



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

DANIEL CORREIA TOLOZA
FRANCISCO LIMA NETO

**AVALIAÇÃO DOS BENEFÍCIOS DO CANNABIDIOL COMO TRATAMENTO
ADJUNTO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE EPILEPSIA REFRACTÁRIA À
TERAPIA MEDICAMENTOSA PADRÃO E CIRÚRGICA**

Belém - PA
2022

DANIEL CORREIA TOLOZA

FRANCISCO LIMA NETO

**AVALIAÇÃO DOS BENEFÍCIOS DO CANNABIDIOL COMO TRATAMENTO
ADJUNTO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE EPILEPSIA REFRACTÁRIA À
TERAPIA MEDICAMENTOSA PADRÃO E CIRÚRGICA**

**Projeto de pesquisa da monografia de
Conclusão de Curso de Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

**Orientador: Prof. Francinaldo Lobato
Gomes**

**Coorientador: Prof. Fernando Mendes
Paschoal Júnior**

Belém - PA

2022

DANIEL CORREIA TOLOZA

FRANCISCO LIMA NETO

**AVALIAÇÃO DOS BENEFÍCIOS DO CANNABIDIOL COMO TRATAMENTO
ADJUNTO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE EPILEPSIA REFRACTÁRIA À
TERAPIA MEDICAMENTOSA PADRÃO E CIRÚRGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / _____

Conceito: _____

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar se o uso de medicamentos à base de CBD leva a melhor controle de crises epiléticas nos pacientes com epilepsia de difícil controle. **MÉTODO:** trata-se de um estudo de coorte clínico, baseado na análise de 34 prontuários para seleção de pacientes submetidos a tratamento para epilepsia refratários à terapia com anticonvulsivante padrão e terapia por estimulação do nervo vago (ENV) e que estejam em uso de derivados canabinoides, em acompanhamento no Hospital Ophir Loyola e no Instituto de Neurocirurgia Funcional, Epilepsia e Cannabis Medicinal Dr. Francinaldo Gomes, no período de janeiro de 2021 a julho de 2022. **RESULTADOS:** Dos 34 prontuários analisados, 22 se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo, de tal forma que, com 3 meses de tratamento com cannabidiol, ocorreu redução da frequência absoluta de crises de 14.43 crises por mês para 12.6, e com 6 meses de tratamento, redução para 8.36, e com 9 meses de tratamento, redução para 3.27 crises por mês, e finalmente com 12 meses de tratamento, redução para média de 2.84 crises por mês, constatando-se assim uma redução média de 80.31%. **CONCLUSÃO:** Esta análise permitiu reafirmar, em concordância com a literatura internacional, os benefícios do cannabidi como adjuvante à terapia anti-epilética convencional, podendo servir como subsídio para ações que visem ampliar o acesso a formulações a base de cannabidiol no tratamento de epilepsia.

Palavras-chave: cannabidiol, endocanabinoides, epilepsia refratária, epilepsia de difícil controle.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess whether the use of CBD-based drugs leads to better control of epileptic seizures in patients with difficult-to-control epilepsy. **METHOD:** this is a clinical cohort study, based on the analysis of 34 medical records for the selection of patients undergoing treatment for epilepsy who are refractory to standard antiepileptic therapy and vagal nerve stimulation (VNS) therapy and who are using derivatives cannabinoids, being followed up at the Ophir Loyola Hospital and the Institute of Functional Neurosurgery, Epilepsy and Medicinal Cannabis Dr. Francinaldo Gomes, from January 2021 to July 2022. **RESULTS:** Of the 34 medical records analyzed, 22 met the inclusion criteria of the study, so that, after 3 months of treatment with cannabidiol, there was a reduction in the absolute frequency of seizures from 14.43 seizures per month to 12.6, and with 6 months of treatment, reduction to 8.36, and with 9 months of treatment, reduction to 3.27 seizures per month, and finally, with 12 months of treatment, reduction to an average of 2.84 seizures per month, thus showing an average reduction of 80.31%. **CONCLUSION:** This analysis allowed us to reaffirm, in accordance with the international literature, the benefits of cannabidiol as an adjuvant to conventional antiepileptic therapy, and may serve as subsidiary for actions aimed at increasing access to cannabidiol-based formulations in the treatment of epilepsy.

Keywords: cannabidiol, endocannabinoids, refractory epilepsy, difficult-to-control epilepsy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVO GERAL.....	7
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
2. REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1 ESTUDOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS DE CANNABIS NA EPILEPSIA	8
2.2 ESTUDOS EXPERIMENTAIS	8
2.3 ESTUDOS CLÍNICOS.....	9
2.4 BASES FARMACOLÓGICAS DO USO DE ENDOCANABINOIDES EM EPILEPSIA.....	11
2.5 TERAPIA CIRÚRGICA PARA EPILEPSIA	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 NORMAS ÉTICAS	12
3.2 TIPO DA PESQUISA	12
3.3 LOCAL DA PESQUISA	12
3.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO	12
3.4.1 Critérios de inclusão	12
3.4.2 Critérios de exclusão	12
3.5 COLETA DE DADOS	13
3.6. ANÁLISE DOS DADOS	13
4. RESULTADOS	15
4.1 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	15
4.2 CARACTERIZAÇÃO CLINICOEPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO EM ESTUDO	16
4.3 CARACTERIZAÇÃO DA TERAPIA COM CBD DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	18
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é um processo crônico decorrente de alterações nas vias neurais do cérebro, com fisiopatologia explicada pela hiperexcitabilidade originada em pontos do córtex cerebral, culminando em recorrentes convulsões. Os impulsos elétricos anormais podem se originar em variadas regiões do cérebro, com consequentes manifestações em áreas que coordenam o comportamento, a consciência e as sensações (1).

