



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 972/2020

Vitória, 05 de agosto de 2020

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
representado por [REDACTED].
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara da Infância e da Juventude de Vitória – MM. Juíza de Direito Dra. Lorena Miranda Laranja do Amaral – sobre o fornecimento do medicamento: **Canabidiol 50mg/ml (Isodiox CBD Hemp oil 6000 THC free 120ml)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial o requerente foi diagnosticado com Q04 - Outras malformações congênitas do cérebro, F84 - Transtornos globais do desenvolvimento e G40 – Epilepsia tendo sido relatado pelo profissional responsável imagem que será destacada no próximo tópico. Ainda o menor é resistente ao tratamento já realizado com Fenobarbital, Risperidona e Levetiracetam , sem causa definida, apesar de todos os exames e avaliações (investigação) do paciente já realizados, deste modo entende o profissional que a medicação prescrita, tal seja o ISODIOLEX – extraído do CANABIDIOL, que vem sendo utilizado para os casos como o do menor paciente.
2. De acordo com laudo médico particular emitido em 14/05/20 por neurologista Dra. Elisa Victoria, o requerente com 4 anos e 5 meses tem quadro de síndrome de Dandy Walker, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor grave, transtorno do espectro autista, epilepsia. Já utilizou várias medicações para controle de crise e comportamento sem sucesso – levetiracetam 60mg/kg, fenobarbital 5mg/kg, risperidona 2ml de 8/8 horas. Mantém comportamento muito agitado e tem episódios de apneia diários com



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

necessidade de intervenção com BIPAP. Tem indicação de tentar o uso do canabidiol (50mg/ml/0% THC) tanto pelas crises quanto pelo comportamento autista. CID Q04, F84 e G40.

3. Consta prescrição médica emitida pela mesma profissional.
4. Consta autorização de importação da ANVISA.
5. Consta o indeferimento da solicitação administrativa pela SESA.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1.554, de 30 de julho de 2013, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. A **malformação de Dandy-Walker** é definida por uma tríade característica ou seja: agenesia completa ou parcial do vermis cerebelar; dilatação cística do quarto ventrículo; e alargamento da fossa posterior com deslocamento dos seios laterais, tentório e confluência dos seios da duramater para cima. Essa tríade é normalmente encontrada em associação com hidrocefalia supratentorial, que deve ser considerada uma complicação, e não uma parte do complexo de malformação. Clinicamente, pode haver moderado atraso do desenvolvimento psicomotor, microcefalia e hipotonia. Mas a sintomatologia predominante se refere à hidrocefalia, geralmente nos dois primeiros anos de vida; vale ressaltar que esta pode aparecer tardiamente.
2. A **Epilepsia** é um distúrbio cerebral crônico de diversas etiologias, caracterizado por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, entre as quais configuram as convulsões.
3. As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos.

4. O **autismo**, transtorno neuropsiquiátrico crônico que se desenvolve na primeira infância, faz parte de um grupo de condições definidas como transtornos invasivos do desenvolvimento, agora referidas como Transtornos do Espectro do Autismo (TEA).
5. Dessa forma, os TEA abrangem, de forma única, condições que anteriormente eram distintas, como o autismo e a síndrome de Asperger. Sendo definidos por categorias descritivas e não etiológicas, são também compreendidos como transtornos mentais, relacionando-se com condições clínicas intrínsecas ao sujeito em sofrimento e associadas a algum prejuízo funcional. As características comuns dos TEA incluem um comprometimento global em várias áreas, em particular na interação social e na comunicação, com a presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. Tais déficits, geralmente, são evidentes no terceiro ano de vida e mais comuns no gênero masculino.
6. Paralelamente a estas características comuns do TEA, outras manifestações aparecem com frequência em pessoas com TEA e podem apresentar impactos negativos sobre sua saúde e convívio familiar e social, assim como na eficácia da educação e intervenções terapêuticas. Como exemplo, a irritabilidade, apesar de ser uma manifestação inespecífica do TEA, pode se apresentar de forma patológica convergindo em reações hostis e agressivas, mesmo a estímulos comuns. Adicionalmente, estudos recentes sugerem que aproximadamente 70% desses indivíduos também preenchem critério diagnóstico para pelo menos um outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido), e 40% preenchem critério diagnóstico de pelo menos outros dois transtornos mentais, principalmente ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno desafiador de oposição.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO TRATAMENTO

