

# Nota Técnica 72893

Data de conclusão: 19/04/2022 14:26:24

## Paciente

---

**Idade:** 7 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Camaquã/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 72893-A

---

**CID:** G37 - Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

**Diagnóstico:** Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, Outras esfingolipidoses, Tetraplegia espástica.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Produto

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**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 conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia (7).

### 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 (8). 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.

Uma revisão sistemática foi 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 (9). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo ou uni-cegos, controlados por placebo, com o CBD (ou o placebo) como tratamento adjuvante ao esquema de fármacos antiepilépticos 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). Ou seja, a condição clínica da parte autora não foi avaliada.

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 (10). 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:** indeterminado para crianças sem diagnóstico de Síndrome de Lennox-Gastaut e na Síndrome de Dravet.

**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:

- Existe evidência de possível benefício do uso do canabidiol para o controle de crises epiléticas refratárias em duas situações clínicas específicas: síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. De acordo com os laudos médicos e demais documentos juntados ao processo, a parte autora não apresenta nenhuma das duas condições. 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 inconclusiva e dos eventos adversos, considerou-se resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados.
- 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 tratamento médico.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and

Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221.

2. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1099-109.
3. Liaw HR, Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Late infantile metachromatic leukodystrophy: Clinical manifestations of five Taiwanese patients and Genetic features in Asia. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 9;10:144.
4. Tardieu M, Zérah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S, Husson B, Zafeiriou D, Parenti G, Bourget P, Poirier B, Furlan V, Artaud C, Baugnon T, Roujeau T, Crystal RG, Meyer C, Deiva K, Heard JM. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):712-720.
5. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 7;10:94.
6. 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)
7. 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)
8. 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.
9. 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.
10. [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.](#)

**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 cinco anos de idade, tem histórico de alteração posicional de marcha desde os primeiros passos. Aos 1 ano e seis meses esta alteração foi relacionada à sinovite (inflamação na membrana sinovial - que reveste a articulação), embora sem qualquer sinal ecográfico. Aos dois anos e cinco meses, após vacinação anti-meningocócica B, apresentou episódio epilético, seguido de piora da marcha. Passou por internação para investigação de meningite, descartada após exames diagnósticos negativos. Na semana seguinte à internação, evoluiu com piora progressiva da marcha associada com ataxia (sintomas que afetam a coordenação desses movimentos, derivados de diversas condições médicas ou neurológicas degenerativas do sistema nervoso que comprometem os movimentos de várias regiões do corpo) e diagnóstico clínico de encefalomielite aguda disseminada após exame de neuroimagem, motivo que levou a uma nova internação. Ao episódio da alta foi encaminhada para avaliação com geneticista, que diagnosticou clínica, laboratorial e geneticamente, Leucodistrofia Metacromática (MLD) em sua forma infantil sintomática. Hoje, encontra-se com lentidão de fala, dependência de apoio para a marcha, alimentando-se por gastrostomia, em uso de fraldas e dos seguintes medicamentos: gabapentina, diazepam, clonazepam, oxacarbazepina, baclofeno e canabidiol. Pleiteia, em processo, acesso ao canabidiol, a adesivos transdérmicos de escopolamina, e ao fitoterápico de alpinia zerumbet. Esta nota versará sobre o pleito de canabidiol para o controle das crises convulsivas.

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença neurodegenerativa hereditária autossômica recessiva pertencente ao grupo das doenças de armazenamento lisossomal. É causada por mutações no gene que codifica a enzima arilsulfatase A (ARSA), que causam deficiência da mesma. Por sua vez, esta deficiência causa acúmulo de lipídios que contêm sulfato (sulfatídeo), predominantemente no sistema nervoso central e periférico, causando destruição da camada protetora de gordura (bainha de mielina) que circunda os nervos (desmielinização), dano microglial e neurodegeneração, levando a deficiência motora e cognitiva progressiva (1). Trata-se de doença rara, com taxa de prevalência de 1 em 40.000 - 160.000 em todo o mundo. Em algumas populações isoladas, a incidência é maior, como por exemplo no grupo dos Habbanitas (judeus) com prevalência estimada em 1 em 75, entre os índios Navajo em 1 em 2.500, e entre os grupos árabes de Israel é estimado em 1 em 8.000 (1).

