

# Nota Técnica 61972

Data de conclusão: 25/01/2022 18:14:42

## Paciente

---

**Idade:** 24 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 61972

---

**CID:** G40.3 - Epilepsia e síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas

**Diagnóstico:** Epilepsia e síndromes epilépticas 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:** tratamento medicamentoso

---

### 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 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 (14). No Brasil, existe apenas um produto que deriva da cannabis com registro ativo na ANVISA, o Mevatyl® (Canabidiol 25 mg + Tetraidrocannabinol 27 mg) (15). Trata-se, contudo, de uma apresentação diversa à pleiteada em processo. O produto pleiteado, especificamente o Canabidiol 200 mg/mL, possui apenas autorização sanitária da ANVISA permitindo 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 Síndrome de Dravet.

Os maiores ensaios clínicos que avaliaram o uso de canabidiol em pacientes com Síndrome de Dravet foram estudos que utilizaram o medicamento EPIDIOLEX®, uma solução oral de canabidiol em concentração de 100 mg/ml. Os estudos iniciais foram o GWPCARE 1 e o GWPCARE 2, que avaliaram o uso deste tratamento em pacientes com síndrome de Dravet, como é o caso da autora (16,17). Os estudos GWPCARE 3, GWPCARE 4 e GWPCARE 5 vieram posteriormente e buscaram avaliar este medicamento em pacientes com Lennox-Gastaut. Estes estudos foram apreciados por duas revisões sistemáticas com metanálise que são sumarizadas a seguir.

Em revisão sistemática com metanálise, conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança do CBD como tratamento adjuvante de pacientes com epilepsia através de busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials e US National Institutes of Health Clinical Trials Registry (16), foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo ou uni-cegos, controlados por placebo, com o CBD (ou o placebo) como tratamento de adição a um esquema de fármacos antiepiléticos já em uso. O desfecho primário foi a redução percentual e a proporção de pacientes com 50% ou mais de redução da frequência mensal de qualquer tipo de crise. De um total de 164 estudos, apenas três apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. A intervenção em todos esses estudos foi com uma formulação farmacêutica

específica (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) e todos os estudos apresentavam como critérios de inclusão ter o diagnóstico de síndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut. Para essas condições, o uso da formulação específica com canabidiol resultou em melhora do controle das crises: 37,2% apresentaram melhora de pelo menos 50% na frequência mensal de crises com o uso da intervenção, contra 21,2% no grupo placebo (razão de risco 1,76, intervalo de confiança de 95% entre 1,07 a 2,88 e P=0,025).

A segunda revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia do tratamento adjuvante (associado ao tratamento medicamentoso convencional) com canabidiol no controle das crises epiléticas de pacientes com diagnóstico específico de Síndrome de Dravet foi recentemente publicada, em 2020. Os ensaios clínicos e incluídos e resultados encontrados não são diferentes da revisão anteriormente descrita. Em suma, a metanálise mostrou resposta benéfica no uso da tecnologia pleiteada quando comparada ao placebo (Razão de risco de 1,69 IC95%1,21-2,36; P=0,002 para desfecho redução de 50% na frequência mensal de crises). Quanto aos eventos adversos também observou-se sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas (17).

Ademais, estudo observacional (ou seja, de qualidade metodológica inferior aos incluídos nas revisões descritas anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento, sendo 58 deles diagnosticados com Síndrome de Dravet (18). 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%).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** redução dos eventos convulsivos mensais

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** canabidiol

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Argumentos que sustentam a presente conclusão técnica:

- De fato, existe evidência de possível benefício da associação do canabidiol ao esquema terapêutico em uso para o controle de crises epiléticas refratárias na condição clínica da parte autora. Contudo, mesmo nessas condições, a CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado ao SUS por considerar que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes, apresentando benefício clínico questionável com aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento (13). Ademais, em parecer, além da eficácia clínica duvidosa e dos eventos adversos, considerou-se resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados com RCEI por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões.

- Apesar de existir um produto registrado junto à ANVISA que cumpre com as especificações de concentração conforme prescrição, o próprio fabricante afirma, em bula, não haver estudos clínicos completos que comprovem a eficácia e segurança do item, além de incertezas quanto à sua segurança à longo prazo quando utilizado como terapia médica.

