

ESTUDO CLÍNICO, GENÉTICO E FARMACOLÓGICO NA SÍNDROME DE DRAVET: relato de caso

Letícia Costa Oliveira*

Fernanda de Oliveira Yamane**

RESUMO

A Síndrome de Dravet (SDr) é uma epilepsia rara da infância, que cursa com crises epiléticas de difícil controle, o prognóstico a longo prazo é ruim, com elevadas taxas de morte súbita. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e molecular da SDr e verificar a contribuição do CBD e THC na diminuição das crises epiléticas. Participou deste estudo uma adolescente com diagnóstico clínico e molecular para SDr foi avaliado os tipos de crises epiléticas, a presença de *status epilepticus*, idade de início das crises, os fatores precipitantes das crises epiléticas, a elevação mínima da temperatura que propicia as crises, frequência das crises antes e após o uso do CBD e do TCH. Dados como estudo genético, história familiar para SDr, exames eletroencefalográficos e clínicos também foram coletados. A paciente não possui história familiar para SDr, apresenta uma mutação no gene SCN1A, utilizou amplos esquemas de drogas antiepiléticas com resultados insatisfatórios revelando que se tratava de uma e epilepsia refratária ao tratamento. Iniciou o tratamento com o CBD e TCH após, o último episódio de *status epilepticus*, com melhora no número especialmente da intensidade das crises. Acreditamos que o nosso estudo permitiu melhor caracterização da SDr e mostrou resultados relevantes em relação ao uso do CBD e THC na diminuição do número e intensidade das crises epiléticas. Contudo, ressaltamos a necessidade de mais pesquisas a fim de analisar com maior precisão seu mecanismo de ação do CBD e THC no tratamento da SDr e, em uma população maior.

Palavras-chave: Síndrome de Dravet. Genótipo. Estudo clínico. Canabidióides.

* Graduanda do curso de Fisioterapia do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG, e-mail: leticinha-lele@hotmail.com.

** Professora Mestre no Centro Universitário do Sul de Minas (Orientadora) – UNIS/MG, Campus Varginha, e-mail: fernanda.yamane@unis.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Dravet (SDr; OMIM #607208) também conhecida como Epilepsia Mioclônica Grave da Infância, classificada como uma encefalopatia epilética refratária rara e grave da infância associada ao declínio da função neuropsicomotora (DRAVET et al., 2005a; STERN et al., 2017).

As crises iniciam no primeiro ano de vida mais precisamente entre cinco e oito meses de idade e a incidência é de 1/20.000 a 40.000 nascimentos (DRAVET, 2011; SCHEFFER, 2012; TAKAYAMA et al., 2014; BATTAGLIA et al., 2015) e afeta os gêneros masculino e feminino na proporção de 1:2 respectivamente (DRAVET et al., 2005b).

Os avanços na biologia molecular permitiram a identificação de diversos genes associados à etiologia de diferentes tipos de epilepsia (HARKIN et al., 2002; HIROSE, 2006; CARVILL et al., 2014; CENDES- LOPES; RIBEIRO, 2013; MOLLER et al., 2017), neste aspecto destaca-se o gene SCN1A (DUTTON et al., 2017), mutações neste gene pode ocasionar um espectro de distúrbios epiléticos, onde a SDr é considerada o fenótipo mais grave dentro deste grupo de epilepsia associada ao gene SCN1A (VADLAMUDI et al., 2010; TAKAORI et al., 2017).

Estudos genéticos identificaram que 80% dos portadores da SDr possuem uma mutação no gene SCN1A (2q24.3) que codifica a subunidade alfa do canal de sódio (HIGURASHI, et al., 2013) e, as mutações *de novo* são responsáveis pela maioria das mutações encontradas nesta síndrome (NABBOU et al., 2003; VADLAMUDI et al., 2010; HERNANDEZ et al., 2017). Contudo, os outros 20% dos portadores desta síndrome não apresentam a mutação no gene SCN1A, e genes adicionais deverão ser considerados (JONGHE, 2011).

Neste contexto, a presença da mutação no gene SCN1A não determina o diagnóstico desta síndrome, pois nem todos os pacientes portadores desta mutação apresentam a SDr, a correlação entre genótipo e fenótipos ainda não estão estabelecidos e, neste caso específico o diagnóstico diferencial é baseado em critérios clínico (DRAVET, 2011).

Pacientes com a SDr pode evoluir com quatro tipos de crises inicialmente as crises são clônicas generalizadas ou unilaterais, de breve ou longa duração e, geralmente associada à febre e, com a evolução da doença as crises podem ocorrer sem a elevação da temperatura corporal e por vezes notam-se *status epilepticus*, também conhecido como mal epilético e, o segundo tipo são as crises mioclônicas, sendo que os espasmos mioclônicos ocorrem várias vezes ao dia, o terceiro tipo

é a crise de ausência atípica e a crise parcial complexa com atonia ou fenômenos autonômicos corresponde ao quarto tipo de crise que constitui as características clínicas da SDr (DRAVET et al., 2005a; DRAVET et al., 2005b; DRAVET; OGUNI, 2013; MYERS; SCHEFFER, 2017).

Além disso, o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é normal antes do início dos quadros epiléticos, porém com o início das crises ocorre a deterioração do desenvolvimento, ou seja, a criança não se desenvolve e/ou não atinge habilidades segundo a sequência de estágios de desenvolvimento pré-determinados (DALLA et al., 1982; CASSÉ- PERROT; DRAVET, 2006).

Deste modo, além do atraso no DNPM a SDr está associada a outros distúrbios como déficits cognitivos, alterações comportamentais (espectro autístico) e elevado risco de morte súbita (DRAVET, 2011; SCHEFFER, 2012; JIANG et al., 2016).

O DNPM torna-se progressivamente mais evidente a partir do segundo ano de vida (BUONI et al., 2006; RAGONA et al., 2010) e, os sinais neurológicos surgem progressivamente e concomitantemente com o atraso no desenvolvimento assim, os sinais neurológicos são: hipotonia, ataxia, sinais piramidais, incoordenação motora, mioclonia e a associação entre hipotonia e ataxia resulta num padrão de marcha peculiar como se a criança tivesse pernas de “espaguete” (DRAVET, 2011).

O grau de comprometimento parece estar associado com a gravidade das crises epiléticas durante os dois primeiros anos de vida (RAGONA, 2011). Os déficits cognitivos e comportamentais são comuns na SDr e são homogêneos em qualidade, porém, em graus diferentes (CASSÉ-PERROT; WOLFF; DRAVET, 2001; WOLFF; CASSÉ-PERROT; DRAVET, 2006).

A *Cannabis sativa* trata-se de uma planta que apresenta propriedades nocivas e também terapêuticas (SCHIER et al., 2012; PISANTI et al., 2017). O principal elemento psicoativo da *Cannabis sativa* é o delta-9-tetrahidrocanabidiol (Δ 9-THC), este composto é responsável pelos efeitos psicotrópicos da maconha (MECHOULAM et al., 1970; ILAN et al., 2005; TREAT et al., 2017) pois, eleva o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pre-frontal (CHEN et al., 1990).

O canabidiol (CBD) é outro composto da *Cannabis sativa* cujos efeitos farmacológicos são diferentes e antagônicos ao Δ 9-THC (MECHOULAM et al., 2007), ou seja, o CBD é um canabidióide sem princípios psicoativos (WELTY; LUEBKE; GIDAL, 2014; KALENDEROGLU; WRIGHT, 2017).

A identificação e clonagem dos receptores canabinóides situados no sistema nervoso central – B₁ – (MATSUDA et al., 1990) e periférico – B₂ – (MUNRO; THOMAS; ABU-SHAAR, 1993)

além, da descoberta dos ligantes canabinóides endógenos (LEWEKE et al., 1999) permitiram entender alguns aspectos do mecanismo de ação dos canabinóides e a possível existência de um sistema canabinóide neuromodulatório (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2000; IRVING; RAE; COUTTS, 2002).

Os avanços na área da farmacologia permitiram o uso dos canabinóides ativos com propósitos terapêuticos, pois é possível a extração destes compostos na sua forma pura, com composição e doses conhecidas (PERTWEE, 2012). Assim, tanto o CBD quanto ao Δ^9 -THC possuem efeitos próprios que são diversos e por vezes opostos, ambos apresentam efeitos terapêuticos, porém com indicações e efeitos adversos (CRIPPA et al., 2016).

As propriedades anticonvulsivantes do CBD ocorrem por meio de mecanismos neuroprotetores, modulação do estresse ou balanço excitação/inibição neuronal (GONZALEZ-REYES et al., 2013; DEVINSKY et al., 2014). Por outro lado, Δ^9 -THC principal composto psicoativo, o mecanismo de ação pode ser explicado pelo mecanismo de perturbação da membrana e interação com receptores canabinóides específicos (BRAND; ZHAO, 2017).