Clinicamente, três formas principais de LDM podem ser distinguidas com base na idade de início: infantil (sintomas clínicos começando antes dos 30 meses de idade); juvenil (sintomas entre 2,5 e 16 anos) e adulto (sintomas após os 16 anos de idade). As manifestações clínicas e o grau de neurodegeneração na LDM são diversas e dependem do tipo de mutação e do nível de deficiência enzimática (2). A hipótese é que quanto menor a atividade enzimática mais precocemente a doença se manifesta, porém tal associação ainda não foi totalmente demonstrada. A forma mais comum é a infantil, encontrada em 50–60% de todos os pacientes. As manifestações clínicas deste tipo de LDM iniciam até os 30 meses de idade e esta forma de LDM é considerada a mais grave, caracterizada pela falta ou mínima atividade residual de ASA, o que acarreta rápida neurodegeneração. A doença geralmente começa com anormalidades da marcha ou atraso nos marcos motores iniciais. Os estágios iniciais podem ser caracterizados por fraqueza muscular, movimentos patológicos, neuropatia, bem como regressão do desenvolvimento. Observa-se neuropatia periférica, que está associada à diminuição da condução nervosa motora e sensorial (1,3). Posteriormente, ocorrem frequentemente neuropatia periférica, regressão da fala, das habilidades cognitivas, motoras, deterioração das habilidades motoras finas, espasticidade, ataxia, convulsões, deficiência

visual e auditiva. A fase terminal é caracterizada pelo desenvolvimento de retardo psicomotor grave e frequentemente ocorre atrofia do nervo óptico, paralisia pseudobulbar e bulbar e alteração da deglutição e respiração. A morte de pacientes com forma infantil tardia ocorre ainda na infância, após cerca de 5 anos do início dos sintomas (a sobrevivência após 5 anos após o início dos sintomas é de 25% e a sobrevida após 10 anos é zero) (1).

Atualmente, não existe um tratamento eficaz para LDM. A terapia de reposição enzimática intratecal está sendo investigada em estudos clínicos (4), mas no momento não está aberta para recrutamento de novos pacientes. Para pacientes pré-sintomáticos, o transplante de medula óssea (TMO) ou de células-tronco hematopoéticas (HSC) pode ser útil, mas o potencial terapêutico desse procedimento permanece controverso (5). É possível que a quantidade de ARSA secretada pelas células normais após o transplante não seja suficiente para corrigir de forma cruzada uma deficiência nas células do sistema nervoso dos pacientes (1). Resultados encorajadores vem sendo obtidos usando terapia gênica para entrega do gene ARSA de tipo selvagem usando vetores baseados em vários sorotipos de vírus, bem como usando células-tronco mesenquimais, porém estas terapias ainda carecem de resultados conclusivos quanto à sua eficácia e segurança em longo prazo. Nos pacientes com sintomas mais graves, restam as terapias de reabilitação paliativas, com intuito de tentar diminuir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

---

## **Tecnologia 72893-B**

---

**CID:** G37 - Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

**Diagnóstico:** Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, Outras esfingolipidoses, Tetraplegia espástica.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

---

## **Descrição da Tecnologia**

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Não

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** escopolamina

**Via de administração:** 1 adesivo atrás de cada orelha

**Posologia:** escopolamina 1,5mg, usar 1 adesivo atrás de cada orelha - trocar a cada 24h - 2 adesivos/dia, uso contínuo

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

### Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** escopolamina

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** treino para consciência sensorial e habilidades motoras orais, feito ou supervisionado por fonoaudiólogos dos Centros Especializados de Reabilitação (CER)

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** escopolamina

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** escopolamina

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** escopolamina

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A escopolamina é um agente anticolinérgico com propriedades antieméticas e hipnótico-sedativas. Após a administração oral ou parenteral, seus efeitos persistem por 5-6 h, mas isso pode ser estendido para até 24-72h

se administrado por via transdérmica através de adesivos cutâneos. Como a escopolamina bloqueia a inervação parassimpática das glândulas salivares, uma de suas indicações é reduzir a secreção de saliva, embora esta não seja uma indicação para a qual os produtos com escopolamina disponíveis para comércio dentro do Brasil (drágeas, comprimidos revestidos, soluções oral e injetável e supositório) estejam registrados (6).

Além da escopolamina, são utilizados no tratamento da sialorréia: o glicopirrônio e o colírio de atropina administrado via sublingual, este último contra-indicado em pacientes com declínio cognitivo. Ambas as alternativas, bem como o emprego da escopolamina para este fim, representam uso off-label de medicamentos.