A epilepsia é classificada como um transtorno de espectro, devido às várias apresentações clínicas da doença. As crises epiléticas são agrupadas em crises parciais ou generalizadas. As parciais começam focalmente em uma região cortical, correspondem a cerca de 60% de todas as epilepsias; as crises generalizadas envolvem ambos os hemisférios cerebrais e são responsáveis pelos outros 40% das epilepsias (2).

Atualmente aproximadamente 65 milhões de indivíduos vivem com epilepsia no mundo, com incidência de cerca de 20-70 novos casos por 10 mil pessoas (1). As repercussões na vida dos portadores dessa disfunção são enormes, estende-se com implicações sociais, econômicas e de estigma, além das clínicas. O que justifica a elevada taxa de depressão e aumento nos números de suicídio entre esse público (3).

Na atualidade, a epilepsia ainda integra o rol das doenças incuráveis, porém, o alívio sintomático pode ser alcançado em até 70% dos casos. Os medicamentos antiepiléticos (AEDs) são a chave para se atingir o controle das crises; Para os 30% restantes, refratários a terapia, não podendo ser tratados com medicamentos antiepiléticos, restam frequentemente procedimentos invasivos, exigindo ressecções cirúrgicas ou neuroestimulação (5).

Recentemente, os canabinoides foram sugeridos como potenciais alternativas terapêuticas para alguns pacientes com convulsões refratárias, principalmente em crianças com síndrome de Dravet. Estudos clínicos experimentais e piloto emergentes sugerem que o canabidiol, um constituinte não psicoativo encontrado na planta da cannabis, pode atuar como um agente antiepilético eficaz (7).

A maconha, ou cannabis, é usada desde o século XIX para o controle de crises epiléticas. Cannabis pertence à família das plantas Cannabaceae, das quais existem três espécies principais que podem diferir nos componentes bioquímicos: Cannabis sativa, Cannabis indica, e o menos conhecido Cannabis ruderalis. A planta de cannabis contém mais de 200 compostos, conhecidos como canabinóides. Entre estes estão Δ - tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), que têm sido o foco de estudos recentes (1).

O THC tem efeitos psicoativos potentes, cursando com sensação de euforia e percepção alterada das capacidades sensoriais, com alto potencial de abuso e pouco uso médico. As aplicações médicas do THC são representadas pelo Dronabinol (Marinol), que é usado clinicamente para o controle de náuseas e dor moderada na terapia oncológica. O CBD, no entanto, é outro componente importante da cannabis e não exerce efeitos psicoativos (3).

Foi sugerido que os produtos que contêm CBD concentrado são úteis para o controle de convulsões refratárias (3). As ações direcionadas do CBD no cérebro são complexas, envolvendo alvos neuronais e não neuronais, portanto, os mecanismos farmacológicos do tratamento do CBD na epilepsia ainda não foram totalmente elucidados (6).

O CBD, um dos principais fitocanabinóides encontrados na cannabis, é responsável por até 40% do extrato da planta. Devido à falta de propriedades psicoativas e à baixa taxa de desenvolvimento de tolerância, o CBD é considerado como tendo um potencial terapêutico muito mais amplo para a epilepsia quando comparado ao THC. CBD tem efeitos anticonvulsivante, anti-inflamatório e atividades antitumorgênicas (5).

O tratamento cirúrgico da epilepsia é considerado apenas quando a mesma é refratária ao tratamento medicamentoso, sendo o prognóstico cirúrgico variável conforme o tipo de síndrome epiléptica (6).

Ademais, cabe ressaltar que o tratamento cirúrgico para epilepsia é uma das intervenções terapêuticas efetivas menos usadas, sendo que na maioria dos casos, quando empregada, é postergada até um momento muito tardio, no qual já é tarde demais para reverter as graves deficiências associadas a essa doença (4).

1.1 OBJETIVO GERAL

Observar o perfil clínico epidemiológico de pacientes em uso de medicamentos à base de CBD e o controle de crises epiléticas em pacientes com epilepsia de difícil controle.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evidenciar o grupo de pacientes epiléticos que melhor se beneficia com o uso de CBD;
- Analisar o processo de adaptação ao uso do CBD nesses pacientes;
- Analisar a percepção de melhora clínica dos pacientes com epilepsia refratária à terapia padrão após inserção da terapia com CBD.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ESTUDOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS DE CANNABIS NA EPILEPSIA

A conscientização sobre a maconha medicinal e os produtos ricos em CBD está aumentando paulatinamente ao avanço nas pesquisas sobre esses produtos. A cannabis tem sido usada ao longo da história chinesa para tratar reumatismo, dor e convulsões (6).

Atualmente, o FDA não aprovou o uso de maconha medicinal para nenhuma indicação. Embora a maioria dos estudos de cannabis tenha investigado o uso de canabinóides específicos, o escopo limitado da pesquisa mostra evidências clinicamente importantes dos efeitos analgésicos de fumar ou ingerir plantas inteiras de cannabis. Existem atualmente dois canabinóides de prescrição aprovados pela FDA que podem ser usados para tratar efeitos químicos do tratamento oncológico, como náuseas e vômitos: Dronabinol (Marinol) e Nabilone (Cesamet). Sativex, um medicamento clínico que combina THC e CBD, foi estudado para aliviar a dor neuropática em adultos com esclerose múltipla e aliviar os sintomas da dor do câncer (11).

Atualmente, existem dois produtos à base de cannabis com alto teor de CBD que estão sendo testados em ensaios clínicos para epilepsia refratária, como Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut: Epidiolex e Realm Oil. Epidiolex é um produto à base de óleo com CBD > 98% e THC < 3%. Realm Oil é um extrato de uma variedade de cannabis medicinal com uma proporção de CBD de 16:1 (10; 11).