Recentemente o uso do CBD no tratamento da epilepsia de difícil controle tem sido usado como uma alternativa de tratamento (O'CONNELL; GLOSS, 2016); mecanismo de ação, efeitos em longo prazo, propriedades farmacocinéticas e associação com outros fármacos ainda são obscuros (BRUCKI et al., 2015; LEO; RUSSO; ELIA, 2016). Há muitos relatos com êxito de uso ilegal e sem prescrição médica do CBD no tratamento das epilepsias de difícil controle, porém com comprovação científica insuficiente (LOPES, 2014).

A liberação do CBD para fins terapêuticos permitem que estudos nesta área sejam mais consistentes, pois as pesquisas atuais revelam que o CBD pode ser eficiente no tratamento de epilepsias de difícil controle, em casos específicos, ainda não definidos cientificamente (BRUCKI et al., 2015; MEAD, 2017).

No Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) decidiu retirar o canabidiol da lista de substâncias de uso prescrito e publicou a resolução - RDC N^o- 17, de 6 de maio de 2015 que 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 (ANVISA, 2015).

A prescrição do CBD é indicada no tratamento de síndromes epiléticas heterogêneas que não respondem ao tratamento medicamentoso ou que evoluíram com efeitos colaterais graves com os medicamentos específicos para o controle das crises, ou seja, este composto é indicado quando os medicamentos consagrados não são eficientes (DEVINSKY et al., 2014; MUDIGOUDAR; WEATHERSPOON; WHELESS, 2016; SULAK; SANETO; GOLDSTEIN, 2017).

Assim, são necessários estudos que avaliam a eficácia terapêutica deste composto em curto e longo prazo e, também analisar os possíveis efeitos colaterais para que este fármaco seja indicado com segurança, pois o CBD pode ser a substância mais promissora no tratamento das epilepsias (BLAIR 2015).

O objetivo deste estudo é descrever as características clínicas e molecular da SDr e verificar a contribuição do CBD e THC na diminuição das crises epiléticas nesta síndrome.

2. PARTICIPANTE E MÉTODO

Participou deste estudo uma adolescente com diagnóstico médico e molecular para SDr. Foram avaliados os tipos de crises epiléticas, a presença de *status epilepticus*, idade de início das crises, os fatores precipitantes das crises epiléticas, a elevação mínima da temperatura que propicia as crises, frequência das crises antes e após o uso do CBD e também do TCH, se houve ou não controle das crises no decorrer da evolução, as medicações atuais e tipos de tratamento. Estudo genético, história familiar para SDr, diagnóstico de imagem e achados eletrencefalográficos (EEG) foram coletados, além do exame neurológico tradicional que avalia a presença de ataxia, sinais piramidais, hipotonia, alteração da marcha e distúrbio do comportamento. Os dados foram coletados no Centro Equitação e Equoterapia do Sul de Minas (EQUOSAÚDE).

Para a avaliação da ataxia foi utilizada a Escala de Equilíbrio Pediátrica (EEP) específica para a população infantil e desenvolvida a partir da Escala de Equilíbrio de Berg. Na versão pediátrica, os 14 itens avaliam atividades funcionais que uma criança pode realizar em casa, na escola ou na comunidade, com pontuação máxima de 56 pontos e, quanto maior o escore, melhor o equilíbrio. Trata-se de uma escala simples e de fácil aplicação com tempo médio de aplicação de aproximadamente 15 minutos (RIES et al., 2012).

Este estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas (Fepesmig) e aprovado conforme o Parecer nº 1.514.361 e

CAAE 53831616.0.0000.5111. O responsável legal pela adolescente que participou deste estudo foi devidamente esclarecido quanto as finalidade da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3. RESULTADOS

JCE, 12 anos de idade, gênero feminino, apresentou a primeira crise epilética aos três meses de idade associada à febre, com duração de cinco minutos, imediatamente iniciou o tratamento com drogas antiepiléticas (DAE) onde continua até hoje. Após dois dias da primeira crise a participante apresentou com um episódio de *status epilepticus* assim, desde o início das crises a adolescente evoluiu com oito episódios de crise convulsiva prolongada (\geq cinco minutos), o *status epilepticus*, a primeira foi aos três meses de idade (2005), depois aos três anos de idade (2008) apresentou dois episódios de *status epilepticus*, em 2011, aos seis anos de idade evoluiu com quatro episódio do *status epilepticus* sendo que uma delas foi com parada respiratória e a última crise do tipo *status epilepticus* foi aos nove anos de idade.

A paciente não possui história familiar para SDr, é heterozigota para mutação c.5301_5302dup (p.Ser1768Thrfs*12) no exon 28 do gene SCN1A. O estudo genético dos pais não mostrou presença da mutação c.5301_5302dup (p.Ser1768Thrfs*12) no gene SCN1A.

As imagens da tomografia computadorizada (TC) da base à convexidade do crânio revelam parênquima cerebral com coeficiente de atenuação normal, não há desvios da linha média.

A monitorização Vídeo-EEG (eletroencefalograma) prolongada com 24 horas de duração revelou: atividade de base moderadamente desorganizada; paroxismos epileptiformes em região temporal bilateral, assíncronos ativados pelo sono e muito raramente generalizados.

As crises epiléticas (tabela 1) geralmente ocorrem durante o sono e os fatores que desencadeiam as crises são: temperatura a partir de 37,2 graus; atividade física intensa e movimentos bruscos da cabeça.

Tabela 1 – Características das crises epiléticas

Tipo de crise	Idade de início	Idade de Término	Frequência crises
Mioclônia	12 meses	Persiste	Semanal
CTCG	3 meses	Persiste	A cada dois dias
CPS	3 meses	Persiste	Mensal
Ausência	3 meses	Persiste	Diariamente

CTCG: Crise tônico-clônico generalizada; CPS: Crise parcial simples.

A tabela 2 revela dados sobre o exame neurológico da participante. A ataxia foi quantificada pela EEP apresentou score total foi de 36 pontos (pontuação total = 56 pontos), foi observado dificuldades em realizar que o teste com a visão ocluída porque a adolescente relatava sinais de tonturas.

Tabela 2 – Exame Neurológico

	Ataxia	Sinais Piramidais	Hipotonia	Alteração da Marcha	Distúrbio do Comportamento	Alterações Ortopédicas
Sim	X			X	X	X
Não		X	X			

Utilizou amplos esquemas antiepiléticos (tabela 3) associados à dieta cetogênica, sem controle total das crises convulsivas e com internações frequente (tabela 4), até 2015 (aos nove anos) mantinha acesso venoso constante, pois as crises epiléticas cursavam com paradas respiratórias necessitando de uso endovenoso de diazepam e fenobarbital.

Com a evolução da doença a paciente apresentou um quadro de crise epilética refratárias ao tratamento medicamentoso com a possibilidade de morte súbita justificando a prescrição do CBD e posteriormente do TCH. A tabela 4 mostra a frequência das crises e internações antes e após o uso do CBD e THC.

Tabela 3 – Drogas antiepilépticas utilizadas

Tratamento	Início	Término	Efeitos colaterais	Melhora	Piora
Diazepam	2005	em uso	Não	X	
Fenobarbital	2005	em uso	Não	X	
Topiramato	2005	em uso	Sim	X	
Fenitoína	2005	2008	Sim		X
Ácido Valpróico	2007	2010	Sim		X
Lamotrigina	2008	2010	Sim		X
Levetiracetan	2008	2008	Sim		X
Divalproato	2010	2014	Sim		X
Carbamazepina	2012	2012	Sim		X
Oxcarbazepina	2013	2013	Sim		X
Dieta Cetogênica	2014	2015	Sim		X

A participante iniciou o tratamento com CBD no dia 07/04/2015, aos nove anos de idade, com dose inicial de cinco gotas sublingual ao dia, após uma semana a dose foi substituída por 10 gotas/dia, na terceira semana por 15 gotas/dia e dose diária atual é de 20 gotas sublingual associado a outros medicamentos como Topiramato 100mg/dia; Fenobarbital 100 mg/dia foi prescrito desde o dia 07/04/2015 até 31/09/16. Após avaliação da frequência e intensidade das crises no dia 01/10/2016 iniciou o CBD e THC obedecendo a mesma dosagem descrita acima e a dose diária atual é de 20 gotas sublingual associado ao topiramato 100 mg/dia e fenobarbital 100 mg/dia. Ressaltando que durante as crises a participante usa o THC na forma de spray para minimizar a intensidade das crises.

Tabela 4 – Frequência das crises e internação e intervenções hospitalar nos anos de 2014 à 2017

Mês	Frequência			
	2014	2015	2016	2017
Janeiro	35	127	88	35
Fevereiro	71	108	76	18
Março	86	88	77	54
Abril	94	131*	30	44
Maiο	150	90	26	44
Junho	202	89	23	33
Julho	121	98	27	44
Agosto	94	103	37	34
Setembro	88	87	38	47
Outubro	97	109	44**	26
Novembro	137	104	16	
Dezembro	128	107	36	
Internação	62	88	28	6***

* ano e mês que iniciou o CBD ** ano e mês que iniciou o CBD+TCH *** dados referentes até outubro de 2017.

