



***Uso de óleo de cannabis rico em canabidiol
para controle de epilepsia refratária:
estudo observacional***

Leandro Cruz Ramires da Silva

cirurgia oncológica / mastologia HC UFMG / presidente da AMA+ME

Paulo Fleury Teixeira

epidemiologia / UNASUS

Renato Malcher Lopes

Laboratório de Neurobiologia e Comportamento / Instituto de Biologia UnB

Conflito de interesse:

Declaramos não possuir qualquer conflitos de interesse junto a qualquer produtor de maconha medicinal e seus derivados, seja industrial, seja de cultivo individual ou coletivo, e qualquer representante da indústria farmacêutica

Leandro Ramires, Paulo Fleury e Renato Malcher

Belo Horizonte, 12 de novembro de 2015

Incidência 40 a 50/100.000 hab/ano

Hauser WA, Epilepsia 1991;32(4):429-445. Placencia M, Brain 1992;115:771-782

*Estima-se que existam **3 milhões de epiléticos no Brasil** e dentre esses, aproximadamente, **700.000 sejam refratários.***

São 350.000 a 380.000 casos novos no Brasil por ano, dentre eles 70.000 a 78.000 caso novos de epilepsias refratárias no Brasil

EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS DA RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014

Apesar de um grande número de drogas antiepilépticas, existe um consenso de que não ocorreram progressos substanciais no controle de crises epiléticas nos últimos 50 anos, desde a introdução da carbamazepina e do valproato

Löscher & Schmidt, 2011; Beyenburg et al., 2010

Nos últimos 30 anos foram introduzidas mais de 15 drogas antiepilépticas, de terceira geração, mas, ainda assim, 20 a 30% dos pacientes com epilepsia não têm suas crises controladas por medicações

Sillanpää et al., 2006; Brodie et al., 2012

Epilepsia, 51(1):7–26, 2010
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02299.x

CRITICAL REVIEW AND INVITED COMMENTARY

Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis

*Stefan Beyenburg, †‡Knut Stavem, and §Dieter Schmidt

*Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; †HØKH, Research Centre, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway; ‡Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; and §Epilepsy Research Group, Berlin, Germany

11.106 pacientes adultos e crianças

Redução $\geq 50\%$ no número de crises

Drogas antiepiléticas (AED) 21% X Placebo 6%

(OR 3,5)

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology DOI:10.1111/bcp.12083

Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials

Pritesh N. Bodalla,^{1,2} Anthony M. Grosso,^{3,4} Reecha Sofat,⁴ Raymond J. MacAllister,⁴ Liam Smeeth,⁵ Soraya Dhillon,⁶ Juan-Pablo Casas,^{1,5} David Wonderling⁷ & Aroon D. Hingorani^{1,4}

¹Genetic Epidemiology Group, Department of Epidemiology & Public Health, Division of Population Health, University College London, London WC1E 6BT, ²Department of Pharmacy, Royal National Orthopaedic Hospital, Middlesex HA7 4LP, ³Department of Pharmacy, University College London Hospital, London NW1 2BU, ⁴Centre for Clinical Pharmacology, University College London, London

Correspondence
Mr Pritesh N. Bodalla, Genetic Epidemiology Group, Department of Epidemiology and Public Health, Division of Population Health, University College London, London, WC1E 6BT, UK
Tel: +4420 3108 3080
E-mail: pritesh.bodalla@nhs.net

Keywords
anticonvulsants/therapeutic use, comparative study, epilepsy/drug therapy, meta-analysis, review, treatment outcome

Received
14 June 2011

Accepted
22 January 2013

**Accepted Article
Published Online**
28 January 2013

6.346 pacientes adultos e crianças
Redução $\geq 50\%$ no número de crises
AED 3,78 (OR) X mais eficazes que Placebo

Estudo Observacional – Planejamento:

