem-se o uso do canabidiol como variável independente ou preditora avaliada nos artigos, e efeitos adversos como variável dependente ou de desfecho.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica

Para avaliar a qualidade metodológica, utilizou-se a ferramenta CONSORT (Apêndice A), a qual consiste em um checklist que avalia a qualidade e transparência dos estudos, explorando questões como a descrição dos critérios de elegibilidade dos participantes e determinação do tamanho da amostra. O ponto de corte pré-definido foi de 70% de critérios atendidos para que houvesse a inclusão do artigo na revisão.

4.6 Risco de viés

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias 2.0* (ROB 2.0) (Figura 2), recomendada pela Cochrane, a qual avalia aspectos como viés no processo de randomização ou na aferição dos desfechos, sendo classificado como alto, incerto ou baixo.

4.7 Considerações éticas

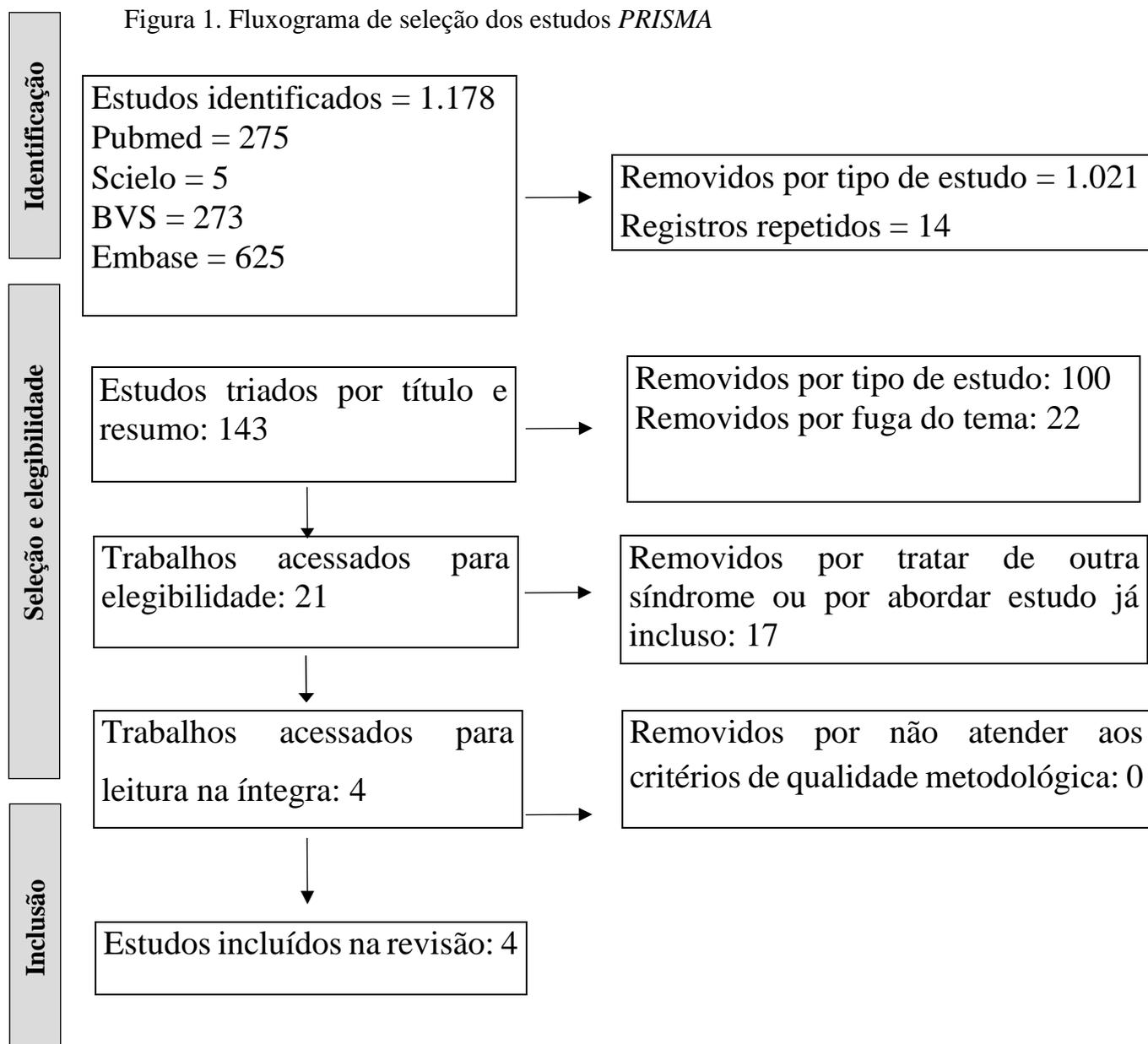
Por ser uma revisão sistemática, é dispensável a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Foram identificados 1.178 estudos nas bases de dados Pubmed, Scielo, BVS e Embase, sendo que, destes, 1.021 não estavam dentro do filtro de ensaios clínicos e 14 eram estudos que repetiam-se nas diferentes bases. Dos 143 estudos restantes para triagem pelo título e resumo, 100 não eram ensaios clínicos e 22 tratavam sobre outra temática. Dos 21 artigos acessados para avaliar a adequação quanto aos critérios de elegibilidade, 17 foram excluídos, por tratarem de outras síndromes epiléticas que não a síndrome de Dravet, ou por analisarem o estudo de seguimento já incluso nesta revisão. Com os 4 artigos restantes, fez-se uma avaliação da qualidade metodológica (Apêndice A) e todos foram aprovados para inclusão nesta revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos *PRISMA*