4. DISCUSSÃO

A complexidade e heterogeneidade da SDr dificulta o manejo desta patologia, o diagnóstico precoce é fundamental para um tratamento eficiente (HELBIG; TAYOUN, 2016). Apesar dos avanços na biologia molecular e das DAE, ainda existe uma lacuna significativa no tratamento e, uma grande proporção de crianças é refratária ao tratamento medicamentoso (SOURBRON; SMOLDERS; DE WITTE; LAGAE, 2017).

Em nosso estudo a participante foi diagnosticada com SDr aos nove anos de idade, o teste de DNA revelou uma mutação nova e assume-se que tenha ocorrido como um acidente genético, pois a mutação não está presente nos pais.

Inúmeras mutações do gene SCN1A já foram previamente descritas como responsáveis pela SDr (CHOPRA; ISOM, 2014; STERN et al., 2017). A variante c.5301_5302dup em SCN1A não foi descrita anteriormente, mas trata-se de uma variante com mudanças de janela de leitura

(*frameshift*) que irá causar a terminação prematura da tradução (pSER1768Thrfs*12) assim, está perfeitamente em concordância com o fenótipo apresentado pela participante.

A SDr é uma epilepsia refratária ao tratamento, fato que dificulta a abordagem dessas crianças (CANAFOLIA et al., 2017). Neste contexto, uma das decisões mais difíceis no tratamento da SDr é qual classe de drogas deve ser utilizada no início do tratamento. Assim, são considerados medicamento de primeira linha o Ácido Valpróico e o Clobazam, por outro lado, Estiripentol, Topiramato e a Dieta Cetogênica são considerados como segunda linha de tratamento, em última opção Levetiracetan e Brometos, devem ser evitados a Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fentoína e Lamotrigina (WIRRELL, 2016).

Uma característica importante no uso terapêutico das DAE é o longo período de tratamento e a politerapia, ou seja, associação de diversas drogas (KELLOGG; MEADOR, 2017). Além disso, a grande maioria dos indivíduos que utilizam esses fármacos são crianças (ARAS; ISLA; MINGORANCE-LE, 2015). As crianças com epilepsia de difícil controle, que utilizam três ou mais DAE, compõem o grupo das epilepsias refratárias e, provavelmente, experimentam várias DAE em doses elevada por toda vida (POOLOS et al., 2017). Corroboramos com esses dados pois a participante do estudo fez uso de várias classes de DAE atualmente faz uso do fenobarbital, topiramato e diazepam, pois, estes medicamentos contribuíram para redução do número de crises e, sem grandes efeitos colaterais.

Neste contexto, os principais mecanismos de ação das DAE mais comumente utilizadas incluem o bloqueio dos canais de sódio ou de cálcio dependentes de voltagem, aumento da inibição mediada por GABA e bloqueio ao glutamato (WHITE; SMITH; WILCOX, 2007).

No gênero feminino a frequência das crises epiléticas muda conforme as flutuações nos níveis dos hormônios sexuais que ocorre ao longo da vida reprodutiva. Deste modo, a menarca é um período propício para o início das crises, assim como as crises no período menstrual são desencadeadas com maior frequência (HARDEN et al., 1999).

A relação entre hormônios e a epilepsia é bidirecional, ou seja, a ação hormonal pode aumentar à frequência das crises, por sua vez, as descargas elétricas podem influenciar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (KAMINSKI et al., 2005). O estrógeno exerce um papel importante na excitabilidade neuronal, eles agem modulando a expressão de genes, controlando a transmissão de neurotransmissores e suas ligações aos receptores específicos (VELISKOVA, 2007).

Nosso estudo corrobora com estes dados, após a menarca que ocorreu em março de 2015 verificou que durante o período menstrual as crises aumentaram em dois aspectos frequência e intensidade. Além disso, os amplos esquemas de DAE utilizados foram insatisfatórios revelando que se tratava de uma epilepsia refratária ao tratamento. A partir destes dados e, associado ao histórico de *status epilepticus* iniciou o tratamento com o CBD na forma pura. Contudo, após, o último episódio de *status epilepticus* e o fato do número, intensidade e duração das crises ainda apresentar elevados foi iniciado o CBD e TCH.

Estudos atuais Sulak, Saneto e Goldstein (2017), Aguirre-Velázquez (2017) revelam o que o uso do CBD e TCH são mais eficientes no controle das crises apesar dos efeitos antagônicos. Por outro lado, o THC em doses elevadas apresentam efeitos deletérios (CRIPPA et al., 2016).

Considerando que SDr pode apresentar-se em três estágios: o primeiro estágio, entre um a um ano e meio de idade, caracteriza-se crises convulsivas associada a febre, porém com o desenvolvimento normal; o segundo estágio, entre um ano e meio até 6 a 10 anos de idade, com crises frequentes e de diversos tipos, com estagnação do desenvolvimento, distúrbios de comportamento e do sono e, o terceiro estágio, após os dez anos de idade, diminuição do número, duração e intensidade das crises, deterioração da marcha e déficits intelectuais, mas alguns ganhos no desenvolvimento (CAMFIELD, P; CAMFIELD, C; NOLAN, 2016).

Em nosso estudo observamos que o início da crise foi dentro do primeiro ano de idade, associado à febre e, a frequência, duração e intensidade aumentaram com o avançar da idade pois, o número de *status epilepticus* foi maior entre os três e nove anos de idade uma delas com parada respiratória, neste período distúrbio do comportamento começaram a ser identificados, com suspeita de Autismo Infantil.

Assim, déficits cognitivos e os distúrbios de comportamento aparecem com a evolução da doença, de graus variados, são diagnosticados depois que eles entram na escola (DRAVET, 2011).

Após os dez anos de idade as crises diminuíram em todos os aspectos, porém comprometimentos da marcha tornaram-se evidentes. A SDr é evidenciada por um padrão de marcha denominada marcha agachada ou “*crouch gait*” caracterizada pela flexão excessiva do quadril e joelho com dorsiflexão acentuada do tornozelo, redução dos comprimentos de passos e passadas; ampliação da base de apoio; redução da velocidade da marcha e frequência de passos (BLACK; GAEBLER-SPIRA, 2016).

Em nosso estudo a participante apresenta o padrão de marcha agachada que ocasiona alterações ortopédicas, de natureza progressiva e, se não tratada, pode levar a uma perda de independência funcional e capacidade de deambulação.

O prognóstico a longo prazo é ruim, com comprometimentos cognitivos persistentes e distúrbios do comportamento além das alterações neurológicas, assim esta síndrome está associada a elevadas taxas de morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP), especialmente nos dois primeiros anos de vida (CONNOLLY, 2016). Os fatores de riscos para SUDEP são frequência elevada das crises, presença de crises noturnas, crises epiléticas refratárias ao tratamento, *status epilepticus* e mutação no gene SCN1A (SHMUELY et al., 2016). Em nosso estudo, foi identificado que a participante apresenta todos os fatores de riscos acima citado indicando que se trata de uma forma grave da doença. Contudo, 73% de SUDEP na SDr ocorreu antes dos 11 anos de idade e três a nove por cento, em crianças com menos de dez anos de idade (HASHEF et al., 1995; THURMAN, 2014; CLARK; RINEY, 2016).

Com diagnóstico de epilepsia refratária ao tratamento, elevado risco de morte súbita e, prescrição médica para o uso do CBD. Por outro lado, sem perspectiva de autorização da comercialização e produção do canabidiol em território nacional, a única alternativa na ocasião foi importar o produto, com autorização da ANVISA, o óleo do CBD (*Hemp Oil*), foi utilizado durante três meses (Abril a Junho/2015), após esse período iniciou a terapia com o óleo esperança da Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança – ABRACE (Julho/2015), fundada em 2014, com sede em João Pessoa na Paraíba, trata-se de uma organização sem fins lucrativos cujo objetivo é dar apoio às famílias que necessitam de um tratamento com a Cannabis Medicinal, a ABRACE possui autorização da ANVISA para o plantio e fabricação do óleo do CBD e THC.

Nos últimos cinco anos aumentaram o interesse de pesquisa nesta área, somado com a evolução da farmacoterapia, o estudo do CBD e THC na forma pura, como medicamento, parte do princípio de que um medicamento precisa ter seus princípios ativos conhecidos, seu intervalo de dose terapêutica estabelecida e aí diminuindo o risco de significativos efeitos colaterais indesejáveis (MALCHER-LOPES, 2014; KAPLAN et al., 2017).

Neste estudo, a participante fazia uso do óleo CBD e THC cuja composição não se sabe com exatidão e nem em que dose deveria ser utilizada. Isto particularmente parece um ato de irresponsabilidade porém, os resultados revelam uma redução considerável na frequência das crises

e número de internações, além, da diminuição na intensidade das crises especialmente após o uso do THC.