1. O tratamento da **malformação de Dandy-Walker** é apenas de suporte e sintomático. Nos pacientes com hipertensão intracraniana, dependendo do caso, pode haver indicação de derivação ventrículo-peritoneal; quando há psicoses associadas, fármacos antipsicóticos podem ser utilizados. Uma equipe multidisciplinar é importante para o manejo e a reabilitação na presença de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, desajustes psicossociais, entre outros. O prognóstico depende em grande parte de malformações associadas.
2. O objetivo do tratamento da **epilepsia** é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos.
3. A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epilética do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento.
4. A decisão de iniciar um tratamento antiepilético baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epilética do paciente, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd.
5. A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

a combinação de dois fármacos antiepiléticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo.

6. Os fármacos antiepiléticos de 1^a (ditos tradicionais), 2^a (ditos recentes) e 3^a (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepiléticos mais recentes.
7. Os medicamentos antiepiléticos usados nas diferentes crises epiléticas são: Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Ácido valproico/valproato de sódio, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona, Etossuximida e Levetiracetam. De acordo com o protocolo ministerial, tais medicamentos estão indicados nos seguintes casos:

7.1 Carbamazepina: monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária; crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

7.2 Clobazam: terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias; terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

7.3 Clonazepam: crises de ausência (incluindo ausências atípicas); crises TCG primárias ou secundárias; crises tônicas; crises clônicas; crises focais; crises mioclônicas; mioclonias e movimentos anormais associados.

7.4 Levetiracetam: pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepilético de primeira linha; crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepiléticos



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

preconizados no Protocolo.

- 7.5 Etossuximida:** tratamento de crises de ausência em pacientes com ou mais de 3 anos de idade; tratamento adjuvante de mioclonias negativas, crises astáticas e certos tipos de epilepsias mioclônicas.
- 7.6 Fenitoína:** tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos; prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico; tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.
- 7.7 Fenobarbital:** tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.
- 7.8 Gabapentina:** Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.
- 7.9 Topiramato:** monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha; terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.
- 7.10 Lamotrigina:** monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha; monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha; terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade; terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.
- 7.11 Vigabatrina:** monoterapia de espasmos epiléticos, particularmente nos casos de Esclerose Tuberosa; terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

secundária em pacientes de qualquer idade.

7.12 Precusores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio):

monoterapia e terapia adjuvante de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.

7.13 Primidona: tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

8. Os critérios para troca de fármaco (manutenção de monoterapia), asseguradas a adesão ou nível sérico adequados (quando disponível), deve ocorrer nas seguintes situações: intolerância à primeira monoterapia ou falha no controle ou exacerbação de crises.

89 Poderá ser aplicada uma associação de fármacos em caso de controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais. De forma geral, as associações devem utilizar um fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Outro aspecto a ser observado é evitar usar dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação (p.ex: carbamazepina + fenitoína + fenobarbital + ácido valproico).

10. Mesmo utilizando fármacos adequados para o tipo específico de crise, um controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal, sendo estes candidatos a tratamento cirúrgico da epilepsia, ou ainda, num segundo momento, se indicado, a tratamento de estimulação do nervo vago.

11. Os **canabinoides** são promissores compostos neuroprotetores; eles fecham canais de Ca^{2+} e previnem acúmulo de Ca^{2+} intracelular tóxico e reduzem a liberação de glutamato. Além disso, os canabinoides são antioxidantes e anti-inflamatórios, modulam produção de NO tóxico, que são vasodilatadores, e mostram efeitos neuroproliferativos e remielinização. Hipóxia aguda ou lesão cerebral traumática está associada com aumento dos níveis endocanabinoides cerebrais.