- 1. Constituição de um grupo **GRUPO** (amostra)***
- 2. Elaboração do inquérito padronizado***
- 3. Entrevistas assistidas por computador (PRESS*)***
- 4. Análises dos resultados***
- 5. Discussão***
- 6. Conclusão***

(*) PRESS Consultoria - Desenvolvimento de estudos e pesquisas

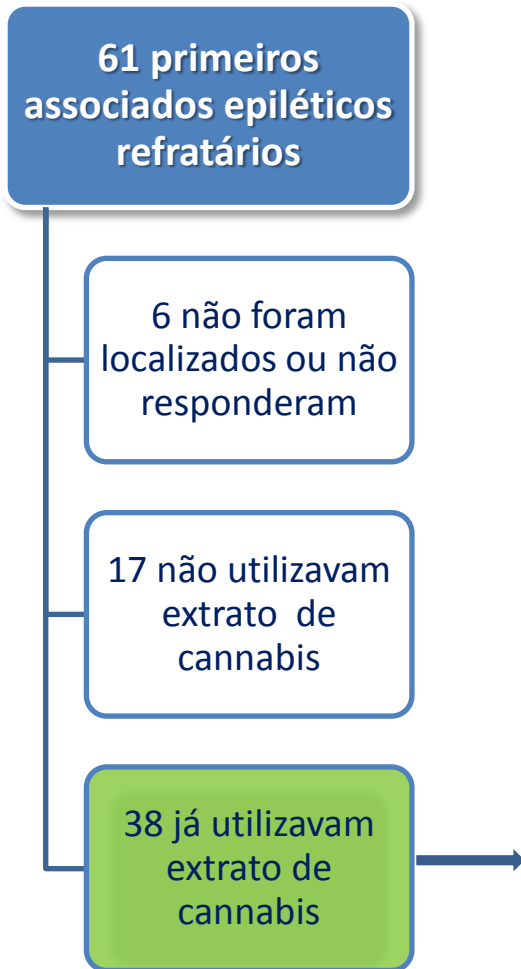
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

SER PORTADOR(A) DE EPILEPSIA REFRATÁRIA

*Será considerada epilepsia refratária ou resistente ao tratamento a que se enquadrar na definição proposta pela **International League Against Epilepsy (ILAE)***

Falha de resposta adequada com dois anticonvulsivantes, tolerados e apropriadamente usados, seja como monoterapia ou em combinação, para alcançar remissão de crises de modo sustentado.

*Fisher RS et al. A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia* 2014; 55:475-482*



Grupo AMA+ME
Associados epiléticos refratários
usuários de óleo de cannabis rico
em CBD (**OCE**)

AMOSTRA

	n	%
Pacientes	38	100,0
≤ 12 anos	26	68,4
> 12 anos	12	31,6
≥ 18 anos	7	18,4
Sub grupos		
Síndromes específicas *	13	34,2
Paralisia cerebral	11	29,0
Idiopáticas e outras causas	14	36,8
Tempo de uso do óleo rico em CBD		
≤ 90 dias	9	23,7
> 90 dias	29	76,3
> 180 dias	22	57,9

(*) West 4 (30,8%) , Dravet 3 (23,1%), Lenox Gastaut 3 (23,1%), Rett 2 (15,4%) e CDKL5 1 (7,7%)

AMOSTRA

Número de drogas antiepiléticas (AED) utilizados pelos 38 associados pacientes ER

AED	n	%
2	3	7,9
3	14	36,8
4	9	23,7
5 ou mais	12	31,6
Total	38	100,0

92,1% dos pacientes utilizavam mais de 3 AED até o início do tratamento com **OCE**

AMOSTRA

*Cinco AEDs mais utilizados
pelos 38 associados pacientes usuários de OCE*

anticonvulsivante	n	%
1. Ácido valpróico	25	65,8
2. Topiramato	22	57,9
3. Oxcarbazepina	18	43,7
4. Fenobarbital	12	31,6
5. Levetiracetam	10	26,3