2.2 ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Os canabinóides têm efeitos antiepilépticos em animais (6). Além disso, pesquisas avaliaram o efeito do CBD no comprometimento muscular e neurológico mínimo usando um teste de haste do rotor, onde relataram que o tratamento com CBD foi bem tolerado em camundongos e ratos. Outro estudo recente observou efeitos aditivos e antagonísticos do CBD quando combinado com outros AEDs. Uma interação sinérgica significativa foi encontrada entre o levetiracetam e o CBD em uma proporção fixa de 1:1, clonazepam e carbamazepina produziram interações antagonísticas em uma proporção fixa de 1:3 (10).

Tanto o THC quanto o CBD produziram efeitos anticonvulsivantes em roedores. Além disso, certos antagonistas do receptor de canabinóides causam atividade pró-convulsão

semelhante ao status epilepticus. No geral, há fortes evidências indicando a atividade anticonvulsivante dos compostos de CBD (6), mas os mecanismos neuronais exatos não são claros. Além dos estudos pré-clínicos de CBD, foram realizadas investigações das interações sinérgicas e efeitos aditivos dos agonistas do receptor CB1 e drogas antiepilépticas padrão, etossuximida, fenobarbital, valproato, carbamazepina, fenitoína e diazepam para produzir efeitos anticonvulsivantes aumentados em ratos (15).

2.3 ESTUDOS CLÍNICOS

Em comparação com uma grande quantidade de dados pré-clínicos, os dados clínicos de apoio são muito limitados. Muitas das informações sobre os efeitos clínicos da cannabis em pacientes humanos são anedóticas ou material de pesquisa (13).

Uma revisão sistemática da Cochrane de 2014 sobre o uso de terapias com CBD para tratar a epilepsia foi realizada com o objetivo de encontrar ensaios clínicos randomizados controlados que mostrassem evidências diretas dos efeitos anticonvulsivantes da maconha medicinal ou do CBD em convulsões humanas. Eles identificaram apenas quatro estudos que preencheram seus critérios de validação. Geralmente, a tolerabilidade de curto prazo das terapias ricas em CBD foi demonstrada, e apenas efeitos colaterais leves, como sonolência, foram observados, além de um estudo separado que relatou que 2/4 dos indivíduos que receberam tratamento com CBD não tiveram convulsões em 12 semanas (8).

Outros estudos de caso relatam, em especial, um homem de 24 anos que se auto tratou com 2 a 5 formulações enriquecidas com CBD por noite, além de seus medicamentos antiepilépticos prescritos e experimentou uma redução nas convulsões. Um segundo caso apresentava uma menina chamada Charlotte diagnosticada com Síndrome de Dravet grave. Depois que ela começou com uma dose baixa de uma preparação sublingual de um extrato de cannabis em conjunto com o clonazepam prescrito, experimentou uma redução de > 90% nas convulsões ao fim do primeiro trimestre de tratamento. Esta cepa de maconha tem uma proporção de 16: 1 de CBD para THC, e agora é chamada de “Charlotte's Web” devido ao sucesso do uso do extrato (6).

Em 2014, um estudo observacional prospectivo relatou que 9/23 pacientes experimentaram uma diminuição acima de 50% nas convulsões, com uma redução média nas convulsões de 32% para todos os pacientes quando tratados com 25 mg / kg / dia de Epidiolex em conjunto com AEDs prescritos (11). Além desse ensaio, dois estudos adicionais foram

realizados investigando as interações medicamentosas entre os produtos de CBD frequentemente prescritos. Ambos os estudos encontraram uma mudança nos níveis séricos quando os produtos de CBD e clonazepam foram tomados em conjunto. Para esses pacientes, a dose de clonazepam foi reduzida. Uma redução de 50-55% nas convulsões foi observada em 11/13 pacientes; no entanto, os 2/13 restantes tiveram um aumento na atividade de apreensão (8). Em todos os testes em humanos, nenhum efeito adverso importante foi mencionado; no entanto, os efeitos colaterais menores incluíram sonolência, fadiga, diarreia e alterações no apetite.

A American Epilepsy Society (AES) divulgou uma declaração sobre o uso de maconha medicinal no tratamento da epilepsia afirmando que, devido à falta de dados, nenhuma conclusão pode ser tirada no momento; no entanto, o AES apoia estudos bem controlados que levarão a uma melhor compreensão da epilepsia e dos efeitos que os canabinóides podem ter no desenvolvimento de opções de tratamento seguras e eficazes para as pessoas afetadas pela doença. Todos os estudos mencionados envolveram pacientes epiléticos, tanto crianças quanto adultos, com formas variadas de epilepsia refratária e relatam redução moderada das crises com apenas efeitos colaterais leves (15).

Concomitante a isso, o uso do CBD pode levar a melhora da qualidade de vida dos pacientes epiléticos, com efeitos além da redução da frequência de crises, como redução da espasticidade, melhora na qualidade de sono, e aumento da atenção (16).

Ademais, com o uso prolongado de CBD em pacientes epiléticos, pode ser desenvolvida tolerância ao fármaco, o que assim reduz a relação efeito\dose, sendo isso possivelmente minimizado com o aumento da dose ou com a substituição da apresentação em gotas para apresentação com inalação (7).

A meia-vida do CBD, quando administrado dessa forma em humanos, é de aproximadamente 1 a 2 dias. O CBD é um inibidor poderoso de muitas isoenzimas CYP, incluindo CYP 2C e CYP3A, indicando um potencial para interações medicamentosas quando tomado com outros medicamentos (14).