Tratamento não medicamentoso do TEA:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- A importância da instituição precoce de intervenções comportamentais e educacionais para a melhoria do prognóstico das pessoas com TEA já está bem documentada. Mesmo sendo possível categorizar as condutas, de acordo com seus modelos conceituais, em comportamental, como no caso da Análise do Comportamento Aplicada (Applied Behavioral Analysis – ABA) ou educacional, como no caso do Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children – TEACCH), as intervenções muitas vezes se sobrepõem. Um destaque deve ser dado às intervenções comportamentais que envolvem familiares ou responsáveis, como o treinamento de pais (Parent Training), o qual tem por base considerar o contexto familiar na educação dos pais sobre os comportamentos e estratégias que permitam a melhor interação com seus filhos. Entretanto, apesar de que algumas terapias foram mais estudadas, revisões sistemáticas dão suporte aos benefícios das variadas intervenções, sem encontrar evidências suficientes para sugerir que qualquer modelo de intervenção seja superior a outro. Assim, a escolha do método a ser utilizado no tratamento da pessoa com TEA deve ser feita de modo conjunto entre a equipe e a família do paciente, garantindo informações adequadas quanto ao alcance e aos benefícios do tratamento, bem como favorecendo a implicação e a corresponsabilidade pelo cuidado.
- O delineamento da intervenção para o controle da agressão ou autoagressão adequada às necessidades da pessoa com TEA pode ser fundamentado na análise funcional da agressividade e situações que a desencadeiam e no treinamento de relaxamento e desenvolvimento de habilidades para enfrentar e resolver problemas.
- Nos casos em que seja necessária a introdução de um tratamento à base de antipsicótico, de forma complementar às intervenções psicossociais, recomenda-se a avaliação da necessidade e instituição de um regime dietético em conjunto com um plano de atividade física para prevenir ou diminuir o ganho de peso associado esse tratamento.

Tratamento medicamentoso do TEA:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Até o presente, não há medicamentos com benefícios que justifiquem sua indicação para o tratamento dos sintomas nucleares do TEA, como os déficits sociais e de comunicação. Assim, as intervenções psicofarmacológicas têm benefício unicamente no tratamento de sintomas não nucleares que acabam interferindo na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida.
- Nessa situação, os antipsicóticos demonstram um benefício no tratamento de condutas agressivas ou autolesivas de pessoas com TEA, quando há baixa resposta ou não adesão às intervenções não medicamentosas (muitas vezes devido à própria gravidade do comportamento). Nesses casos, é importante destacar que o uso de psicofármaco combinado com o tratamento não medicamentoso se apresenta como uma estratégia superior ao tratamento medicamentoso de forma isolada. Assim, o uso de antipsicótico deve ser considerado um complemento às intervenções não farmacológicas nas pessoas com TEA e não a única ou principal estratégia de cuidado.
- Apesar de antipsicóticos como o haloperidol terem sido utilizados no tratamento de problemas de comportamento em pessoas com TEA, o balanço entre riscos e benefícios desse uso se torna pouco favorável em virtude do perfil de incidência de efeitos extrapiramidais (incluindo distúrbios de movimento irreversíveis), sobretudo ao considerar o risco potencialmente maior de síndrome extrapiramidal em pacientes jovens pela maior quantidade de receptores estriatais de dopamina.
- Outros antipsicóticos (os chamados de atípicos) possuem menor propensão aos efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo. Nesta classe, a **risperidona** é opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA. Em bula aprovada pela Anvisa, a risperidona possui indicação para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, incluindo sintomas de agressão a outrem, autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.
- O aripiprazol, um agente mais novo que a risperidona, também apresenta evidências de eficácia e indicação no TEA aprovada em bula por outras agências sanitárias.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Entretanto, evidências comparativas, como o ensaio clínico randomizado com 59 pacientes com TEA, que comparou diretamente a risperidona e o aripiprazol no tratamento de problemas de comportamento (como agressão e autoagressão) não demonstrou diferenças significativas, tanto de efetividade, quanto de segurança.

DO PLEITO

1. **Canabidiol (CBD):** é um dos 80 canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* e não produz os efeitos psicoativos típicos da planta. A farmacologia do CBD é complexa, envolvendo interação direta e/ou indireta com receptores de diversos sistemas de controle celular. Os efeitos ansiolíticos, antidepressivos, antiaversivos e antipsicóticos do CBD são bem estabelecidos, e parecem envolver a facilitação da transmissão serotoninérgica, ativação de receptores de serotonina do tipo 5-HT₁ e o acúmulo do endocanabinoide anandamida. Além da ação ansiolítica, vários efeitos farmacológicos do CBD *in vivo* decorrem de sua ação inibitória sobre o sistema de recaptação e degradação da anandamida, fazendo-a acumular nas sinapses. O CBD possui baixa afinidade de ligação por receptores de canabinoides dos tipos CB₁ e CB₂, podendo, porém, mesmo em baixas concentrações, agir como antagonista destes receptores em experimentos *in vitro*.