5.2 Avaliação da qualidade metodológica

Os artigos foram avaliados com base nos 25 critérios presentes na ferramenta CONSORT. Para cada critério cumprido, foi atribuída nota 1 (cor verde); para cada critério parcialmente cumprido, foi atribuída nota 0,5 (cor amarela) e para cada critério não cumprido foi atribuída nota 0 (cor vermelha). Ao fim da aplicação, o estudo de Miller et al.¹ obteve a maior pontuação, significando maior qualidade metodológica. Todos os artigos avaliados foram incluídos nesta revisão (Apêndice A).

5.3 Análise do risco de viés

O risco de viés foi analisado segundo a ferramenta *Risk of Bias 2.0*, recomendada pela Cochrane. É possível perceber que, de forma geral, os 4 estudos analisados apresentam um risco incerto de viés, fato que deve-se, negativamente, ao critério de seleção dos resultados, o qual questiona fatores como o seguimento de um plano pré-definido finalizado antes da disponibilidade dos dados para obter a análise que originou os resultados e se houve uma multiplicidade de formas de medição desses dados, como vários tipos de escala. O ensaio de Devinsky et al.¹² foi considerado como de baixo risco de viés quanto à randomização por se tratar de um estudo de seguimento de pacientes envolvidos em ensaios previamente randomizados (Figura 2).

Figura 2. Ferramenta *Risk of Bias 2.0* para análise do risco de viés

	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados perdidos	Medição dos desfechos	Seleção dos resultados	Viés geral	
Devinsky et al. ⁶ (2017)							Baixo risco
Devinsky et al. ¹³ (2018)							Risco incerto
Miller et al. ¹ (2020)							Alto risco
Devinsky et al. ¹² (2018)							