## Há evidências científicas? Sim

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

**Referências bibliográficas:** [1. Barkoudah E. Cerebral palsy: Overview of management and prognosis. UpToDate. 2020.](#)

[2. Barkoudah E. Cerebral palsy: Treatment of spasticity, dystonia, and associated orthopedic issues. UpToDate. 2020.](#)

[3. Colver A, Gibson M, Hey E, Jarvis S, Mackie P, Richmond S. Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964–1993. Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed. 2000;83\(1\):F7–12.](#)

[4. Russman BS. Disorders of motor execution. I. cerebral palsy. Child Adolesc Neurol St Louis Mosby. 1998;453–68.](#)

[5. Novak I, Mcintyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. Dev Med Child Neurol. 2013;55\(10\):885–910.](#)

[6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\\_Epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\_Epilepsia.pdf\)](#)

[7. Andrade DM, Nascimento FA, Nordli DR, Dashe JF. Dravet Syndrome: Genetics, clinical features and diagnosis. \[Internet\]. UpToDate. 2021. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?ssearch=dravet%20syndrome&source=search\\\_result&selectedTitle=2~33&usage\\\_type=default&display\\\_rank=2#H687406093\]\(https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?ssearch=dravet%20syndrome&source=search\_result&selectedTitle=2~33&usage\_type=default&display\_rank=2#H687406093\)](#)

[7. Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. J Child Neurol. 2003;18\(3\):174–9.](#)

[8. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[citado 10 de janeiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search\\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\\_type=default&display\\\_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search\_result&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2\)](#)

[9. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. N Engl J Med. 2015;373\(11\):1048–58.](#)

[10. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014;\(3\).](#)

[11. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. Pediatrics. 1996;97\(2\):192–7.](#)

[12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342\(5\):314–9.](#)

[13. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Canabidiol 200](#)

[mg/mL para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos: relatório parcial. \[Internet\]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222\\_ReSoc246\\_CBD\\_epilepsia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.pdf)

14. 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.

15. 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](http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf)

16. 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.

17. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS Drugs.* 2020 Mar;34(3):229-241. doi: 10.1007/s40263-020-00708-6. PMID: 32040850.

18. 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.

19. Guidance I NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA614]. (Published: 18 December 2019). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>

20. Guidance I NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance [TA615]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora, hoje com 20 anos, iniciou com crises epiléticas aos seis meses de idade. Aos 3 anos apresentou status convulsivo, evoluindo com regressão neuropsicomotora e epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Conforme consta em laudo, foi diagnosticada com Síndrome de Dravet e paralisia cerebral quadriplégica espástica, que a tornam limitada e dependente de cuidados constantes. Atualmente apresenta 2 ou mais crises convulsivas ao mês e, para o controle destas, foi prescrito uso de cannabidiol, tecnologia pleiteada em processo.

A paralisia cerebral (PC) corresponde a um grupo heterogêneo de condições secundárias à lesão no sistema nervoso central ocorrida no desenvolvimento fetal ou no cérebro imaturo (1,2). Trata-se de uma condição permanente e não progressiva, embora possa modificar conforme a maturação cerebral. A paralisia cerebral é um distúrbio crônico do movimento que ocorre em 2 de cada 1000 nascidos vivos (3–5).

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (6). A Síndrome de Dravet, anteriormente chamada de epilepsia mioclônica grave da infância, refere-se a um tipo específico de epilepsia, cuja prevalência é de 3% dentro de todas as epilepsias diagnosticadas no primeiro ano de vida. Diferencia-se das demais majoritariamente devido ao diagnóstico genético, comprometimento neurológico marcante e

epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso (7).

Crises epilépticas derivam da transmissão transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica e podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epilépticas focais começam 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. A epilepsia é comum entre os pacientes com paralisia cerebral, estimando-se que ocorra em cerca de 40% desses indivíduos (8).

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (6,9). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (6). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (9). 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 antiepilépticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago. Canabidiol (CBD) não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências (6,9).

Muitos pacientes com PC e epilepsia (incluindo Síndrome de Dravet) apresentam diminuição na frequência das crises ao longo do tempo e conseguem atingir controle das crises através do uso de terapia medicamentosa convencional (8,10–11). Entretanto, cerca de 30% vão apresentar controle inadequado das crises, mesmo em uso de anticonvulsivantes (12). Em situações em que há uso de polimedicção e mesmo assim há persistência de eventos convulsivos, pode-se investir em terapêuticas adicionais como cirurgias (lobectomia temporal, ressecção extratemporal, hemisferectomia, calosotomia), dieta cetogênica, estimulação do nervo vago (6,7).