No curso clínico da SDr além das crises convulsivas, é observado também um quadro de autismo com grave comprometimento do desenvolvimento mental (LI et al., 2011). Este estudo corrobora com os achados na literatura, onde foi identificado que a participante havia transtorno de espectro autista.

Há descrição em que o CBD foi utilizado oralmente na forma de solução de 2,5% em óleo de milho, em uma garota de 11 anos de idade, com diagnóstico médico de Síndrome de Lennox-Gastaut, também caracterizada como uma síndrome epilética grave da infância. O óleo foi ministrado gradativamente até atingir dose máxima de 20 gotas/dia de solução 2,5% e os resultados foram redução significativa das crises convulsivas tanto em intensidade quanto em frequência e as condições gerais da garota melhoraram a ponto de reduzir de forma expressiva o número de internações (PELLICIA; ROMANO; CROCCHIOLO, 2005). Entretanto, mesmo sendo síndrome diferente, porém com perfil das crises semelhantes a Síndrome de Lennox-Gastaut, trata-se de uma epilepsia refratária ao tratamento (DUPONT et al., 2017). Assim, corroboramos com esses achados visto que não houve nenhum efeito contra lateral que justificassem a interrupção do CBD e THC, as internações, crises e intensidade diminuíram e houve melhora expressiva no quadro geral da participante do estudo.

Em relação ao THC, estudos revelam (LORENZ, 2004) quando ministrado em doses baixas (0,04 e 0,12 mg/Kg/dia) podem ocasionar benefícios como: aumento de interesse e conexão com o meio externo, aumento nas atitudes de iniciativa e redução nas crises convulsiva. Neste estudo, foi observado que THC quando associado ao CBD, além de diminuir a frequência e intensidade das crises, reduziu também sintomas autísticos, melhorando o estado de alerta e capacidade de falar. Por um lado, não se pode rotular o THC apenas por seus efeitos psicotrópicos, em baixa concentração pode ser utilizado em alguns tipos de epilepsia e, por outro o CBD possui atividade antiepilética mais consistentes e eficientes que outras drogas (MALCHER-LOPES, 2014).

O objetivo do estudo não é incentivar o uso do extrato da maconha, pelo contrário, afirmamos que os componentes da *Cannabis sativa* possuem efeitos próprios que são diversos e por vezes opostos. Admitimos que o CBD e o THC apresentam efeitos terapêuticos, porém com indicações e efeitos adversos próprios de cada um, dados que devem ser analisados com uma população maior e com doses precisas, principalmente, pelo fato dos canabidióides ser apontado

como uma esperança para reduzir o sofrimento e melhorar a qualidade de vida das crianças com epilepsia refratária ao tratamento.

Mesmo observando a grande relevância dos dados descritos no estudo, infelizmente o número reduzido de participantes, a falta de precisão de algumas variáveis, como a concentração do CBD e THC no extrato utilizado e, a dose ideal para este caso. Mesmo assim, os achados identificados continuam de grande valia, tendo em vista a escassez de estudos sobre o uso CBD e THC na SDr no Brasil. O estudo além de descrever as características clínicas e genéticas da SDr voltou-se para o tratamento farmacológico desta síndrome.

5. CONCLUSÃO

A participante do estudo sem história familiar para SDr, contudo, com mutação no gene SCN1A. Os achados revelam que a síndrome cursa com crises epiléticas refratárias, que levam à deterioração do DNPM. Acreditamos que o nosso estudo permitiu melhor caracterização da SDr e mostrou resultados relevantes em relação ao uso do CBD e THC na diminuição do número e intensidade das crises epiléticas. As propriedades terapêuticas do CBD e THC requer atenção especial, necessitando mais pesquisas para maior conhecimento dessa substância e consequentemente, analisar com maior precisão seu mecanismo de ação no tratamento da SDr em uma população maior.

AGRADECIMENTOS

Á Deus por me proporcionar concluir esta etapa, a minha querida orientadora por todo empenho dedicado na elaboração deste trabalho, pelo seu desprendimento em ajudar-me e principalmente a Adriana Carvalho Esperança por ter compartilhado toda a história de sua filha, e por não ter medido esforços, disponibilizando material necessário para minha pesquisa. Enfim a todos que foram importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento deste trabalho.

CLINICAL, GENETIC AND PHARMACOLOGICAL STUDY IN DRAVET SYNDROME:

case report

ABSTRACT

Dravet's Syndrome (SDr) is a rare epilepsy of infancy, which presents with epileptic seizures of difficult control, the long-term prognosis is poor, with high rates of sudden death. To describe the clinical and molecular characteristics of RDS and to verify the contribution of CBD / THC to the reduction of epileptic seizures. Participated in this study a child with clinical and molecular diagnosis for RDS was evaluated the types of epileptic seizures, the presence of status epilepticus, age of onset of crises, precipitating factors of epileptic seizures, minimum temperature elevation that favors seizures, frequency of seizures before and after the use of CBD and HCT. Data as genetic study, family history for RDS, electroencephalographic and neurological exams were also collected. The patient does not have a family history for RDS, presented a mutation in the SCN1A gene, used extensive antiepileptic drug regimens with unsatisfactory results revealing that it was a refractory epilepsy treatment. He began treatment with CBD and TCH after the last episode of status epilepticus, with improvement in the number especially of the intensity of seizures. We believe that our study allowed a better characterization of SDR and showed relevant results regarding the use of CBD and THC in the reduction of number and intensity of seizures. However, we emphasize the need for more research in order to more accurately analyze its mechanism of action of CBD and THC in the treatment of SDR e, in a larger population.

Keywords: *Dravet syndrome. Genotype. Clinical study. Cannaboids.*

REFERÊNCIAS

AGUIRRE-VELÁZQUEZ, C. G. Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (*Medicinal cannabis*) in Mexican Children with Refractory Epilepsy. *Neurology Research International*, p:1-5, 2017.

ANVISA: Resolução - RDC nº- 17, de 6 de maio de 2015. **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.** Diário Oficial da União nº. 86, Brasília – DF, sexta-feira, 08 de Maio de 2015. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4fd4b700484d2c65a479a5bdc15bfe28/EXTRATO+DI%C3%81RIO+08-05-2015.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 30 nov. 2015.

ARAS, L. M.; ISLA, J.; MEUR, A. M. L. The European patient with Dravet syndrome: Results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*, v.44, p: 104-109, 2015.

BATTAGLIA, A; CAREY, J. C.; SOUTH, S. T. Wolf–Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, v. 169, p: 216– 223, 2015.

BLACK, L.; GAEBLER-SPIRA, D. Crouch Gait in Dravet Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs.*, n. 30, n. 11, p: 42, 2016.

BLAIR, R. E.; DESHPANDE, L. S.; DE LOURENZO, R. J. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? *Expert Opin Pharmacother*. v.16, n. 13, p1911-1914, 2015.

BOUNI, S. O. A.; GALLI, L.; ZANNOLLI, R.; BURRONI, L.; HAYEK, J.; FOIS, A. et al. SCN1A(2528delG) novel truncating mutation with benign outcome severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, v.66, 2006.

BRAND, E. J.; ZHAO, Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids?. *Front Pharmacol*. v.10, n.8, 2017.

BRUCKI; S. D.; FROTA, N. A.; SCHESTASKY, P.; SOUZA, A. H; CARVALHO, V. N; MANREZA, M. L. G. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arq.Neuro-Psiquiatr.*, v. 73, n. 4, 2015.

CAMFIELD, P.; CAMFIELD, C.; NOLAN, K. Helping Families Cope with the Severe Stress of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci.*, v. 43, n. 3, p: 9-12, 2016.

CANAFIOLIA, L.; RAGONA, F.; OANZICA, F.; PIAZZA, E.; FRERI, E.; BINELLI, S. et al. Movement-activated cortical myoclonus in Dravet syndrome. *Research*, v.130, p: 47-52, 2017.

CARVILL, G. L. et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. **Neurology.**, v.82, n. 14, p: 1245-53, 2014.

CASSÉ-PERROT, C.; DRAVET, C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. **Epilepsia.**, v.47,n.2,p: 45-8,2006.

CASSÉ-PERROT, C.; WOLFF, M.; DRAVET, C. Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy in infancy .In Jambaqué I, Lasonde M, Dulac O(Eds).The neuropsychology of childhood epilepsy .**Plenum Press/Kluwer Academic**, p.131-140,2001.

CENDES-LOPES, I; RIBEIRO, P. A. O. Aspecto Genético das Epilepsias: UMA VISÃO ATUAL. Rev. Med. **Clin. Condes**, v.24, n.6, p: 903-908, 2013.

CHEN, J.; PAREDES, W.; LOWINSON, J. H.; GARDNER, E. L. Delta 9- tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. **Eur J Pharmacol**, v.190, n1-2, p.259-62 5, 1990.