Uma das preocupações mais sérias da terapêutica canabinoide é seu potencial de abuso, uma vez que a maioria das drogas de abuso, podem aumentar a liberação de dopamina para o nucleus accumbens (NAC). No entanto, os canabinóides sintéticos (WIN55212-2 e CP55940) não foram capazes de aumentar os níveis de dopamina nas preparações de fatia aguda de NAC, nem na área tegmental ventral onde se origina a via dopaminérgica mesolímbica (14).

2.4 BASES FARMACOLÓGICAS DO USO DE ENDOCANABINOIDES EM EPILEPSIA

Em estudos com animais, foi demonstrado que a atividade endógena do receptor CB₁ é de grande influência sobre a atividade epiléptica. Ao utilizar um antagonista desse receptor, o SR141716A, ocorre importante aumento tanto na frequência quanto na duração de crises epiléticas. A ativação desse receptor, por endocanabinoides como o THC, promove um efeito de atenuação da liberação glutamatérgica, assim reduzindo sintomas relacionados à hiperexcitabilidade neuronal (17).

O mecanismo molecular por meio do qual a ativação desse receptor tem esse efeito ainda é desconhecido, mas acredita-se que envolva modulação de liberação pré-sináptica de neurotransmissores (17).

Com o agonismo direto do receptor CB₁ em modelos animais, por meio do uso do agonista sintético WIN55,212, houve redução da frequência das crises epiléticas, quando usado 2 horas antes da crise, e constatou-se aumento do efeito das drogas anti-epiléticas coadministradas: valproato, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, pregabalina e topiramato (12).

O CBD, diferentemente do THC, demonstra efeito primariamente anti-convulsivante, levando a redução da frequências das crises e elevando o limiar convulsivo, sem casos documentados de efeito pró-convulsivante (12).

2.5 TERAPIA CIRÚRGICA PARA EPILEPSIA

Atualmente, há uma vasta gama de novas opções a serem empregadas no tratamento cirúrgico de epilepsia, desde abordagens com potencial curativo, dentre as quais há novas técnicas minimamente invasivas, como Radiocirurgia estereotáxica, Ultrassom focalizado guiado por Ressonância Magnética, e Laser intersticial guiado por Ressonância Magnética, até abordagens paliativas, que se baseiam em: desconexão (Calosotomia, Estimulação de nervo vago, Neuroestimulação responsiva), e, recentemente, estimulação cerebral profunda (9).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 NORMAS ÉTICAS

O trabalho obedeceu aos preceitos do Código de Nuremberg, à declaração de Helsinque, bem como às Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 466-12), do Conselho Nacional de Saúde, e foi realizado somente após aprovação do projeto pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Ophir Loyola.

3.2 TIPO DA PESQUISA

O presente trabalho consiste em um estudo transversal, com revisão de prontuários para seleção de pacientes submetidos a tratamento para epilepsia refratários à terapia com anticonvulsivante padrão e terapia por estimulação do nervo vago (ENV) e que estejam em uso de derivados canabinoides. Serão utilizadas fichas de avaliação a serem preenchidas pelos pesquisadores.

3.3 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa terá como campos de atuação o ambulatório de neurologia do Hospitais Ophir Loyola e o consultório privado do médico Francinaldo Gomes.

3.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO

3.4.1 Critérios de inclusão

A população a ser estudada será composta de pacientes com diagnóstico de epilepsia refratária a terapia padrão com uso de antiepilépticos, em tratamento por 3, 6, 9 e/ou 12 meses, abordados previamente com VNS, com melhora clínica parcial, do Hospitais Ophir Loyola e do Instituto de Neurocirurgia Funcional, Epilepsia e Cannabis medicinal Dr, Francinaldo Gomes.

3.4.2 Critérios de exclusão

Não serão inseridos indivíduos não diagnosticados com epilepsia; os pacientes submetidos à terapia com antiepilépticos com resposta clínica; os que não concordarem em participar da pesquisa; e aqueles cujos prontuários não constam informações completas.

3.5 COLETA DE DADOS

Após a obtenção do Termo de Consentimento do Uso de Dados, foi realizada uma busca ativa dos prontuários de 95 pacientes portadores de epilepsia no Departamento de Arquivo Médico e Estatístico do HOL, objetivando-se obter acesso às seguintes informações clínico-epidemiológicas:

A) Variáveis epidemiológicas:

- A.1) Gênero;
- A.2) Idade atual;
- A.3) Escolaridade;
- A.4) Apresentação do CBD;

B) Variáveis clínicas:

- B.1) Idade de início das crises;
- B.2) Idade do diagnóstico;
- B.3) Período de latência de tratamento, ou seja, tempo de início da doença (relato da crise inicial) até a instituição do tratamento medicamentoso com a primeira Droga derivada do CBD;
- B.4) Tempo de evolução da doença, sendo o período de doença desde a primeira crise;
- B.5) Tempo de tratamento cm Droga derivada do CBD;
- B.6) Tempo sem crises, tempo entre a última crise apresentada pelo paciente já em tratamento medicamentoso até o momento da coleta dos dados;
- B.7) Frequência das crises no primeiro ano de doença:
 - a. Após 3 meses;
 - b. Após 6 meses;
 - c. Após 9 meses;
 - d. Após 12 meses;

3.6. ANÁLISE DOS DADOS

A organização dos dados foi realizada pelo software Microsoft Access 2016® , enquanto os gráficos e as tabelas foram confeccionados no Microsoft Word 2016®. A avaliação estatística descritiva e analítica foi realizada no software Bioestat 5.3®.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuições de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram expostas por medidas de tendência central e de variação.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Um total de 34 prontuários foram selecionados entre os anos de 2018 a 2022, disponíveis no Hospital Ophir Loyola e Instituto de Neurocirurgia Funcional, Epilepsia e Cannabis Medicinal Dr. Francinaldo Gomes, dos quais 12 foram excluídos após a avaliação inicial. Entre os excluídos, cinco apresentavam má adesão à terapia medicamentosa, três tinham outro diagnóstico neurológico, um com crise paroxística não epiléptica, um por apresentar crises convulsivas provocadas e dois por perda de seguimento ambulatorial. Logo, 22 prontuários foram incluídos na análise. Na população geral avaliada houve predomínio do gênero masculino (77,27%), conforme exposto na Tabela 1.