1.1 Em fatias de córtex frontal de ratos recém-nascidos privadas de oxigênio e glicose, **CBD** reduziu a liberação de glutamato, óxido nítrico sintase induzível (iNOS), expressão de ciclo-oxigenase 2 (COX-2), produção de citocinas e morte de células. Em porcos recém-nascidos, **CBD** reduziu lesão induzida por HI para neurônios e astrócitos; reduzindo comprometimento cerebral hemodinâmico, edema cerebral e convulsões; e aumento da atividade metabólica cerebral. 5HT_{1A} e CB₂ receptores estão envolvidos na neuroproteção do **CBD** pelo menos nas primeiras horas após o HI.

1.2 Em ratos recém-nascidos, a neuroproteção pós HI pelo **CBD** é sustentada a longo prazo, de modo que ratos recém-nascidos asfixiados tratados com **CBD** se



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

comportam de forma semelhante ao grupo controle em testes motores e cognitivos 1 mês após a HI. CBD também está associado a benefícios cardíacos, hemodinâmicos e ventilatórios. Além disso, a **CBD** ainda é neuroprotetor quando administrado 12 horas após o insulto HI em ratos recém-nascidos e mostra efeitos neuroprotetores sinérgicos com hipotermia em suínos recém-nascidos. Todos estes dados CBD fazer um candidato promissor para estudos de tratamento de NHIE.

- 1.3 Efeitos adversos significativos não foram observados como consequência da administração aguda ou crônica de canabidiol em voluntários saudáveis. Assim, confirmando estudos prévios em animais, o fármaco mostrou-se um produto seguro para a administração em seres humanos em ampla faixa de dosagem.
- 1.4 De acordo com protocolo de utilização do **CBD** elaborado pelo Conselho Federal de Medicina, o **CBD** deverá ser utilizado em adição às medicações que o paciente vinha utilizando anteriormente e o tratamento com o **CBD** pode começar com doses de 2,5mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias. A dose pode ser aumentada em 5mg/kg/dia a cada sete dias, até a dose máxima de 25mg/kg/dia, em duas doses ao longo de, no mínimo, cinco semanas a partir do início do tratamento, a fim de determinar a dose ideal com garantia de segurança e tolerabilidade.
- 1.5 Ao prescrever o **CBD**, é importante o médico estar atento às possíveis interações medicamentosas com drogas metabolizadas pelo sistema de citocromos P-450, especialmente se envolverem os citocromos 3A, 2C, 1A, 2D6 e 2B, o que ocorre com várias drogas antiepiléticas. Portanto, é recomendado que seja feita a dosagem dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes antes e durante o tratamento com o CBD, bem como a monitoração das enzimas hepáticas e hemograma.
- 1.6 Após a introdução do medicamento, o médico deverá encaminhar ao CFM, por via eletrônica, o Relatório de Acompanhamento, devidamente preenchido, com



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

uma periodicidade de 4 (quatro) a 6 (seis) semanas, no primeiro ano e de 12 (doze) semanas após esse período.

III – DISCUSSÃO

1. O **Canabidiol (CBD)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. No entanto, cumpre informar que estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Epilepsia, **os medicamentos antiepiléticos Fenitoína, Fenobarbital, Valproato de Sódio/Ácido valproico, Carbamazepina e Fenitoína**, os quais são disponibilizados pela rede municipal de saúde, através das Farmácias das Unidades Básicas, assim como os medicamentos **Clobazam, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona, Etossuximida**, disponibilizados pela rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem.
3. Da mesma forma, está contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o Comportamento Agressivo do Transtorno de Espectro do Autismo, e disponível na rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, o antipsicótico **Risperidona**.
4. De acordo com o referido Protocolo, a Risperidona é o antipsicótico atípico que possui menor propensão aos efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo, sendo a opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA.
5. Conforme documento médico anexado, o paciente requerente com 4 anos e 5 meses



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tem quadro de síndrome de Dandy Walker, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor grave, transtorno do espectro autista, epilepsia. Já utilizou várias medicações para controle de crise e comportamento sem sucesso – levetiracetam 60mg/kg, fenobarbital 5mg/kg, risperidona 2ml de 8/8 horas. Mantém comportamento muito agitado e tem episódios de apnéia diários com necessidade de intervenção com BIPAP. Tem indicação de tentar o uso do canabidiol 50mg/ml / 0% THC tanto pelas crises quanto pelo comportamento autista.