CHOPRA, R.; ISOM, L. L. Untangling the dravet syndrome seizure network: the changing face of a rare genetic epilepsy. **Epilepsy Curr.**, v. 14, n.2, p: 86-9, 2014.

CLARK, D.; RINEY, K. A population-based post mortem study of sudden unexpected death in epilepsy. **J Clin Neurosci**,v.23, p: 58-62, 2016.

CONNOLLY, M. B. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. **Can J Neurol Sci.**, v.34, n.p.s3-s8, 2016.

CRIPPA, J. A. S.; CRIPPA, A. C. S; HALLAK, J. E.C; SANTOS, R. M. S; ZUARDI, A. W. THC Intoxication by Cannabidiol – Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy:Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v.7, 2016.

DALLA, B. B.; CAPOVILLA, G.; GATTONI, M. B. Epilepsie myoclonique grave de la premiere année. **Rev. EEG Neuro-physiol**, v. 12, p: 21-25, 1982.

DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H; FERNANDEZ-RUIZ, J.; FRENCH, J.; HILL, C. et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v.55, n.6, p: 791-802, 2014.

DRAVET, C.; BUREAU, M.; OGUNI, H.; FUKUYAMA, Y.; COKAR, O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome).**Brain & Development.**, p: 89-113, 2005.

DRAVET, C. Canabinoides ajudam a desenvolver aspectos etiológicos em comum e trazem esperanças para o tratamento de autismo e epilepsia. **Epilepsia**, v.52, n.2, p: 3–9, 2011.

DRAVET, C.; OGUNI, H. Dravet Syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). **Handb Clin Neurol.**, v.111, p: 622-633, 2013.

DUPONT, S. et al. Understanding Lennox-Gastaut syndrome: insights from focal epilepsy patients with Lennox-Gastaut features. **Journal of Neurol.**, 2017.

DUTTON, S. B. B.; DUTT, K.; PAPALE, L. A.; HELMERS, S.; GOLDIN, A. L.; ESCAYG, A. Early-life febrile seizures worsen adult phenotypes in Scn1a mutants. **Exp Neurol.**, v. 293, p: 159-171, 2017.

FERNANDEZ-RUIZ, J.; BERRENDERO, F.; HERNANDEZ, M. L.; RAMOS, J. A. The endogenous cannabinoid system and brain development. **Trends Neurosci.**, v.23, n.1 p: 14-20, 2000.

GONZALEZ-REYES, L. E; LADAS, T. P; CHIANG, C. C; DURAND, D. M. TRPV1 antagonist capsazepine suppresses 4-AP-induced epileptiform activity in vitro and electrographic seizures in vivo. **Exp Neurol.**, v.250, p: 321-332, 2013.

HARDEN, C. L; PULVER, M. C; RAVDIN, L; JACOBS, A. R. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. **Epilepsia**, v.40, n.10, p: 1402-7, 1999.

HARKIN, L. A. et al. Truncation of the GABA (A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. **Am J Hum Genet**, v. 70, p: 530–536, 2002.

HASHEF, H. A. et al. Effect of zinc on the anti-inflammatory and ulcerogenic activities of indometacin and diclofenac. **Pharmacology**, v. 50, n. 4, p: 266-72, 1995.

HELBIG, I; TAYOUN, A. A. Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. **Mol Syndromol.**, v.7, n.4, p: 172-181, 2016.

HERNANDEZ, C. C.; KONG, W.; HU, N.; ZHANG, Y.; SHEN, W.; JACKSON, L. et al. Altered Channel Conductance States and Gating of GABA_A Receptors by a Pore Mutation Linked to Drave Syndrome. **New Research**, v.4, n.1, p.1-23, 2017.

HIGURASHI, N.; UCHIDA, T.; LOSSIN, C.; MISUMI, Y.; OKADA, Y.; AKAMATSU, W. et al. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. **Molecular Brain**, v.6, n.19, 2013.

HIROSE, S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. **Epilepsy Res.**, v. 70, n. 1, p: 206-17, 2006.

ILAN, A. B.; GEVINS, A.; COLEMAN, M.; ELSOHLY, M. A. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. **Behav Pharmacol.**, v.16, p.487-96, 2005.

IRVING, A. J.; RAE, M. G.; COUTTS, A. A. Cannabinoids on the Brain. **The Scientific World JOURNAL**, v.2, p.632-648, 2002.

JIANG, P. et al. Dravet syndrome with favourable cognitive and behavioral development due to a novel SCN1A frameshift mutation. **Clin Neurol Neurosurg.**, v.146, p.144-6, 2016

JONGHE, P. Molecular genetics of Dravet syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v.53, n.2, p.7-10, 2011.

KALENDEROGLU, N.; WRIGHT, T, M, KAREN, L. Cannabidiol Reduces Leukemic Cell Size – But Is It Important?. **Front Pharmacol.**, v. 8, 2017.

KAMINSKI, R. M.; MARINI, H.; KIM, W. J.; ROGAWSKI, M. A. Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone. **Epilepsia**. v.46, n.6, p.819-27, 2005.

KAPLAN, E. H.; OFERMANN, E. A.; SIEVERS, J. W.; COMI, A. M. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. **Pediatric Neurology**, v.71, p: 18-23, 2017.

KELLOGG, M.; MEADOR, K. J. Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs. **Neurochemical Research**, 2017.

LEO, A.; RUSSO, E.; ELIA, M. Cannabidiol and epilepsy: rationale and therapeutic potential. **Pharmacol. Res.**, v.107, p.85-92, 2016.

LEWEKE, F. M.; GIUFFRIDA, A.; WURSTER, U.; EMRICH, H. M.; PIOMELLI, D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. **Neuroreport.**, v. 10, n.8. p:1665-1669, 1999.

LI et al. Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. **Epilepsy & Behav.**, v.21, p: 291-295, 2011.

LOPES, R. M. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperanças para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, v.13, n.1, p.43-59, 2014.

LORENZ, R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. **Neuro Endocrinol Lett.**, v. 25, n.1-2, p: 40-44, 2004.

MALCHER-LOPES, R. Cannabinoids ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, v.13, n.1, p: 43-50, 2014.

MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C.; BONNER, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature Comment in Nature.**, v. 346, n. 6284, p: 508, 1990.

MEAD, A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. **Epilepsy & Behav.**, v. 70, p: 288-29, 2017.

MECHOULAM, R.; PETERSA, M.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; HANUS, L. O. Cannabidiol-recent advances. **Chem Biodivers.** v.4, p: 1678-92, 2007.

MECHOULAM, R.; SHANI, A.; EDERY, H.; GRUNFELD, Y. Chemical basis of hashish activity. **Science.**v.7, n.169, p: 611-2, 1970.

MOLLER, R. S. et al. Mutations in GABRB3: From febrile seizures to epileptic encephalopathies. **Neurology**, v.88, n.5, p: 483-492, 2017.

MUDIGOUDAR, B.; WEATHERSPOON, S.; WHELESS, J. W. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. **Semin Pediatr Neurol.**, v.23, p: 167-179, 2016;

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v.365, n.6441, p: 61-65, 1993.

MYERS, K. A. M; SCHEFFER, I. E. Myoclonic Absence in Dravet Syndrome. **Pediatric Neurology.**, p: 1-3, 2017.

NABBOU, R. et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. **Neurology**, v. 60, p: 1961–1967, 2003.

O'CONNELL, B. K.; GLOSS, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. **Epilepsy & Behavior**, 2016.

PELLICIA, A. G. G.; ROMANO, A.; CROCCHIOLO, P. Treatment with cbd in oily solution of drug-resistant. **Paediatric epilepsies**. In International Association for Cannabis as Medicine 3rd Conference on Cannabinoids (Leiden, The Netherlands, International Association for Cannabis as Medicine), p: 14, 2005.

PERTWEE, R. G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.**v.367, p: 3353-3363, 2012.

PISANTI, S.; MALFITIANO, A. M.; CIAGLIA, E.; LAMBERTI, A.; RANIERI, R.; COUMO, G. et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**, 2017.

POOLOS, N. P.; CASTAGNA, C. E.; Williams, S.; Miller, A. B.; Story, T. J. Association between antiepileptic drug dose and long-term response in patients with refractory epilepsy. **Epilepsy & Behav.** v. 69, p: 59-68, 2017.

RAGONA, F. Cognitive development in children with Dravet syndrome. **Epilepsia**, v. 52, n.2, p: 39-4, 2011.

RAGONA, F.; BRAZZO, D.; DE GIORGI, I.; MORBI, M.; FRERI, E.; TEUTONICO, E. et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. **Brain Dev.**, v.32, p: 71-72, 2010.

REIS, L. G. K.; MICHAELSEN, S. M.; SOARES, P. S. A.; MONTEIRO, V.C.; ALLEGRETTI, K. M. G. Adaptação cultural e análise da confiabilidade da versão brasileira da Escala de Equilíbrio, **Rev Brás Fisioter.**, v.16, n.3, p.205-215, 2012.