5.4 Características dos estudos incluídos

Quanto às características dos estudos incluídos na revisão, tem-se que, no estudo de Devinsky et al.⁶, o local de origem da amostra contemplou os Estados Unidos (EUA) e Europa, sendo a faixa etária média dos pacientes de 9,8 anos de idade. Este estudo envolveu um período inicial de 4 semanas, um período de tratamento de 14 semanas, redução gradual por 10 dias e acompanhamento de segurança por 4 semanas, e, dos 120 pacientes iniciais, 108 completaram o período de tratamento estipulado, número este utilizado como base para a demonstração dos resultados. O estudo de Devinsky et al.¹³, por sua vez, teve sua amostra localizada nos EUA e no Reino Unido, e compreendeu uma linha de base de 4 semanas, tratamento de 3 semanas, 10 dias de redução gradual e acompanhamento de segurança por 4 semanas. Obteve 32 pacientes que completaram o tratamento, dos 34 iniciais, sendo a faixa etária destes de 4 a 10 anos. O estudo de Miller et al.¹ foi realizado nos Estados Unidos, Espanha, Polónia, Holanda, Austrália e Israel, e consistiu em um período inicial de 4 semanas, um período de tratamento de 14 semanas, redução gradual por 10 dias e acompanhamento de segurança por 4 semanas. 190 participantes completaram o estudo, dos 198 iniciais. Estes, com idade média de 9,3 anos. Já o

estudo de Devinsky et al.¹² foi realizado com 264 pacientes com média de 9,8 anos de idade, oriundos do Reino Unido, Espanha, Países Baixos, Israel, Estados Unidos, França e Polônia. 75 pacientes abandonaram o tratamento, por motivos diversos. Os que permaneceram no estudo, foram seguidos por 1 ano ou 3 anos, sucedido por uma redução gradual da dose por 10 dias, e uma visita de seguimento 4 semanas após a última dose de canabidiol (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados

Autor (ano)	Local	Faixa etária dos pacientes	Amostra inicial	Amostra final	Duração do estudo	Pontuação no Consort (%)
Devinsky et al. ⁶ (2017)	Estados Unidos e Europa	2,3 a 18,4 anos (média de 9,8)	120	108	23 semanas e 3 dias	82
Devinsky et al. ¹³ (2018)	Estados Unidos e Reino Unido	4 a 10 anos	34	32	12 semanas e 3 dias	80
Miller et al. ¹ (2020)	Estados Unidos, Europa, Oceania e Ásia.	Média de 9,3 anos	198	190	23 semanas e 3 dias	90
Devinsky et al. ¹² (2018)	Estados Unidos, Europa e Israel	Média de 9,8 anos	264	189	1 ou 3 anos	76

5.5 Características da amostra e da intervenção

Os estudos de Devinsky et al.⁶, Devinsky et al.¹³ e Devinsky et al.¹² não forneceram informações quanto à presença de outras comorbidades nos pacientes com a síndrome de Dravet, enquanto o estudo de Miller et al.¹ tinha como critério de elegibilidade a ausência de outras comorbidades concomitantes. Quanto ao uso simultâneo de outros medicamentos antiepilépticos, tem-se que o grupo tratado com canabidiol teve uma média de 3; 2,77; 3 e 3 medicamentos nos respectivos estudos supracitados, enquanto o grupo placebo, na mesma ordem, fazia uso de 2,9; 2,1 e 3 medicamentos de forma concomitante. Não foi possível avaliar a simultaneidade do uso de fármacos antiepilépticos neste grupo no estudo de Devinsky et al.¹², pois não trata-se de um ensaio controlado. Com relação à dose terapêutica, tem-se que o estudo de Devinsky et al.⁶ aplicou uma terapia de 20 mg/kg/dia de canabidiol; o estudo de Devinsky et al.¹³, por sua vez, separou o grupo canabidiol em 3 subgrupos e utilizou 5, 10 e 20 mg/kg/dia

de canabidiol em cada um deles; o estudo de Miller et al. ¹ aplicou 10 e 20 mg/kg/dia a cada um dos 2 subgrupos do grupo canabidiol; enquanto o estudo de Devinsky et al.¹² fez uso de 2,5 mg/kg/dia a 20 mg/kg/dia de canabidiol (Tabela 2).

Dentre os medicamentos antiepilépticos utilizados concomitantemente pelos pacientes, destacase o Clobazam como mais prevalente.