6. **Desta feita, baseado no relato médico, primeiramente cabe frisar que dentre os medicamentos padronizados no SUS e contemplados nos Protocolos do Ministério da Saúde citados acima, só há relato de uso dos medicamentos levetiracetam, fenobarbital e risperidona. Assim, cumpre esclarecer que não consta relato de uso dos outros medicamentos disponibilizados pelo serviço público de saúde, especificando o período de uso, as associações utilizadas e os ajustes posológicos realizados (se for o caso). A ausência dessas informações não permite este Núcleo concluir que o caso em tela se configura como refratariedade frente a todas as alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública de saúde.**
7. Uma extensa revisão dos estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em animais e poucos em humanos, sugere que este **canabinoide** é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico. Todavia, não há estudos posteriores suficientes em humanos, que possam ser caracterizados como das Fases 2 (dois) e 3 (três) dos estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia. Os estudos existentes envolvem número limitado de participantes de pesquisa.
8. Ao lado do perfil favorável de efeitos adversos, nos últimos 40 anos vêm sendo acumuladas evidências experimentais que apontam o CBD como uma substância com um amplo espectro de ações farmacológicas. Muitas dessas ações têm um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles: **a epilepsia**, a esquizofrenia, a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, isquemias, diabetes,



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

náuseas, câncer, como analgésico e imunossupressor, em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento. As evidências de eficácia foram observadas em diferentes níveis, do pré-clínico em animais, aos ensaios clínicos em pacientes, dependendo de cada doença estudada. Para as epilepsias refratárias da criança e do adolescente, existem evidências em todos os níveis, até os ensaios clínicos controlados e duplo-cegos, todavia, com número restrito de pacientes.

9. A questão da definição de refratariedade aos tratamentos a epilepsia disponíveis tem sido muito discutida e despertado grande interesse para a tomada de decisão quanto à indicação de cirurgias ablativas que, por sua natureza, são irreversíveis. Nesse contexto, de acordo com Eliana Garzon, para se considerar um paciente com epilepsia intratável de forma medicamentosa o controle satisfatório das crises não poderia ser o tido com nenhuma das drogas antiepilépticas (DAE) usadas isoladamente ou em combinação até doses ou níveis subtóxicos. Sendo assim, a intratabilidade é um conceito relativo que deve ser baseado na probabilidade de que o controle das crises não ocorrerá com outras drogas uma vez que não se obteve controle satisfatório com algumas das DAE previamente usadas. Estudos em adultos e crianças sugerem que a probabilidade de remissão completa de crises não adequadamente controladas, após o uso de duas ou três DAE consideradas potencialmente eficazes, é de 5% a 10%.
10. O efeito antiepiléptico foi um dos primeiros efeitos farmacológicos do CBD, descrito em roedores por um grupo de pesquisadores brasileiros, no início dos anos 1970. Até o momento, o CBD foi testado em 16 modelos de convulsões em animais, com resultados indicativos de efeito terapêutico em 15 deles. Entretanto, de maneira geral, os estudos existentes realizados em humanos envolvem número limitado de participantes de pesquisa, não sendo suficientes para comprovar sua segurança e efetividade.
11. Os estudos sobre o extrato da planta no tratamento de epilepsia são pequenos, de baixa qualidade e inconclusivos. Além disso, o fato de terem incluídos adultos impede a extrapolação dos seus resultados para crianças, faixa etária na qual há maior prevalência de convulsões. Da mesma forma, a não identificação de estudos de qualidade impossibilita concluir sobre a segurança do extrato, mesmo com um



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

fabricante estadunidense tendo registrado na bula do produto teores reduzidos de delta-9-tetrahydrocannabinol, THC, (no máximo 1%) e elevados teores de canabidiol (CBD) – superiores a 14%.