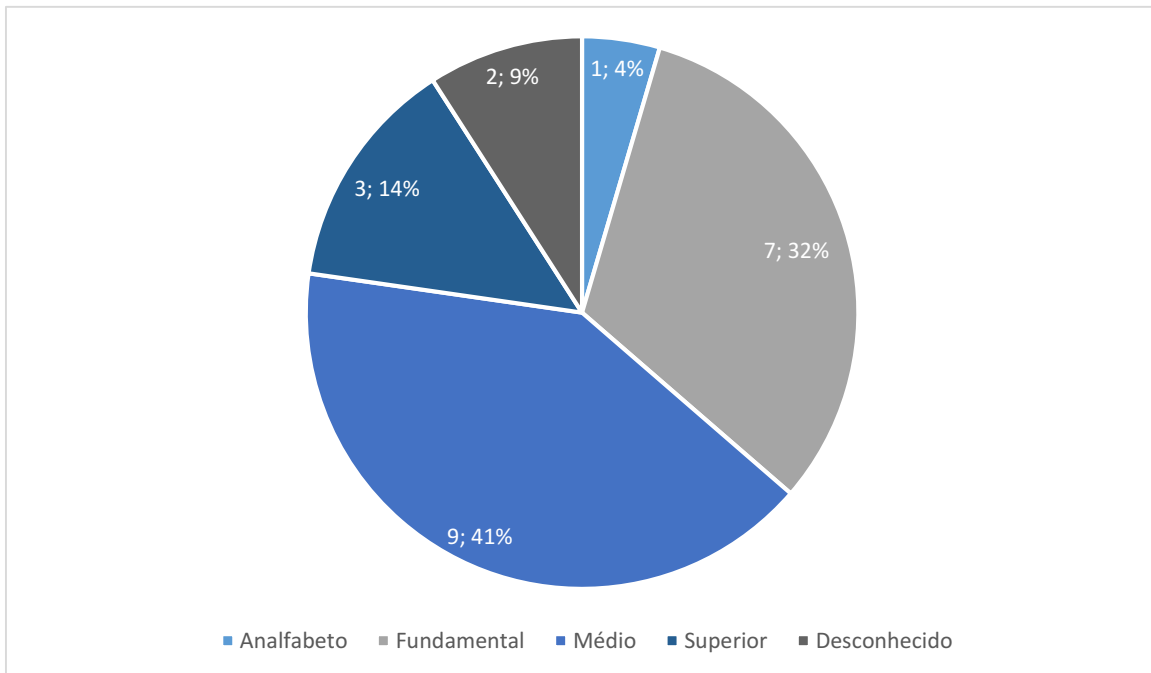
Tabela 1 - Distribuição dos dados socioeconômicos da população em estudo.

Variáveis	(N)	%
Gênero		
Masculino	17	77,27
Feminino	5	22,72
Total	22	100,00
Idade (anos)		
11 a 20	1	4,54
21 a 30	1	4,54
31 a 40	5	22,72
41 a 50	7	31,81
51 a 60	6	27,27
> 60	2	9,09
Total	22	100,00
Escolaridade		
Analfabeto	1	4,54
1 a 3 anos	2	9,09
4 a 7 anos	5	22,72
8 ou mais anos	12	54,54
Desconhecido	2	9,09
Total	22	100,00

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2022).

A avaliação quanto ao nível de escolaridade, identifica-se maior frequência de pacientes com ensino médio em relação aos outros parâmetros. O número de analfabetos representa 4%. Destaca-se a grande proporção de pacientes com ensino fundamental completo ou incompleto (32%), quando comparada ao grupo com ensino superior (14%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição por nível de escolaridade da população em estudo.