Tabela 2. Características da amostra e da terapêutica aplicada

Estudos	Outras comorbidades (%)		Média do uso concomitante de outros medicamentos antiepilépticos		Dose terapêutica do CBD (mg/kg/dia)		
	Sim	Não	Grupo canabidiol	Grupo placebo			
Devinsky et al. ⁶ (2017)	-	-	3 ± 1	2,9 ± 1		20	
Devinsky et al. ¹³ (2018)	-	-	2,77	2,1	5	10	20
Miller et al. ¹ (2020)	0	100	3	3	10		20
Devinsky et al. ¹² (2018)	-	-	3	-	2,5 mg/kg/dia a 20 mg/kg/dia		

5.6 Ocorrência de efeitos adversos:

Comparando-se a ocorrência de efeitos adversos nos grupos que receberam o canabidiol como intervenção, tem-se que 93%, 74%, 88,7% e 94,3% dos pacientes, em média, apresentaram efeitos adversos (EAs), nos estudos de Devinsky et al. ⁶, Devinsky et al. ¹³, Miller et al. ¹ e Devinsky et al.¹², respectivamente. Enquanto que, no grupo placebo, os percentuais de pacientes que apresentaram EAs foram de 75%, 86% e 89,2%, seguindo a mesma ordem, excetuando-se o estudo de Devinsky et al.¹², uma vez que não há grupo placebo (Tabela 3). Foi observada, portanto, uma maior incidência de EAs no grupo placebo dos 2 últimos estudos mencionados, sendo que, no de Devinsky et al. ¹³, 6 dos 7 pacientes do grupo placebo apresentaram efeitos adversos.

No primeiro estudo mencionado, dos pacientes com efeitos adversos, 89% os manifestaram com intensidade leve a moderada, comparado a 92% no terceiro estudo.

Tabela 3. Ocorrência de efeitos adversos

Efeitos adversos		
Autor (ano)	Ocorrência no grupo canabidiol	Ocorrência no grupo placebo
Devinsky et al. ⁶ (2017)	93%	75%
Devinsky et al. ¹³ (2018)	74%	86%
Miller et al. ¹ (2020)	88,7%	89,2%
Devinsky et al. ¹² (2018)	94,3%	-

5.7 Principais efeitos adversos encontrados:

O estudo de Devinsky et al. ⁶ encontrou efeitos adversos comuns aos participantes, como vômito, fadiga, febre, infecção de trato respiratório (ITR) alto, hiporexia, convulsão, letargia, sonolência e diarreia, sendo sonolência o efeito mais prevalente nos pacientes em uso de canabidiol (Tabela 4), bem como nos pacientes do grupo placebo (Tabela 5), neste caso, empatando com a diarreia. Salienta-se que a maioria dos pacientes com este efeito, em ambos os grupos, estavam sob uso concomitante de clobazam. Além destes, níveis elevados de aminotransferase ocorreram em 12 pacientes do grupo canabidiol e 1 do grupo placebo, neste estudo.

Já no estudo de Devinsky et al. ¹³, tem-se que tais efeitos repetem-se, com exceção da diarreia. A sonolência é um dos efeitos de maior prevalência no grupo canabidiol, exceto no subgrupo que recebeu 20 mg/kg/dia como dosagem, no qual esse efeito não foi manifestado. Além destes, foram observados desordem comportamental, ataxia, erupção cutânea, ITR baixo, gastroenterite e dor abdominal.

No estudo de Miller et al. ¹, observou-se uma repetição do padrão de efeitos adversos anteriormente relatados, com exceção de convulsão e letargia, os quais não foram demonstrados.

Por fim, no estudo de Devinsky et al. ¹², são observados EAs comuns aos estudos anteriores, sendo diarreia o mais prevalente, seguida de ITR, ao somar-se nasofaringite, infecção de trato respiratório superior e pneumonia, e febre. Não foi possível obter informação relativa ao grupo placebo neste estudo.