OCEs

*Administração oral 2 ou 3 x ao dia
Quantidade precisa de CBD / dia
indeterminada*



OCE	procedência	THC	CBD
Óleo A	importado	< 0,6%	16 a 24,5%
Óleo B	importado	nd	nd
Óleo C	importado	nd	nd
Óleo D	importado	< 0,6%	14,5 e 23,5%
Óleo E	nacional	nd	nd
Óleo F	importado	nd	nd

INQUERITO

(Entrevistas assistidas por computador)

QUESITOS (Antes / Depois do CBD) relacionados:

- 1) Número de crises convulsivas***
- 2) Intensidade das crises convulsivas***
- 3) Medicamentos AED***
- 4) Dosagem AED***
- 5) Efeitos colaterais observados***
- 6) Evolução psicomotora***
- 7) Internações Hospitalares***
- 8) Necessidade de atendimento de urgência (PS)***

Frequência das crises

			Redução ≥ 50% número de crises		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Pacientes	38	100,0	30	78,9	
≤ 12 anos	26	68,4	21	80,8	0,69
> 13 anos	12	31,6	9	75,0	
≥ 18 anos	7	18,4	5	71,4	
Sub grupos					
Síndromes específicas	13	34,2	11	84,6	0,54
Paralisia cerebral	11	29,0	8	72,7	
Idiopáticas e outras causas	14	36,8	11	78,6	
Tempo de uso do OCE					
≤ 90 dias	9	23,7	5	55,6	
> 90 dias	29	76,3	25	86,2	0,05
> 180 dias	22	57,9	21	95,5	0,04

Intensidade das crises

Redução da intensidade das crises (%)	n	%
Pouca ou nenhuma ($\leq 25\%$)	2	5,3
Moderada (> 25 a 75%)	10	26,3
Intensa ($\geq 75\%$)	26	68,4
Total	38	100,0

36 (94,7%) apresentaram redução da intensidade das crises convulsivas

Redução de AED

Redução da medicação AED	n	%
Sim	27	73,0
Não	10	27,0
Total	37*	100,0

(*) 1 paciente não respondeu

27 (73,0%) reduziram o uso de AEDs

Efeitos colaterais

	n	%
Negativos		
sonolência no início*	8	21,1
Sonolência	5	13,2
insônia no início*	1	2,6
Insônia	1	2,6
hipotonia e/ou apatia no início*	1	2,6
hipotonia e/ou apatia	2	5,3
agitação, euforia e/ou agitação no início*	2	5,3
agressividade	1	2,6
excitação	1	2,6
intestino preso no início*	1	2,6
maior frequência de evacuações	1	2,6
Positivos		
melhora do sono	1	2,6
melhora do apetite	2	5,3

(*) até 3 meses

Evolução psicomotora

	estável	melhora	melhora intensa	total
Pacientes	6 (15,8%)	16 (42,1%)	16 (42,1%)	38 (100.0%)
≤ 12 anos	1 (3,8%)	12 (46,2%)	13 (50,0%)	26 (100,0%)
> 12 anos	5 (41,7%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)	12 (100.0%)
≤ 180 dias	5 (31,2%)	5 (31,2%)	6 (37,5%)	16 (100,0%)
> 180 dias	1 (4,5%)	11 (50,0%)	10 (45,5%)	22 (100,0%)



Qual foi a redução na frequência das internações com o uso OCE? (0 a 100%)

Redução de internações	n	%
0%	4	13,3
50%	1	3,3
100%	25	83,3
Total	29*	100,0

(*) 9 não tinham se internado até então

Qual foi a redução de atendimentos em Pronto Socorro (PS) e serviços de urgência e emergência com o uso do OCE? (0 a 100%)

Redução	n	%
0%	4	13,3
60%	1	3,3
70%	2	6,6
78%	1	3,3
80%	14	13,3
90%	1	3,3
99%	1	3,3
100%	16	53,3
Total	30	100