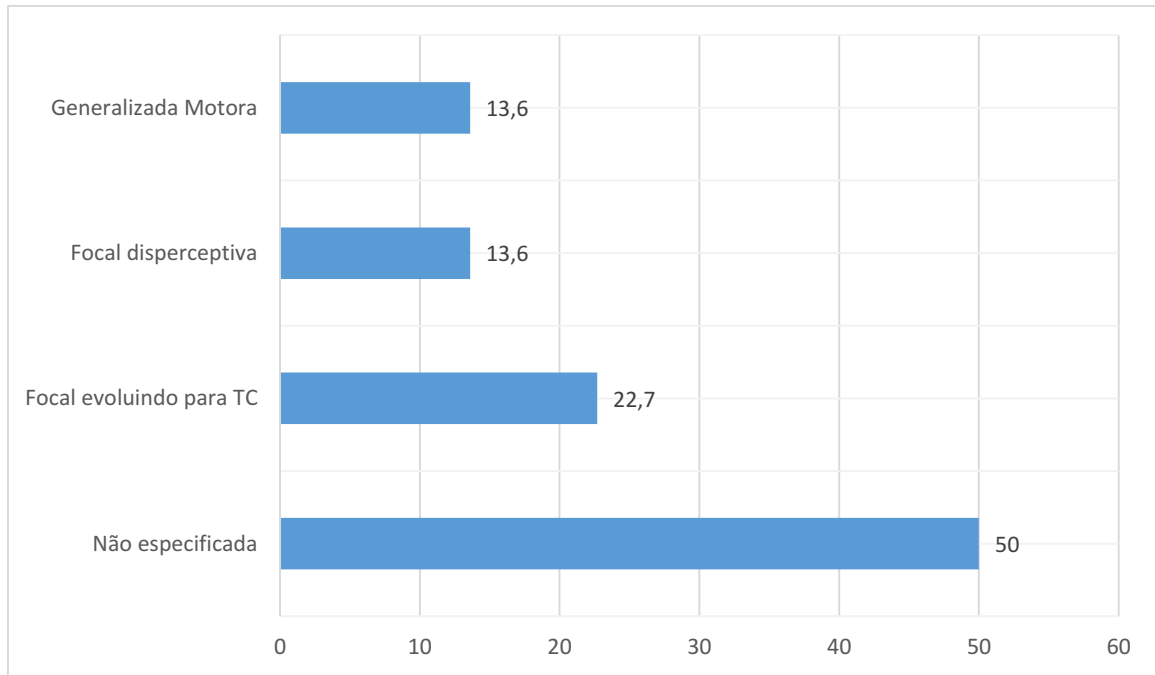


Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2022).

4.2 CARACTERIZAÇÃO CLINICOEPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

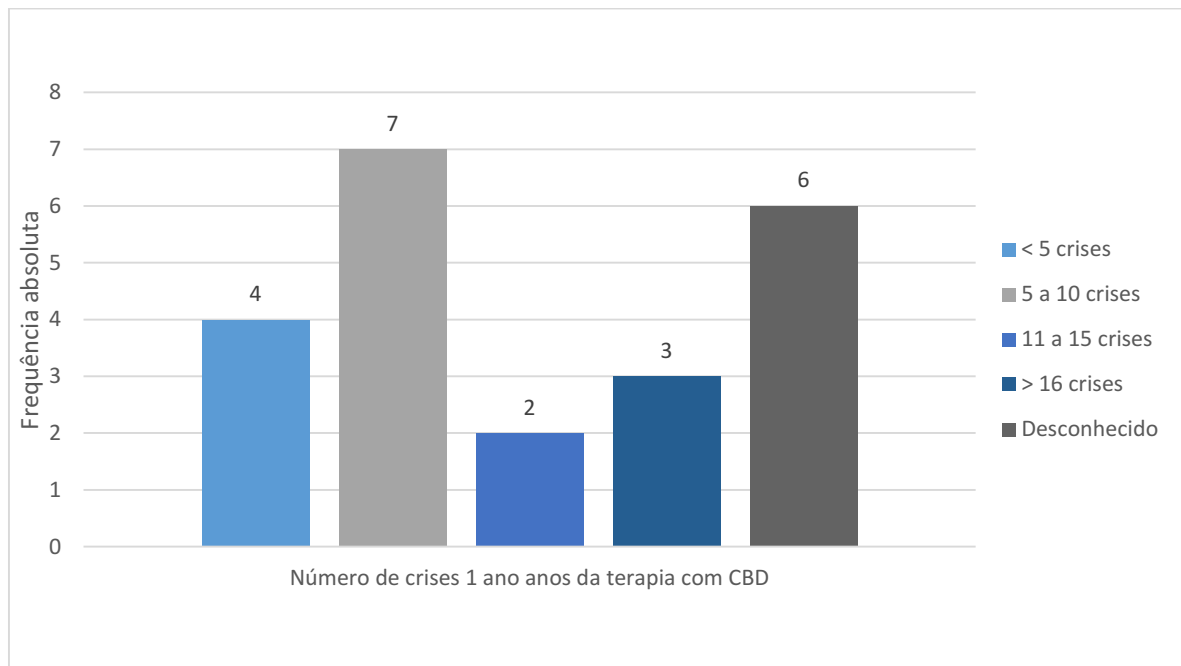
Na definição do tipo de crise epiléptica, foi utilizada a classificação operacional básica da ILAE 2017. No grupo de pacientes estudados, 13,6% tinham crise de início generalizado motora, seguida de 13,6% de início focal disceptiva, 22,7% início focal evoluindo para tônico-clônica bilateral, 50% não classificada, (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Tipo de crise epiléptica de pacientes da população do estudo.



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2022).

Tratando-se do número de crises um ano antes do início da terapia com derivados do Canabidiol, 40,9% tinham história de alta frequência de crises (mais de 15 episódios no primeiro ano), enquanto 18,1% dos pacientes apresentaram número menor que cinco crises (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Número de crises um ano antes do uso da terapia avaliada na população do estudo.

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2022).