12. Atualmente, as conclusões disponíveis para a utilização do CBD permitem inferir que somente as formulações farmacêuticas de CBD que possam satisfazer as exigências de produção e purificação, com padronização e controle de qualidade seriam adequadas para a administração em crianças; e que estudos controlados com placebo devem ser realizados, a fim de fornecer evidências robustas a cerca da segurança e eficácia do CBD.
13. Em 22/04/20 foi publicada a autorização sanitária do primeiro produto à base de *Cannabis* para ser comercializado no país. De acordo com a autorização divulgada no Diário Oficial da União (D.O.U.), o produto é um fitofármaco, com concentração de THC de até 0,2% e, portanto, deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B. A autorização, conforme solicitação da empresa, é para produção no Brasil do produto à base de canabidiol. Com a autorização concedida, as empresas podem iniciar a fabricação e a comercialização do produto. **Conforme a autorização, o canabidiol poderá ser prescrito quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.**
14. A indicação e a forma de uso dos produtos à base de *Cannabis* são de responsabilidade do médico assistente, sendo que os pacientes devem ser informados sobre o uso dos produtos em questão. As informações fornecidas devem contemplar: os riscos à saúde envolvidos; a condição regulatória do produto quanto à comprovação de segurança e eficácia, informando que o produto de *Cannabis* não é medicamento; os possíveis efeitos adversos, tomando como exemplo, mas não se restringindo a isso, a sedação e o comprometimento cognitivo, que podem impactar no trabalho, no ato de dirigir e operar máquinas ou em outras atividades que impliquem riscos para si ou terceiros; e os cuidados na utilização. Além disso, o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) sobre a utilização do produto de *Cannabis*.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

15. O regulamento prevê que o comércio será feito exclusivamente mediante receita médica de controle especial. As regras variam de acordo com a concentração de tetra-hidrocanabinol (THC). Nas formulações com concentração de THC de até 0,2%, o produto deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação de receita em até 60 dias. Já os produtos com concentrações de THC superiores a 0,2% só poderão ser prescritos a pacientes terminais ou que tenham esgotado as alternativas terapêuticas de tratamento. Nesse caso, o receituário para prescrição será do tipo A, com validade de 30 dias, fornecido pela Vigilância Sanitária local, padrão semelhante ao da morfina, por exemplo. Cabe ressaltar que as importações de produtos derivados de *Cannabis*, como o canabidiol, continuam autorizadas de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 335/2020.
16. **A regra para o registro de medicamentos novos ou inovadores prevê a realização de pesquisas clínicas que sejam capazes de comprovar a eficácia desses produtos, além de outros requisitos para o seu enquadramento como medicamentos. O atual estágio técnico-científico em que se encontram os produtos à base de *Cannabis* no mundo não é suficiente para a sua aprovação como medicamento.**

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerando que a rede pública de saúde disponibiliza diversas alternativas terapêuticas para tratamento da epilepsia refratária e do transtorno do espectro do autismo; considerando que apesar de se tratar de um medicamento de uso bem-sucedido para o controle dos sintomas da epilepsia, os estudos existentes envolvem número limitado de participantes de pesquisa e que até o momento não são suficientes para comprovar cientificamente sua segurança e efetividade e por fim considerando que não constam relatos de utilização de todas as alternativas terapêuticas padronizadas, e informações detalhadas sobre o tempo de tratamento e



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

associações terapêuticas realizadas com o uso dos medicamentos padronizados na rede pública e descrição pormenorizada do insucesso terapêutico com uso dos mesmos, que possam vir a comprovar a refratariedade do paciente, **este Núcleo entende que apesar de considerado alternativa terapêutica promissora nos casos de epilepsia refratária ao tratamento convencional, mediante os documentos remetidos a este Núcleo, o medicamento pleiteado não deve ser considerado única alternativa terapêutica para o caso em tela no presente momento.**



REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. 21: 259-265.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_.pdf >. Acesso em: 06 de agosto de 2020.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

STUART, A. Et al. **An electrofisiology analysis os the Anticonvulsivant action of Cannabidiol on Limbic Seizures in Conscious rats.** Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1979.tb04815.x/abstract;jsessionid=1D3230709FE766C0896E8EC50855F7C2.f04to2?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+7th+March+from+10%3A00-13%3A00+GMT+%2805%3A00-08%3A00+EST%29+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.>>. Acesso em: 06 de agosto de 2020.

DEVINSKY, O. Et al. **Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders.** Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12631/full>>. Acesso em: 06 de agosto de 2020.

Malcher-Lopes, Renato. **Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia.** Revista da Biologia (2014) 13(1): 43–59 DOI: 10.7594/revbio.13.01.07. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/revista/node/186>>. Acesso em: 06 de agosto de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM N^o 2.113/2014 Publicada no D.O.U., 16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183. **Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais.** Disponível em: <http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/2014/2113_2014.pdf>. Acesso em: 06 de agosto de 2020.