26 (87%)
redução \geq 60%

18 (60%)
redução \geq 90%

16 (53%)
redução de 100%

(*) 8 não eram atendidos em serviço de urgência

Viés de seleção – pacientes com bons resultados

Apesar de reduzida a amostra é representativa do universo da epilepsia refratária

Mesmo com perfil infanto-juvenil, 7 pacientes são adultos (fora da resolução do CFM)

Os OCEs tem origem canábica, são considerados suplementos alimentares e não medicamentos específicos

Um padrão uniforme de dosagem e administração ainda não é possível porque não se pode garantir a real concentração do CBD, outros canabinoides e outras substâncias que poderiam ter ação sobre o SNC em cada produto

Como 76,3% dos pacientes utilizavam o OCE há mais de 90 dias e 57,9% a mais de 180 dias, os resultados observados tem relação direta com o uso

*A redução do número de crises pode apresentar algum **viés de observação** porque os pais e/ou responsáveis, muitas vezes, não sabem a distinção entre os vários tipos de crises convulsivas, mioclonias e espasmos*

A redução da intensidade das crises é mais perceptível pelos pais e/ou responsáveis mas, uma mudança no padrão do tipo de crises não pode ser descartado (tônico clônica - focal complexa)

A redução de efeitos adversos decorrentes da diminuição do uso de AED, ocorrida em 73% dos associados epiléticos refratários, determina melhora expressiva na qualidade de vida

O efeito colateral mais comumente associado ao uso de OCE relatado pelos pais foi a sonolência que ocorreu em 13 (34,3%) pacientes, entretanto em 8 (21,1%) deles a sonolência predominou nos primeiros 3 meses de uso. Outros efeitos colaterais negativos mencionados pelos pais foram: insônia, hipotonia, apatia, agitação, euforia, agressividade, excitação, constipação intestinal e aumento do número de evacuações. Todos esses efeitos ocorreram em menos de 6%

O uso de Óleo de Cannabis Rico em CBD é alternativa eficaz, dentro da amostra analisada, para controle da epilepsia refratária. Supera o controle obtido pelas drogas antiepiléticas, é bem tolerado e proporciona qualidade de vida para o paciente, seus familiares e cuidadores



Em nome da AMA+ME, agradeço a ABENEPI pela oportunidade



III Congresso Internacional e XXIII Brasileiro da ABENEPI
XXIII Congresso Anual de la AINP
XX Congreso Latinoamericano de Flapia

SAÚDE, EDUCAÇÃO E DIREITOS: Crianças e adolescentes são prioridades?

Convention Center | Campos do Jordão - SP

De: 09 a 12/09 de 2015

CERTIFICADO

CERTIFICATE



Certificamos que o trabalho

USO DE ÓLEO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL PARA CONTROLE DE EPILEPSIA REFRATÁRIA: ESTUDO OBSERVACIONAL

dos autores: LEANDRO CRUZ RAMIRES DA SILVA; PEDRO DA COSTA MELLO NETO; RENATO MALCHER LOPES; PAULO FLEURY TEIXEIRA, foi apresentado, na modalidade Tema Livre ABENEPI, no evento III CONGRESSO INTERNACIONAL e XXIII BRASILEIRO DA ABENEPI, XXIII CONGRESSO ANUAL DE LA AINP e CONGRESSO LATINOAMERICANO DE FLAPIA ocorrido de 09 a 12 de setembro de 2015 no Campos do Jordão Convention Center em Campos do Jordão/SP.

Campos do Jordão, 12 de setembro de 2015



Sylvia Maria Ciasca
Presidente do Congresso

Fludimar dos Santos Fieego
Presidente do XXIII Congresso AINP

Ana Christina Mageste
Presidente do FLAPIA

Sérgio Nolasco Hora das Neves
Presidente da ABENEPI