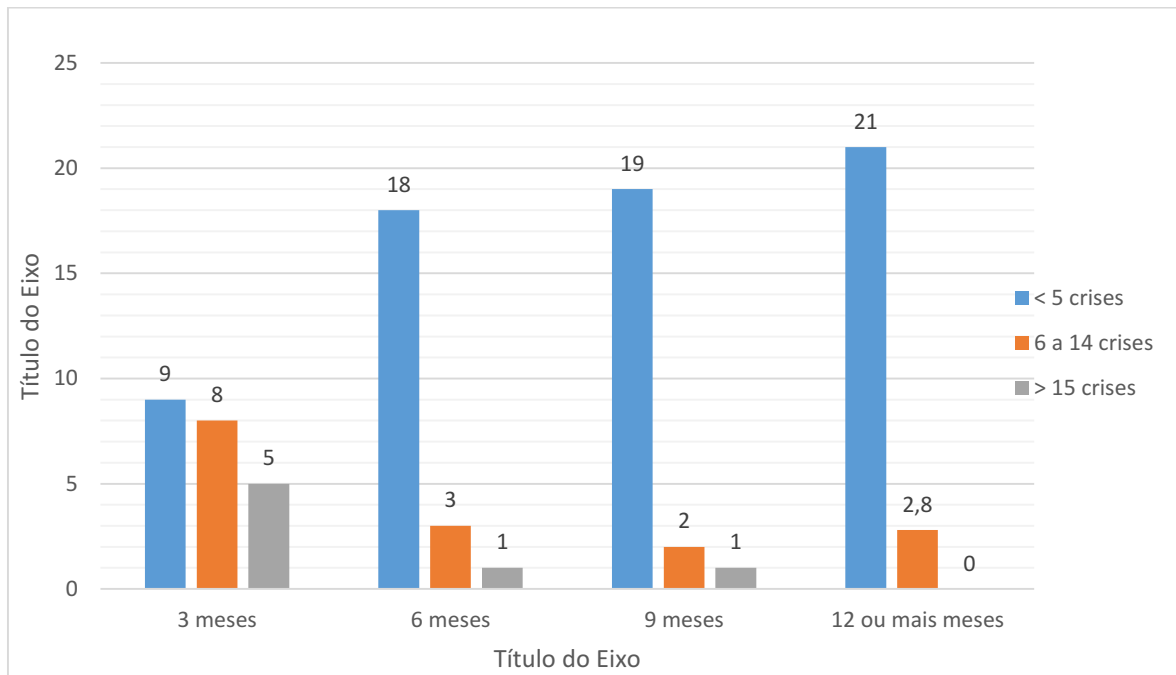
4.3 CARACTERIZAÇÃO DA TERAPIA COM CBD DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

As variáveis quantitativas foram relacionadas com o controle das crises. A idade dos pacientes na época do estudo variou entre 11 e 68 anos. A média de idade em anos foi de 43,22 anos. A mediana de idade desses grupos foi 44,5 anos.

O período de latência entre a primeira crise e o início do tratamento com derivados do Canabidiol foi maior na ordem de 10,6 anos. O tempo de evolução da epilepsia, sendo o tempo entre a instituição da terapia com CBD, na dose de 30mg/kg/dia, e a idade na época do estudo, revelou-se a média 2,6 anos.

No tocante as características das crises epiléticas pós tratamento com CBD, observou-se redução na frequência absoluta de crises, tendo como parâmetro a distribuição trimestral da duração do tratamento. A média de crises com 3 meses de uso da terapia com CBD foi de 12,6 crises/mês, média inferior ao observado antes da terapia com derivados do canabidiol (14,43). Após 6 meses de terapia, houve significativa redução da média de frequência de crises, obtendo-se valor de 8,36 crises/mês. Aos 9 meses de terapia, a média observada foi de 3,27 crises/mês. No grupo de pacientes com 12 ou mais meses de uso da medicação, houve pouca alteração na média, com valor de 2,84 crises/mês. Não obstante, a remissão completa de crises foi observada em 2 paciente (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição da frequência de crises epilépticas após emprego de derivados do CBD na terapia na população do estudo.



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2022).

5. DISCUSSÃO

Indubitavelmente, atualmente têm sido desenvolvidos trabalhos acerca de terapias alternativas ao arsenal terapêutico padronizado para epilepsia refratária, tendo destaque os trabalhos que avaliam novas drogas como adjuvante nisso, como é o caso do CBD, como os de PERUCCA et al. (10), GASTON et al. (6), e HUNTSMAN; TANG-WAI; SHACKELFORD (7).

No entanto, levando-se em consideração o território brasileiro, a região Norte pouco tem contribuído cientificamente com pesquisas avaliando os benefícios do CBD como adjuvante no tratamento dessa patologia em sua fase refratária.

Devido a isso, a presente pesquisa foi realizada com pacientes portadores de epilepsia refratária ao tratamento padrão, em seguimento ambulatorial nos serviços de neurologia e neurocirurgia do Hospital Ophir Loyola (HOL), que atende à demanda encaminhada pela rede básica, ambulatorial e hospitalar, proveniente do Sistema Único de Saúde, e em serviço de ambulatório privado do Instituto de Neurocirurgia Funcional, Epilepsia e Cannabis Medicinal Dr. Francinaldo Gomes, que atende à demanda da saúde suplementar.

A partir da análise do total de 34 prontuários de pacientes com epilepsia refratária, 22 pacientes (64,7%) foram qualificados para o estudo, em virtude do registro de uso de CBD entre as demais medicações antiepiléticas. Os 35,2% restante não foram qualificados, por não incluírem entre as medicações em uso o CBD.

Os resultados obtidos pelo presente estudo corroboram os de trabalhos similares previamente publicados, evidenciando redução progressiva da frequência absoluta de crises, confirme o número de meses de tratamento.

De acordo com os resultados observados, em nosso estudo evidencia-se redução da frequência absoluta de crises epiléticas, sendo tal redução de 42% com 6 meses de tratamento e de 77,3% com 9 meses.

Tais resultados foram superiores aos de PERUCCA et al. (11), que evidenciou redução média de 32%, em comparação a redução de 77,3% obtida em nosso trabalho.

Ademais, outro dado promissor foi evidenciado mediante a coleta de dados, sendo ele a remissão completa das crises epiléticas em 2 dos 22 pacientes (9,09%), algo não evidenciado no trabalho de PERUCCA et al. (11).

Cabe ressaltar que a remissão completa das crises dos 2 pacientes mencionados é um dado mais promissor que o apresentado por GASTON et al. (6), que evidenciou redução superior a 90% na frequência de crises em um paciente com síndrome de Dravet.

Concomitante a isso, é plausível que a diferença de intensidade da redução de frequência das crises epiléticas entre os pacientes se dê por múltiplos fatores, como o possível efeito do CBD de potencializar a ação de drogas antiepiléticas, conforme sugerido por ROSENBERG et al. (12), o que deve ser estudado com maior profundidade em estudos farmacodinâmicos, com metodologia robusta de avaliação de níveis séricos de drogas antiepiléticas em pacientes em uso de CBD.