SCHEFFER, I. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. **Eur J Paediatr Neurol.**, v.16, p: 5-8, 2012.

SCHIER, A. R. D. M.; RIBEIRO, N. P. D. O.; SILVA, A. C. D. O.; HALLAK, J. E. C; CRIPPA, J. A. S.; NARDI, A. E. et al. Canabidiol, um component da Cannabis sativa, Como um ansiolítico. **Rev Bras Psiquiart.**, v.34, n.1, p: 104-117, 2012.

SHMUELY, S.; SISODITA, S. M.; GUNNING, W. B.; SANDER, J. W.; THUIS, R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. **Epilepsy & Behavior**, p:69-74, 2016.

SOURBRON, J.; SMOLDERS, I.; WITTE, P.; LAGAE, L. Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. **Front Pharmacol**, v.6, n.8, p: 191, 2017.

STERN, W. M.; SANDER, J. W.; ROTHWELL, J. C.; SISODIYA, S. M. Impaired intracortical inhibition demonstrated in vivo people with Dravet syndrome. **Neurology**, v. 88, n. 25, 2017.

SULAK, D.; SANETO, R.; GOLDESTINEIN, B. The current of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. **Epilepsy & Behavior**, 2017.

TAKAORI, T.; KUMAKURA, A.; ISHII, A.; HIROSE, S.; HATA, D. Two mild cases of Dravet syndrome with truncating mutation of *SCN1A*. **Brain & Development.**, v.39, p: 72-74, 2017.

TAKAYAMA, R.; FUJIWARA, T.; SHIGEMATSU, H.; TAKAHASHI, Y.; YAMAKAWA, K. et al. Long-term course of Dravet syndrome: A study from an epilepsy center in Japan. **Epilepsia**, v.55, p: 528-538, 2014.

THURMAN, D. J.; HESDORFFER, D.C.; FRENCH, J. A. A Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. **Epilepsia**, v.55, p: 1479-1485, 2014.

TREAT, L.; CHAPMAN, K. E.; COLBORN, K. L.; KNUPP, K.G. Duration of use of oral cannabis extract in cohort of pediatric epilepsy patients. **Epilepsia**, v.58, n.1, p: 123-127, 2017.

VADLAMUDI, L.; DIBBENS, L. M.; LAWRENCE, K. M.; IONA, X.; MCMAHON, J. M.; MURRELL, W. Timing of De Novo Mutagenesis — A Twin Study of Sodium-Channel Mutations. **N Engl J Med.**, v.363, p: 1335-134, 2010.

VELISKOVA, J. Estrogens and epilepsy: why we are so excited?. **Neuroscientist.** v.13, n.1, p: 77-88, 2007.

WELTY, T. E.; LUEBKE, A.; GIDAL, B. E. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. **EpilepsyCurrents**, v.14, n.5, p: 250-255, 2014.

WHITE, H. S.; SMITH, M, D.; WILCOX, K. S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. **Int Rev Neurobiol.**, v.81, p.85-110, 2007.

WIRRELL, E. C. Treatment of Dravet Syndrome. **Can J Neurol Sci.**, v. 43, n.3, p: 13-8, 2016.

WOLFF, M.; CASSÉ-PERROT, C.; DRAVET, C. Neuropsychological disorders in children with severe myoclonic epilepsy. **Epilepsia**, v.47, n2, p: 61, 2006.

ANEXO A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NOME DA PESQUISA:

“O Uso Terapêutico do Canabidiol na Síndrome de Dravet: relato de caso”

PESQUISADORA RESPONSÁVEL:

Fisioterapeuta Fernanda de Oliveira Yamane

- A criança é portadora de uma doença chamada Síndrome de Dravet. As crianças portadoras desta síndrome apresentam crises epiléticas refratárias ao tratamento medicamentoso que ocasiona atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.
- Objetivo do estudo: descrever os efeitos do canabidiol na síndrome de Dravet; descrever as características clínicas e moleculares desta síndrome e verificar a contribuição do CDB na diminuição das crises epiléticas na síndrome de Dravet.
- A participação da criança no estudo consiste em realizar teste como caminhar a curta distância se possível, ficar de pé sem apoio de olhos abertos e fechados, realizar movimentos repetitivos com os membros superiores e inferiores, (exemplo movimento rápido e alternado das mãos, deslizar o calcanhar ao longo da canela) e, no caso o responsável deverá responder a algumas perguntas como a idade de início da doença, duração da doença, caracterizar as crises epiléticas e citar os tratamentos utilizados com destaque o Canabidiol sem qualquer tipo de desconforto ou risco.
- Esta pesquisa não trará nenhum benefício imediato para a criança. Entretanto, poderá contribuir para que a doença em outros pacientes seja identificada mais precocemente, evitando-se demora diagnóstica e tratamentos desnecessários.

- A participação da criança nesta pesquisa é voluntária e não implica em gastos de sua parte, pois a avaliação será feita no dia da sua sessão de equoterapia na EQUOSAÚDE.
- Os responsáveis legais da criança têm a liberdade de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento e deixar de participar da pesquisa, a qualquer momento, sem penalização alguma. Se os responsáveis não concordar com isso não afetará o tratamento recebido na EQUOSAÚDE.
- Nós garantimos que o nome da criança será mantido em segredo. Nós nos comprometemos em prestar informações sobre os resultados na pesquisa a qualquer momento.

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Autorizo a participação da

_____ no estudo: “O Uso Terapêutico do Canabidiol na Síndrome de Dravet: relato de caso”

Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora do estudo _____ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Em caso de dúvidas poderei chamar a responsável pelo estudo _____ no telefone (35) 98431-7130.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Varginha, _____ de _____ de 2016.

Pai/Mãe ou Representante Legal

APÊNDICE A- Escala de Equilíbrio Pediátrica

INSTRUÇÕES GERAIS

1. Demonstre cada tarefa e forneça instruções conforme descrito. A criança poderá receber uma demonstração prática em cada item. Se a criança não conseguir completar a tarefa baseada em sua habilidade para entender as orientações, poderá ser realizada uma segunda demonstração prática. Orientações visuais e verbais poderão ser esclarecidas/fornecidas por meio do uso de dicas físicas.

2. Cada item deve ser pontuado utilizando-se a escala de 0 a 4. São permitidas várias tentativas em todos os itens. O desempenho da criança deverá ser pontuado baseando-se no menor critério, que descreve o melhor desempenho da criança. Se, na primeira tentativa, a criança receber a pontuação máxima de 4, não será necessário administrar tentativas adicionais. Vários itens exigem que a criança mantenha uma determinada posição durante um tempo específico. Progressivamente, mais pontos são descontados se o tempo ou distância não forem alcançados; se o desempenho do indivíduo necessita de supervisão ou se o indivíduo toca um apoio externo ou recebe ajuda do examinador. Os indivíduos devem entender que eles precisam manter o equilíbrio enquanto tentam realizar as tarefas. A escolha sobre qual perna ficar em pé ou qual distância alcançar é decidida pelo indivíduo. Um julgamento pobre irá influenciar de forma negativa o desempenho e a pontuação. Além dos itens de pontuação 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 13, o examinador poderá escolher registrar o tempo exato em segundos.

Equipamento:

A Escala de Equilíbrio Pediátrica foi desenvolvida para exigir utilização mínima de equipamento especializado. A seguir, há uma lista completa de itens necessários para administração desta ferramenta:

- ✓ Banco de altura ajustável
- ✓ Cadeira com suporte no encosto e descanso para os braços

- ✓ Cronômetro ou relógio de mão
- ✓ Fita adesiva de 2,5 centímetros de largura
- ✓ Um apoio para os pés de 15 centímetros de altura
- ✓ Apagador de quadro negro
- ✓ Régua ou fita métrica
- ✓ Um pequeno nível (instrumento utilizado para verificar se um plano está horizontal).

Os itens seguintes são opcionais e poderão ser úteis durante a administração do teste:

- ✓ 2 moldes dos pés tamanho infantil
- ✓ Tapa-olhos (venda)
- ✓ Um objeto bem colorido medindo pelo menos 5 centímetros
- ✓ Cartões coloridos
- ✓ 5 centímetros de fita (duplo) velcro
- ✓ 2 fitas de 30 cm de velcro duplo

1. POSIÇÃO SENTADA PARA POSIÇÃO EM PÉ

** Instrução especial:* Itens nº. 1 e nº. 2 podem ser testados simultaneamente se, na determinação do examinador, puder facilitar o melhor desempenho da criança.

INSTRUÇÕES: **Pede-se à criança para “Manter os braços para cima e ficar em pé”**. A criança poderá selecionar a posição dos braços.

EQUIPAMENTO: Um banco de altura apropriada para permitir que os pés da criança permaneçam apoiados no chão com os quadris e joelhos mantidos a 90 graus de flexão.