Em um ensaio clínico randomizado que comparou o uso do glicopirrônio ao dos adesivos de escopolamina para o controle da sialorréia, em 90 crianças com neurodeficiência, não foi identificada diferença entre os tratamentos, considerando a redução do escore DIS (do inglês, Drooling Impact Scale) que, às 4 semanas de tratamento foi de 25 pontos (desvio padrão/DP 22,2) com os adesivos de escopolamina; e de 26,6 pontos (DP 16) com o glicopirrônio. Apesar de não ter sido identificada diferença entre os tratamentos, restou esclarecido que ambos mostraram-se eficazes na redução da sialorréia (7).

Um segundo estudo, embora observacional, avaliou a redução do escore Thomas-Stonell and Greenberg (que considera a severidade e frequência da sialorréia), também em crianças com comprometimento neurológico, a partir da administração de escopolamina, solução oral, via gastrostomia. Após uso da escopolamina, respeitando doses adequadas conforme peso e altura dos pacientes, todos eles reduziram ao mínimo a severidade e frequência da sialorréia. Os autores discutem esta alternativa de administração visto o alto custo dos adesivos transdérmicos, e a contra-indicação da atropina em pacientes que apresentam questões neurológicas (8).

Apesar dos estudos serem de baixa qualidade metodológica, o que fica explícito é que o efeito de controle da sialorréia deve ser atribuído ao fármaco escopolamina, independentemente da sua forma farmacêutica e via de administração.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** redução da frequência e severidade da sialorréia quando comparado à placebo ou não intervenção.

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** escopolamina

**Conclusão Justificada:** Não favorável

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

- Trata-se de condição que, se não controlada, pode colocar a parte autora em risco de aspiração broncorrepiratória, podendo levar ao óbito. Ademais, não foi identificada alternativa terapêutica, com indicação formal em registro, na rede pública de saúde.
- Existe evidência, embora de qualidade imitada, de benefício do uso da escopolamina para o controle da sialorréia. Apesar da parte autora estar pleiteando adesivos

transdérmicos, o efeito terapêutico se dá pela atividade do fármaco, não dependendo da sua forma farmacêutica ou via de administração.

- O custo estimado para o tratamento com os adesivos transdérmicos é, aproximadamente, 1.000 vezes superior àquele estimado para o tratamento com a solução oral.

### **Há evidências científicas? Sim**

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

### **Referências bibliográficas:**

1. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221.
2. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1099-109.
3. Liaw HR, Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Late infantile metachromatic leukodystrophy: Clinical manifestations of five Taiwanese patients and Genetic features in Asia. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 9;10:144.
4. Tardieu M, Zérah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S, Husson B, Zafeiriou D, Parenti G, Bourget P, Poirier B, Furlan V, Artaud C, Baugnon T, Roujeau T, Crystal RG, Meyer C, Deiva K, Heard JM. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):712-720.
5. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 7;10:94.
6. DIAS, Bruno Leonardo Scofano; FERNANDES, Alexandre Ribeiro; MAIA FILHO, Heber de Souza. Sialorreia em crianças com paralisia cerebral,. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre , v. 92, n. 6, p. 549-558, Dec. 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S002175572016000700549&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572016000700549&lng=en&nrm=iso).
7. Parr JR, Todhunter E, Pennington L, Stocken D, Cadwgan J, O'Hare AE, Tuffrey C, Williams J, Cole M, Colver AF. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. *Arch Dis Child*. 2018 Apr;103(4):371-376. doi: 10.1136/archdischild-2017-313763. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29192000; PMCID:

8. Franco JB, Cacita N, Freua KA, Ortega KL, de Melo Peres MPS. Treatment of drooling with scopolamine in pediatric ICU: A case series report. *Spec Care Dentist*. 2018 Nov;38(6):362-366. doi: 10.1111/scd.12326. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238487.