Vale salientar que no presente estudo em nenhum dos prontuários de pacientes estudados houve relato de desenvolvimento de tolerância ao cannabidiol, o que difere do resultado obtido por HAUSMAN-KEDEM et al. (7), que descreveu tolerância ao CBD em 16% dos pacientes estudados, e para minimizar tal efeito aumentou a dose e substituiu a forma de apresentação do CBD para inalação.

Uma das possíveis razões para o fato de não ter relatos de tolerância entre os registros médicos dos pacientes estudados é o curto tempo de uso do CBD, que se restringe a até 1 ano, sendo assim importante a realização de estudos prospectivos com acompanhamento a longo prazo, para quantificar e estudar o efeito de tolerância ao CBD.

Além disso, é importante constar que neste estudo não foram identificados relatos, pelos pacientes, de efeitos benéficos como percepção de aumento de atenção, melhora de qualidade de sono e redução de espasticidade, diferente dos resultados obtidos por TZADOK et al. (16). Isso pode ser atribuído a falta de uma descrição mais detalhada da percepção dos pacientes acerca dos efeitos de suas medicações nos registros de prontuários, sendo importante a realização de estudos com acompanhamento a longo prazo desses pacientes, para melhor avaliação e quantificação desses efeitos.

6. CONCLUSÃO

O perfil clinicoepidemiológico dos pacientes portadores de epilepsia refratária e usuários de terapia medicamentosa a base de derivados do Canabidiol do Hospital Ophir Loyola e do Instituto de Neurocirurgia Funcional, Epilepsia e Cannabis Medicinal Dr. Francinaldo Gomes, é constituído, predominantemente, por homens, entre 40 e 50 anos de idade, com ensino médio completo ou incompleto, os quais apresentam, em sua maioria, entre as crises classificadas, crises focais, com frequências maiores que 5 crises/mês um ano antes da instituição da terapia testada.

Em grande parte dos pacientes, houve decréscimo na frequência absoluta de crises epilépticas já após 6 meses do uso regular da terapia com fórmula a base de CBD. Pacientes com 1 ano ou mais da medicação alcançaram reduções expressivas nos padrões das crises, alguns apresentando remissão completa. Essa modificação, representa grande impacto da melhoria da morbidade nos pacientes avaliados.

Embora com amostragem limitada, nosso estudo está em consonância aos achados da literatura atual, encontrando como desfechos redução no número de crises no primeiro ano de tratamento e predomínio de benefícios na população masculina.

Sendo assim, torna-se imprescindível a sistematização e alteração na abordagem terapêuticas dos pacientes categorizados como epilépticos refratários, identificação precoce daqueles com menor chance de responder às terapias padrões, e adoção de possível terapia alternativas ao tratamento.

Sendo assim, os resultados da pesquisa poderão servir de subsídio para a elaboração de melhores planejamento e organização de ações que vissem ampliar o acesso a formulações a base de CBD no tratamento, até mesmo precoce, de pacientes que apresentem quadros epilépticos, além de atuar como fundamento para novas pesquisas sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. BARON EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been **Headache.**; v. 55, n. 6, p. 885-916, Jun. 2015.
2. CAMPOS AC, MOREIRA FA, GOMES FV, DEL BEL EA, GUIMARÃES FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** v. 367, n. 1607, p. 3364-3378. 2012.
3. DOS SANTOS, R. G. et al. Phytocannabinoids and epilepsy. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 40, n. 2, p. 135-143, 2015.
4. ENGEL, Jerome. Surgical treatment for epilepsy: too little, too late?. **Jama**, v. 300, n. 21, p. 2548-2550, 2008.
5. FRIEDMAN, Daniel et al. The effect of Epidiolex (cannabidiol) on serum levels of concomitant anti-epileptic drugs in children and young adults with treatment-resistant epilepsy in an expanded access program. **American Epilepsy Society, Seattle, WA**, 2014.
6. GASTON, Tyler E.; SZAFIARSKI, Jerzy P. Cannabis for the treatment of epilepsy: an update. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 18, n. 11, p. 1-9, 2018.
7. HAUSMAN-KEDEM, M., MENASCU, S., & KRAMER, U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. **Brain and Development**, v. 40, n. 7, p. 544–551, 2018.
8. HUNTSMAN, Richard J.; TANG-WAI, Richard; SHACKELFORD, Alan E. Cannabis for pediatric epilepsy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 37, n. 1, p. 2-8, 2020.
9. HUSSAIN, Ibrahim et al. Foundations of the Diagnosis and Surgical Treatment of Epilepsy. **World Neurosurgery**, v. 139, p. 750-761, 2020.
10. LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**, v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016.

11. PERUCCA, Emilio. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: hard evidence at last?. **Journal of epilepsy research**, v. 7, n. 2, p. 61, 2017.
12. ROSENBERG, Evan C.; PATRA, Pabitra H.; WHALLEY, Benjamin J. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 319-327, 2017.
13. SCHIER, Alexandre Rafael de Mello et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 34, p. 104-110, 2012.
14. SZAFIARSKI, Jerzy P.; BEBIN, E. Martina. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy—from receptors to clinical response. **Epilepsy & Behavior**, v. 41, p. 277-282, 2014.
15. THOMAS, Rhys H.; CUNNINGHAM, Mark O. Cannabis and epilepsy. **Practical neurology**, v. 18, n. 6, p. 465-471, 2018.
16. TZADOK M, ULIEL-SIBONI S, LINDER I, KRAMER U, EPSTEIN O, MENASCU S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. **Seizure**, v. 35, p.41–44, 2016.
17. WALLACE, Melisa J. et al. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 307, n. 1, p. 129-137, 2003.