

Nota Técnica 57769

Data de conclusão: 09/12/2021 23:12:00

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 57769

CID: G40.3 - Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

Diagnóstico: Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: canabidiol

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis diversas alternativas de estabilizadores do humor, antipsicóticos e antidepressivos para o manejo de pacientes com THB. Em paralelo, estão disponíveis ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitóina, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina para tratamento de epilepsia [\(1\)](#).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: canabidiol

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: canabidiol

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida [\(4\)](#). No Brasil,, existe apenas um produto que deriva da cannabis com registro ativo na ANVISA, o Mevatyl® (Canabidiol 25 mg + Tetraidrocanabinol 27 mg) [\(5\)](#), o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/mL possui uma autorização sanitária que permite sua comercialização, uma vez que os testes clínicos necessários para o registro definitivo ainda estão em andamento. Nos últimos anos, estudos in vitro e in vivo sugeriram efeito antiepiléptico do CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides. Até o momento, o FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do CBD apenas para o controle de crises epiléticas na síndrome de Lennox-Gastaut e na epilepsia mioclônica da infância grave.

Apesar da escassez de estudos embasando o uso de CBD para tratamento de epilepsia, sua prescrição não é incomum na América do Norte [\(10\)](#): 21% de 136 pacientes canadenses com diagnóstico de epilepsia relataram uso de CBD e 24% deles referiram alívio das crises [\(11\)](#).

Revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e segurança da utilização de CBD no tratamento adjuvante de epilepsia [\(12\)](#). Para isso, buscou-se ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. Foram encontrados exclusivamente estudos envolvendo pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e com síndrome de Dravet. Ou seja, a condição clínica da parte autora não foi avaliada (epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas).

Estudo observacional (ou seja, de qualidade metodológica inferior aos incluídos na revisão descrita anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento [\(13\)](#). A dose média de CBD utilizada foi de 25 mg/kg/d. Após 96 semanas de seguimento, 24% dos participantes interrompeu o tratamento, predominantemente por ausência de eficácia (15%) e por eventos adversos (5%). Cerca de metade dos participantes apresentou redução de, pelo menos, metade das crises epiléticas ao longo do tempo. Em contrapartida, 88% dos participantes experimentaram algum evento adverso associado ao tratamento, como diarreia (29%), sonolência (22%) e convulsão (17%). Dentre

eles, 33% apresentou evento adverso grave, como convulsão (9%), estado de mal epilético (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%).

No caso da parte autora especificamente, o uso de cannabis traz importante risco associado. Meta-análise sugere que os sintomas de mania, característicos do THB, podem ser exacerbados após o uso de cannabis em pacientes com diagnóstico de THB (14). Trata-se do uso esporádico da planta cannabis, não do canabinoide CBD exclusivamente, limitando a extrapolação dos dados ao caso da parte autora. Foram incluídos na meta-análise dois estudos com 4.815 e 705 participantes, que acompanharam pacientes com diagnóstico de THB, usuários de cannabis, por 3 e 8 anos. O uso de cannabis triplicou o risco de aparecimento de sintomas de mania (OR=2,97; IC95%=1,80-4,90). Soma-se o risco aumentado de psicose e de agravamento dos sintomas de ansiedade (15,16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício do acréscimo do canabidiol ao tratamento de epilepsia refratária. É digno de nota que, para justificar os elevados custos, o CBD deveria mostrar-se superior ao placebo e às alternativas disponíveis pelo SUS. Não foram, contudo, encontrados estudos controlados avaliando a eficácia e segurança do uso de CBD no manejo de epilepsia refratária (fora do contexto clínico das síndromes de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet).

Além da eficácia duvidosa e do custo excessivo, é fundamental considerar os potenciais danos à saúde da parte autora. Há evidências sugerindo que o uso de CBD exacerbe sintomas de mania em pacientes com diagnóstico de THB, como o caso em tela (14).

Em acréscimo, há alternativas medicamentosas com eficácia e segurança comprovadas, disponíveis pelo SUS, para manejo de epilepsia refratária.

Destaca-se também que foram juntadas ao processo laudos emitidos por diferentes prescritores em que consta diagnóstico de epilepsia de difícil manejo, bem como diagnóstico de crises conversivas. A presença de crises conversivas, que não respondem ao tratamento da epilepsia, pode ser responsável pela refratariedade ao tratamento da epilepsia.

Por fim, apesar de a ANVISA conceder a autorização especial para a importação do fármaco em situações especiais, o produto pleiteado não está devidamente registrado em nossa agência sanitária, de forma que sua eficácia e segurança não foram adequadamente avaliadas pelo órgão competente deste país.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018.](#)

Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf

2. Fernandes J, Schmidt M, Monte T, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia*. 1992;33(Suppl 3):132.
3. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 10 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2017;175:133–50.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Mevatyl® (cannabidiol + tetraidrocanabinol) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf
6. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009;10(8):1353–68.
7. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):17–24.
8. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PloS One*. 2010;5(12):e14433.
9. Machado Rocha FC, Stefano S, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira L, Da Silveira D. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(5):431–43.
10. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav*. 2017;70:328–33.
11. Gross D, Hamm J, Ashworth N, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology*. 2004;62(11):2095–7.
12. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791–804.
13. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540–8.
14. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;171:39–47.
15. Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress Anxiety*. 2017;34(11):1006–17.
16. National Academies of Sciences E and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press; 2017.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora possui diagnóstico de epilepsia

de difícil controle, bem como de retardo mental e de transtorno de humor bipolar (THB) (Evento 1, LAUDO3, Página 1 e Evento 1, LAUDO4, Página 1). O quadro de epilepsia iniciou aos sete anos de idade com crises focais e generalizadas evidenciadas em eletroencefalograma. Realizou tratamento prévio com múltiplos fármacos. Destaca-se alergia a carbamazepina, a oxcarbazepina e a fenitoína. Mais recentemente, apresentou resposta importante, com redução da frequência de crises, à adição de canabidiol ao esquema terapêutico.

Em paralelo ao tratamento neurológico, a parte autora realiza acompanhamento psiquiátrico com uso de divalproato de sódio 1.500mg/dia, aripiprazol 15mg/dia, lamotrigina 100mg/dia e alprazolam 2mg/dia para tratamento de THB. Foi previamente tratada com lítio, fenobarbital, amitriptilina, haloperidol, biperideno, clorpromazina, sertralina e diazepam sem resposta adequada. É digno de nota que, em laudo médico psiquiátrico (Evento 9, INF2, Página 22 e, novamente, em Página 134) consta diagnóstico de convulsões dissociativas. Ainda em laudo médico, destaca-se a importância do uso de medicamentos novos, ao invés de genéricos e similares.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas [\(1\)](#). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epiléticas focais começa em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência. Em Porto Alegre, estimou-se que epilepsia acometa 16,5 indivíduos para cada 1.000 habitantes [\(2\)](#).

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epiléticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente [\(1,3\)](#). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento [\(1\)](#). Nos casos de pacientes com transtornos do humor associado, deve ser dada preferência a fármacos antiepiléticos com efeito estabilizador do humor, tais como ácido valproico, lamotrigina e carbamazepina. Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epiléticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado [\(3\)](#). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos de refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago. Canabidiol não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências [\(1,3\)](#).