**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 cinco anos de idade, tem histórico de alteração posicional de marcha desde os primeiros passos. Aos 1 ano e 6 meses esta alteração foi relacionada à sinovite (inflamação na membrana sinovial, que reveste a articulação), embora sem qualquer sinal ecográfico. Aos 2 anos e 5 meses, após vacinação anti-meningocócica B, apresentou episódio epilético, seguido de piora da marcha. Passou por internação para investigação de meningite, descartada após exames diagnósticos negativos. Na semana seguinte à internação, evoluiu com piora progressiva da marcha associada com ataxia (sintomas que afetam a coordenação desses movimentos, derivados de diversas condições médicas ou neurológicas degenerativas do sistema nervoso que comprometem os movimentos de várias regiões do corpo) e diagnóstico clínico de encefalomielite aguda disseminada após exame de neuroimagem, motivo que levou a uma nova internação. Ao episódio da alta foi encaminhada para avaliação com geneticista, que diagnosticou clínica, laboratorial e geneticamente, Leucodistrofia Metacromática (MLD) em sua forma infantil sintomática. Hoje, encontra-se com lentidão de fala, dependência de apoio para a marcha, alimentando-se por gastrostomia, em uso de fraldas e dos seguintes medicamentos: gabapentina, diazepam, clonazepam, oxcarbazepina, baclofeno e canabidiol. Pleiteia, em processo, acesso ao canabidiol, a adesivos transdérmicos de escopolamina, e ao fitoterápico de alpinia zerumbet. Esta nota versará sobre o pleito do adesivo transdérmico de escopolamina para o controle da sialorréia, uma vez que apresenta engasgos constantes pela salivação excessiva e secretiva. A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença neurodegenerativa hereditária autossômica recessiva pertencente ao grupo das doenças de armazenamento lisossomal. É causada por mutações no gene que codifica a enzima arilsulfatase A (ARSA), que causam deficiência da mesma. Por sua vez, esta deficiência causa acúmulo de lipídios que contêm sulfato (sulfatídeo), predominantemente no sistema nervoso central e periférico, causando destruição da camada protetora de gordura (bainha de mielina) que circunda os nervos (desmielinização), dano microglial e neurodegeneração, levando a deficiência motora e cognitiva progressiva (1). Trata-se de doença rara, com taxa de prevalência de 1 em 40.000 - 160.000 em todo o mundo. Em algumas populações isoladas, a incidência é maior, como por exemplo no grupo dos Habbanitas (judeus) com prevalência estimada em 1 em 75, entre os índios Navajo em 1 em 2.500, e entre os grupos árabes de Israel é estimado em 1 em 8.000 (1).

Clinicamente, três formas principais de LDM podem ser distinguidas com base na idade de início: infantil (sintomas clínicos começando antes dos 30 meses de idade); juvenil (sintomas entre 2,5 e 16 anos) e adulto (sintomas após os 16 anos de idade). As manifestações clínicas e o grau de neurodegeneração na LDM são diversas e dependem do tipo de mutação e do nível de deficiência enzimática (2). A hipótese é que quanto menor a atividade enzimática mais

precocemente a doença se manifesta, porém tal associação ainda não foi totalmente demonstrada. A forma mais comum é a infantil, encontrada em 50–60% de todos os pacientes. As manifestações clínicas deste tipo de LDM iniciam até os 30 meses de idade e esta forma de LDM é considerada a mais grave, caracterizada pela falta ou mínima atividade residual de ASA, o que acarreta rápida neurodegeneração. A doença geralmente começa com anormalidades da marcha ou atraso nos marcos motores iniciais. Os estágios iniciais podem ser caracterizados por fraqueza muscular, movimentos patológicos, neuropatia, bem como regressão do desenvolvimento. Observa-se neuropatia periférica, que está associada à diminuição da condução nervosa motora e sensorial (1,3). Posteriormente, ocorrem frequentemente neuropatia periférica, regressão da fala, das habilidades cognitivas, motoras, deterioração das habilidades motoras finas, espasticidade, ataxia, convulsões, deficiência visual e auditiva. A fase terminal é caracterizada pelo desenvolvimento de retardo psicomotor grave e frequentemente ocorre atrofia do nervo óptico, paralisia pseudobulbar e bulbar e alteração da deglutição e respiração. A morte de pacientes com forma infantil tardia ocorre ainda na infância, após cerca de 5 anos do início dos sintomas (a sobrevivência após 5 anos após o início dos sintomas é de 25% e a sobrevivência após 10 anos é zero) (1).

Atualmente, não existe um tratamento eficaz para LDM. A terapia de reposição enzimática intratecal está sendo investigada em estudos clínicos (4), mas no momento não está aberta para recrutamento de novos pacientes. Para pacientes pré-sintomáticos, o transplante de medula óssea (TMO) ou de células-tronco hematopoéticas (HSC) pode ser útil, mas o potencial terapêutico desse procedimento permanece controverso (5). É possível que a quantidade de ARSA secretada pelas células normais após o transplante não seja suficiente para corrigir de forma cruzada uma deficiência nas células do sistema nervoso dos pacientes (1). Resultados encorajadores vêm sendo obtidos usando terapia gênica para entrega do gene ARSA de tipo selvagem usando vetores baseados em vários sorotipos de vírus, bem como usando células-tronco mesenquimais, porém estas terapias ainda carecem de resultados conclusivos quanto à sua eficácia e segurança em longo prazo. Nos pacientes com sintomas mais graves, restam as terapias de reabilitação paliativas, com intuito de tentar diminuir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.