Tabela 4. Principais efeitos adversos apresentados em pacientes do grupo canabidiol

6 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, tem-se que os estudos analisados demonstraram efeitos adversos comuns entre si, muitos dos quais estão descritos na revisão de Huestis et al.¹¹, a qual incluiu estudos que abrangem pacientes com síndrome de Dravet ou outras síndromes epiléticas refratárias. Dentre estes sintomas, destacam-se sonolência, fadiga, letargia, sedação, diminuição do apetite, diarreia, aumento de transaminases, estado do mal epilético, convulsões, febre, vômitos, ataxia, *rash* cutâneo, ITR e distúrbios gastrointestinais. Outros efeitos adversos documentados no estudo citado, por sua vez, não foram encontrados nos ensaios analisados nessa revisão, como irritabilidade, aumento do apetite, perda ou ganho ponderal, trombocitopenia e hiperamonemia. O impacto negativo sobre o desenvolvimento cognitivo descrito na revisão de Legare et al.² não pôde ser testado, uma vez que depende de um uso contínuo que contrasta com o período limitado de realização dos estudos.

Os ensaios incluídos nessa revisão tiveram o Clobazam como medicamento antiepilético mais utilizado de forma concomitante ao canabidiol, o que levanta o questionamento sobre os efeitos adversos supracitados deverem-se a esta interação medicamentosa, e não de um efeito próprio do canabidiol sobre estes pacientes. O estudo de Geffrey et al.³ explicita que ambos os medicamentos têm metabolização pela via do citocromo P450, o que pode predispor a uma interação. Em tal estudo, é demonstrado que os efeitos adversos, em pacientes que utilizam canabidiol e Clobazam concomitantemente, são mais manifestados por pacientes que utilizam altas doses de Clobazam, enquanto são aliviados conforme há a redução da dosagem desta droga.³ Dos estudos incluídos na presente revisão, o ensaio de Miller et al.¹ revelou que a elevação de transaminases decresce ao passo em que reduz-se as doses de Clobazam ou Valproato administrados concomitantemente, indicando que tal efeito pode ser fruto da interação do canabidiol com estes. Tal estudo demonstrou também que alguns efeitos como *rash* cutâneo, pneumonia e sonolência ocorreram com maior frequência em pacientes que faziam uso concomitante de Clobazam, sugerindo fortemente esta associação e corroborando com o que foi explicitado por Geffrey et al.³. Nos estudos de Devinsky et al.⁶ e de Miller et al.¹, houve ajustes nas doses dos antiepiléticos concomitantes, o que dificultou a interpretação dos efeitos adversos baseada nesta interação medicamentosa.

O estudo analisado de Devinsky et al.⁶ demonstrou que os efeitos adversos surgiram durante o período de tratamento, com escalação da dose, mas não trouxe uma especificação em relação ao ponto de início dos sintomas, não permitindo estabelecer-se uma relação da dose de canabidiol com a ocorrência dessas manifestações.

O estudo de Devinsky et al.¹³ não demonstrou uma constância na apresentação dos efeitos adversos segundo as diferentes doses administradas nos pacientes: alguns sintomas, como febre e sonolência, não foram evidenciados no grupo que fez uso de 20 mg/kg/dia do canabidiol, enquanto que, nos grupos que receberam 5 e 10 mg/kg/dia, tais efeitos estiveram presentes. De forma inversa, fadiga e dor epigástrica estiveram presentes no grupo em que foram administrados 20 mg/kg/dia de CBD, enquanto nos grupos que receberam 5 e 10 mg/kg/dia, tais sintomas não foram documentados. Tal achado contrapõe o que foi demonstrado no estudo de Miller et al.¹, no qual houve uma maior frequência de efeitos adversos no grupo que recebeu 20 mg/kg/dia de canabidiol, em relação ao que recebeu 10 mg/kg/dia. O ensaio de Devinsky et al.¹² trouxe uma diferenciação segundo as doses de canabidiol administradas, sendo que, no grupo que recebeu uma dose ≤ 20 mg/kg/dia os efeitos adversos, dos mais variados tipos, ocorreram com menor frequência em relação ao grupo que recebeu > 20 mg/kg/dia, favorecendo ao estabelecimento de uma relação da dose administrada de canabidiol com a ocorrência e intensidade dos efeitos adversos.