Melhor das três tentativas

- () 4 capaz de levantar-se sem utilizar as mãos e estabilizar-se de forma independente
- () 3 capaz de levantar-se de forma independente utilizando as mãos
- () 2 capaz de levantar-se utilizando as mãos após várias tentativas
- () 1 necessita de ajuda mínima para levantar-se ou estabilizar-se
- () 0 necessita de ajuda moderada ou máxima para levantar-se

2. POSIÇÃO EM PÉ PARA POSIÇÃO SENTADA

* Instrução especial: Itens nº. 1 e nº. 2 podem ser testados simultaneamente se, na determinação do examinador, puder facilitar o melhor desempenho da criança.

INSTRUÇÕES: **Pede-se à criança para sentar-se devagar, sem utilizar as mãos.** A criança poderá selecionar a posição dos braços.

EQUIPAMENTO: Um banco de altura apropriada para permitir que os pés da criança permaneçam apoiados no chão com os quadris e joelhos mantidos a 90 graus de flexão.

Melhor das três tentativas

- 4 senta-se com segurança com utilização mínima das mãos
- 3 controla a descida utilizando as mãos
- 2 utiliza a parte de trás das pernas contra a cadeira para controlar a descida
- 1 senta-se de forma independente, mas tem descida sem controle
- 0 necessita de ajuda para sentar-se

3. TRANSFERÊNCIAS

INSTRUÇÕES: Arrume as cadeiras perpendicularmente (90 graus) para uma transferência em pivô. **Peça à criança para transferir-se de uma cadeira com apoio de braço para uma cadeira sem apoio de braço.**

EQUIPAMENTO: Duas cadeiras ou uma cadeira e um banco de altura ajustável. Uma superfície do assento deve ter braços. Uma cadeira/banco deve ser de tamanho adulto padrão e a outra deve ter altura apropriada para permitir que a criança sente-se confortavelmente com os pés apoiados no chão e a noventa graus de flexão de quadril e joelho.

Melhor das três tentativas

- 4 capaz de transferir-se com segurança e uso mínimo das mãos
- 3 capaz de transferir-se com segurança com o uso das mãos

- () 2 capaz de transferir-se seguindo orientações verbais e/ou supervisão (observação)
- () 1 necessita de uma pessoa para ajudar
- () 0 necessita de duas pessoas para ajudar ou supervisionar (monitoramento próximo) para sentir-se seguro

4. EM PÉ SEM APOIO

INSTRUÇÕES: Pede-se à criança que fique em pé por 30 segundos sem se apoiar ou mover seus pés. Uma fita adesiva ou moldes dos pés poderão ser colocados no chão para ajudar a criança a manter a posição estática dos pés. A criança poderá se envolverem uma conversa não estressante para manter o tempo de atenção por 30 segundos. Reações de troca de peso e equilíbrio nos pés são aceitáveis; o movimento do pé no espaço (fora da superfície de suporte) indica final do tempo do teste.

EQUIPAMENTO: Um cronômetro ou relógio de mão. Uma fita adesiva de 30 cm de comprimento ou dois moldes dos pés colocados separados equivalente à distância da largura dos ombros.

- () 4 capaz de permanecer em pé por 30 segundos
- () 3 capaz de permanecer em pé por 30 segundos sob supervisão (observação)
- () 2 capaz de permanecer em pé por 15 segundos sem apoio
- () 1 necessita de várias tentativas para permanecer em pé por 10 segundos sem apoio
- () 0 incapaz de permanecer em pé por 10 segundos sem ajuda

_____ **Tempo em segundos**

**Instruções especiais:* Se a criança puder permanecer em pé por 30 segundos sem apoio, marque pontuação máxima para sentar-se sem apoio no item nº.

5. SENTANDO SEM APOIO NAS COSTAS E COM OS PÉS APOIADOS NO CHÃO

INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se com os braços cruzados sobre seu peito por 30 segundos. A criança poderá se envolver em uma conversa não estressante para manter o tempo de atenção por 30 segundos. O tempo deverá ser interrompido se reações de proteção no tronco ou extremidades superiores forem observadas.

EQUIPAMENTO: Um cronômetro ou relógio de mão. Um banco de altura apropriada para permitir que os pés fiquem apoiados no chão com os quadris e joelhos mantidos a noventa graus de flexão.

- () 4 capaz de sentar-se de forma segura por 30 segundos
- () 3 capaz de sentar-se por 30 segundos sob supervisão (observação) ou pode necessitar de uso definitivo das extremidades superiores para manter-se na posição sentada
- () 2 capaz de sentar-se por 15 segundos
- () 1 capaz de sentar-se por 10 segundos
- () 0 incapaz de sentar-se sem apoio por 10 segundos

_____ **Tempo em segundos**

6. EM PÉ SEM APOIO COM OS OLHOS FECHADOS

INSTRUÇÕES: Pede-se à criança que fique em pé parada com os pés separados equivalente à largura dos ombros e feche os olhos por 10 segundos. Orientação: “Quando eu disser feche os olhos, eu quero que você fique parada, feche os olhos e mantenha-os fechados até eu dizer para abri-los”. Se necessário, pode-se usar um tapa-olhos. Reações de troca de peso e equilíbrio nos pés são aceitáveis; movimento do pé no espaço (fora da superfície de suporte) indica o final do tempo do teste. Uma fita adesiva ou moldes dos pés poderão ser colocados no chão para ajudar a criança a manter a posição estática dos pés.

EQUIPAMENTO: Um cronômetro ou relógio de mão. Uma fita adesiva de 30 centímetros ou dois moldes dos pés colocados separados equivalente à distância da largura dos ombros, um tapa olhos.

Melhor das três tentativas

- () 4 capaz de permanecer em pé por 10 segundos de forma segura
- () 3 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com supervisão
- () 2 capaz de permanecer em pé por 3 segundos
- () 1 incapaz de permanecer com os olhos fechados por 3 segundos, mas mantém-se firme
- () 0 necessita de ajuda para evitar queda

_____ **Tempo em segundos**

7. EM PÉ SEM APOIO COM OS PÉS JUNTOS

INSTRUÇÕES: **Pede-se que a criança coloque seus pés juntos e fique em pé parada sem segurar-se.** A criança poderá se envolver em uma conversa não estressante para manter o tempo de atenção por 30 segundos. Reações de troca de peso e equilíbrio nos pés são aceitáveis; movimento do pé no espaço (fora da superfície de suporte) indica o final do tempo do teste. Uma fita adesiva ou moldes dos pés poderão ser colocados no chão para ajudar a criança a manter a posição estática dos pés. **EQUIPAMENTO:** Um cronômetro ou relógio de mão, uma fita adesiva de 30 centímetros ou dois moldes dos pés colocados juntos.

Melhor das três tentativas

- () 4 capaz de posicionar os pés juntos de forma independente e permanecer em pé por 30 segundos de forma segura
- () 3 capaz de posicionar os pés juntos de forma independente e permanecer em pé por 30 segundos com supervisão (observação)
- () 2 capaz de posicionar os pés juntos de forma independente, mas não pode sustentar por 30 segundos
- () 1 necessita de ajuda para posicionar-se, mas é capaz de permanecer em pé por 30 segundos com os pés juntos
- () 0 necessita de ajuda para posicionar-se e/ou é incapaz de permanecer nessa posição por 30 segundos

_____ **Tempo em segundos**

8. EM PÉ SEM APOIO COM UM PÉ À FRENTE

INSTRUÇÕES: **Pede-se à criança que fique em pé, com um pé à frente do outro, com o calcanhar tocando os dedos do pé de trás.** Se a criança não conseguir colocar os pés um à frente do outro (diretamente na frente), pede-se que dê um passo à frente o suficiente para permitir que o calcanhar de um pé seja colocado à frente dos dedos do pé fixo. Uma fita adesiva e/ou moldes dos pés poderão ser colocados no chão para ajudar a criança a manter a posição estática dos pés. Além

de uma demonstração visual, poderá ser dada uma dica física simples (assistência com colocação). A criança poderá se envolver em uma conversa não estressante para manter o tempo de atenção por 30 segundos. Reações de troca de peso e/ou equilíbrio nos pés são aceitáveis. O tempo do teste poderá ser interrompido se qualquer um dos pés se mover no espaço (deixar a superfície de suporte) e/ou as extremidades superiores forem utilizadas. EQUIPAMENTO: Um cronômetro ou relógio de mão, uma fita adesiva de 30 centímetros ou dois moldes dos pés colocados na direção calcanhar aos dedos do pé.

Melhor das três tentativas

() 4 capaz de colocar um pé à frente do outro de forma independente e sustentar por 30 segundos

() 3 capaz de colocar o pé adiante do outro de forma independente e sustentar por 30 segundos

Obs.: o comprimento do passo deve exceder o comprimento do pé fixo, e a largura da posição em pé deve aproximar-se da largura do passo normal da criança.