Por fim, tem-se que a relação da porcentagem de ocorrência dos efeitos adversos demonstrada nessa revisão, comparando-se o grupo canabidiol e grupo placebo nos estudos de Devinsky et al.¹³ e Miller et al.¹, pode dever-se tanto a um relato inexato do paciente ou de seu cuidador, ou a um efeito atenuante do canabidiol sobre esses efeitos previamente induzidos pelos antiepiléticos de base, sobre o qual não foi encontrada evidência na literatura.

A principal limitação enfrentada por essa revisão diz respeito ao número escasso de publicações encontradas na literatura sobre a temática em questão, o que diminui o arsenal teórico para estabelecer uma relação comparativa com os resultados aqui elucidados. Entretanto, o presente estudo é suficiente para fornecer subsídio sobre os potenciais efeitos adversos do canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet e guiar a prática clínica quanto à escolha da terapia individualizada a cada paciente.

7 CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática, elucidou-se que o uso de canabidiol na Síndrome de Dravet, a despeito de fornecer a melhora clínica de pacientes que sofrem com crises epiléticas refratárias, é associado a diversos efeitos adversos leves, moderados e severos, que podem influenciar negativamente nos resultados do tratamento com este composto.

Essa revisão ajuda a guiar a prática clínica no que tange ao tratamento da síndrome de Dravet. Entretanto, faz-se imprescindível a realização de novos estudos que busquem melhor elucidar a relação destes efeitos adversos com a dose de CBD administrada e com a interação medicamentosa com outros antiepiléticos para que obtenha-se pleno conhecimento e segurança na administração do medicamento em questão.

REFERÊNCIAS

1. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1º de maio de 2020;77(5):613–21.
2. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 28 de janeiro de 2022;107(3–4):131–49.
3. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246–51.
4. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol*. 1º de junho de 2020;107:28–40.
5. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. julho de 2022;63(7):1761–77.
6. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 25 de maio de 2017;376(21):2011–20.
7. Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. junho de 2016;43 Suppl 3:S3-8.
8. He Z, Li Y, Zhao X, Li B. Dravet syndrome: Advances in etiology, clinical presentation, and treatment. *Epilepsy Res*. dezembro de 2022;188:107041.
8. Crippa, J., Souza, J., Guimarães, F., Zuardi, A. *Canabidiol na Medicina: Da Pesquisa à Prática Clínica*. 1. ed. Santana de Parnaíba [SP]: Manole; 2023.
10. Nakaharada LMI. *Encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento: caracterização clínica e genética* [Internet] [Doutorado em Neurologia]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2022 [citado 24 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-29112022-123050/>
11. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity - PMC [Internet]. [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052834/>
12. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. fevereiro de 2019;60(2):294–302.
13. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 3 de abril de 2018;90(14):e1204–11.

**APÊNDICE A - Checklist de avaliação metodológica dos estudos pela ferramenta
CONSORT**

	Devinsky et al. ⁶ (2017)	Devinsky et al. ¹³ (2018)	Miller et al. ¹ (2020)	Devinsky et al. ¹² (2019)
1. Título e resumo				
2. Fundamentação e objetivos				
3. Desenho do estudo				
4. Participantes				
5. Intervenções				
6. Desfechos				
7. Tamanho amostral				
8. Geração da sequência				
9. Mecanismo de alocação				
10. Implementação				
11. Cegamento				
12. Métodos estatísticos				
13. Fluxo de participantes				
14. Recrutamento				
15. Dados de base				
16. Números analisados				
17. Desfechos e estimativa				
18. Análises auxiliares				
19. Danos				
20. Limitações				
21. Generalização				
22. Interpretação				

23. Registro				
24. Protocolo				
25. Fomento				
Total	82%	80%	90%	76%