() 2 capaz de dar um pequeno passo de forma independente e sustentar por 30 segundos ou necessita de ajuda para colocar um pé à frente, mas pode ficar em pé por 30 segundos

() 1 necessita de ajuda para dar o passo, mas permanece por 15 segundos

() 0 perde o equilíbrio ao tentar dar o passo ou ficar em pé

_____ **Tempo em segundos**

9. EM PÉ SOBRE UMA PERNA

INSTRUÇÕES: Pede-se que a criança fique em pé sobre uma perna o máximo que puder sem se segurar. Se necessário, a criança poderá ser instruída a manter seus braços ao longo do corpo ou com as mãos na cintura. Uma fita adesiva e/ou moldes dos pés poderão ser colocados no chão para ajudar a criança a manter a posição estática dos pés. Reações de troca de peso e/ou equilíbrio nos pés são aceitáveis. O tempo do teste poderá ser interrompido se o pé que está sustentando o peso mover-se no espaço (deixar a superfície de suporte); se o membro superior tocar a perna oposta ou se a superfície de apoio e/ou extremidades superiores forem utilizadas para apoio.

EQUIPAMENTO: Um cronômetro ou relógio de mão, uma fita adesiva de 30 centímetros ou dois moldes dos pés colocadas na direção calcanhar para os dedos do pé.

Melhor das três tentativas

- () 4 capaz de levantar a perna de forma independente e sustentar por 10 segundos
- () 3 capaz de levantar a perna de forma independente e sustentar de 5 a 9 segundos
- () 2 capaz de levantar a perna de forma independente e sustentar de 3 a 4 segundos
- () 1 tenta levantar a perna; é incapaz de sustentar por 3 segundos, mas permanece em pé
- () 0 incapaz de tentar ou necessita de ajuda para evitar queda

10. GIRAR 360 GRAUS

INSTRUÇÕES: Pede-se para a criança girar completamente em torno de si mesma em uma volta completa, PARE, e então gire completamente em torno de si mesma na outra direção.

EQUIPAMENTO: Um cronômetro ou relógio de mão.

- () 4 capaz de girar 360 graus de forma segura em 4 segundos ou menos cada volta (total menor que 8 segundos)
- () 3 capaz de girar 360 graus de forma segura somente em uma direção em 4 segundos ou menos; para completar a volta na outra direção requer mais que 4 segundos
- () 2 capaz de girar 360 graus de forma segura, mas lentamente
- () 1 necessita de supervisão próxima (observação) ou dicas verbais constantes
- () 0 necessita de ajuda enquanto gira

_____ **Tempo em segundos**

11. VIRAR E OLHAR PARA TRÁS POR CIMA DO OMBRO ESQUERDO E DIREITO ENQUANTO PERMANECE EM PÉ

INSTRUÇÕES: Pede-se à criança que fique em pé com seus pés parados, fixos em um lugar. “Siga este objeto conforme eu for movimentando-o. Mantenha o olhar enquanto ele se move, mas não movimente os pés”.

EQUIPAMENTO: Um objeto bem colorido medindo pelo menos 5 centímetros ou cartões coloridos, uma fita adesiva de 30 centímetros de comprimento ou dois moldes dos pés colocados separados equivalente à distância dos ombros.

- () 4 olha para trás por cima de cada ombro; a troca de peso inclui rotação do tronco

- () 3 olha para trás e sobre o ombro com rotação do tronco; a troca de peso na direção oposta ao ombro; não há rotação do tronco
- () 2 vira a cabeça para olhar no nível do ombro; não há rotação do tronco
- () 1 necessita de supervisão (observação) quando vira; o queixo move-se mais do que a metade da distância do ombro
- () 0 necessita de ajuda para evitar perder o equilíbrio ou cair; movimento do queixo é menor do que a metade da distância do ombro

12. PEGAR OBJETO DO CHÃO A PARTIR DE UMA POSIÇÃO EM PÉ

INSTRUÇÕES: **Pede-se para que a criança pegue um apagador de lousa colocado aproximadamente no comprimento dos seus pés, na frente do seu pé dominante.** Em crianças em que a dominância não é clara, pergunte para ela qual mão ela quer usar e coloque o objeto à frente do pé correspondente. **EQUIPAMENTO:** Um apagador de lousa, uma fita adesiva ou moldes dos pés

- () 4 capaz de pegar o apagador de forma segura e facilmente
- () 3 capaz de pegar o apagador, mas necessita de supervisão (observação)
- () 2 incapaz de pegar o apagador, mas alcança a distância de 2 a 5 centímetros do apagador e mantém o equilíbrio de forma independente
- () 1 incapaz de pegar o apagador; necessita de supervisão (observação) enquanto está tentando
- () 0 incapaz de tentar, necessita de ajuda para evitar a perda do equilíbrio ou a queda

13. COLOCAR O PÉ ALTERNADAMENTE NO APOIO ENQUANTO PERMANECE EM PÉ SEM APOIO

INSTRUÇÕES: **Pede-se à criança que coloque cada pé alternadamente no apoio para os pés (degrau) e continue até que cada pé tenha tocado o apoio quatro vezes.**

EQUIPAMENTO: Um degrau/apoio para os pés de 10 centímetros de altura, um cronômetro ou relógio de mão.

- () 4 capaz de permanecer em pé de forma independente e segura e completa 8 toques no apoio em 20 segundos
- () 3 capaz de permanecer em pé de forma independente e completa 8 toques no apoio em mais que 20 segundos
- () 2 capaz de completar 4 toques no apoio sem ajuda; mas necessita supervisão próxima (observação)
- () 1 capaz de completar 2 toques no apoio; necessita de ajuda mínima
- () 0 necessita de ajuda para manter equilíbrio ou evitar a queda, incapaz de tentar

14. ALCANÇAR A FRENTE COM O BRAÇO ESTENDIDO PERMANECENDO EM PÉ

Instrução Geral e Instalação: Uma fita métrica, fixada na horizontal em uma parede com as fitas de velcro, será utilizada como ferramenta de medida. Usa-se uma fita adesiva e/ou moldes dos pés para manter o pé estático no chão. Pede-se à criança que alcance a frente o mais longe possível sem cair e sem pisar além da linha. A articulação metacarpofalangiana da mão da criança será utilizada como ponto de referência anatômica para as medidas. Ajuda poderá ser dada para posicionar inicialmente o braço da criança a 90 graus. Não será dado suporte durante o processo de alcance. Se uma flexão de 90 graus do ombro não for atingida, então este item será omitido.

INSTRUÇÕES: Pede-se que a criança levante o braço desta maneira “Estique seus dedos, feche a mão e tente alcançar a frente o mais longe que você puder sem mover seus pés”.

EQUIPAMENTO: Uma fita métrica ou régua, uma fita adesiva ou moldes dos pés, um pequeno nível.

Pontuação média das três tentativas

- () 4 capaz de alcançar a frente de forma confiante mais que 25 centímetros
- () 3 capaz de alcançar a frente mais que 12,5 centímetros com segurança
- () 2 capaz de alcançar a frente mais que 5 centímetros com segurança
- () 1 capaz de alcançar a frente, mas necessita de supervisão (observação)
- () 0 perde o equilíbrio enquanto está tentando, necessita de apoio externo

_____ **Pontuação Total do Teste**

PONTUAÇÃO MÁXIMA = 56

APÊNDICE B – Parecer Consubstanciado do CEP:

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA DO SUL DE MINAS-
UEMG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso Terapêutico do Canabidiol na Síndrome de Dravet: relato de caso.

Pesquisador: Fernanda de Oliveira Yamane

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53831616.0.0000.5111

Instituição Proponente: Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas-FEPESMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.514.361

Apresentação do Projeto:

Adequado

Objetivo da Pesquisa:

Adequado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem pendências no CEP

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP concorda com o parecer do relator e opina pela aprovação deste protocolo de pesquisa.

Endereço: Rua Coronel José Alves, 256

Bairro: Bairro Vila Pinto

CEP: 37.010-540

UF: MG

Município: VARGINHA

Telefone: (35)3219-5291

Fax: (35)3219-5251

E-mail: etica@unis.edu.br

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA DO SUL DE MINAS-
UEMG



Continuação do Parecer: 1.514.361

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_661065.pdf	15/04/2016 15:35:15		Aceito
Folha de Rosto	Dravet.pdf	15/04/2016 15:34:36	Fernanda de Oliveira Yamane	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Dravet2016.doc	13/04/2016 17:37:26	Fernanda de Oliveira Yamane	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDREVET.docx	10/02/2016 11:05:43	Fernanda de Oliveira Yamane	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VARGINHA, 26 de Abril de 2016

Assinado por:

Nelson Delu Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Coronel José Alves, 256

Bairro: Bairro Vila Pinto

CEP: 37.010-540

UF: MG

Município: VARGINHA

Telefone: (35)3219-5291

Fax: (35)3219-5251

E-mail: etica@unis.edu.br