



NOTA TÉCNICA Nº 301

Solicitante: Juíza Mabel Viana Maciel da 3ª Vara da Infância e da Juventude de Fortaleza.

Número do processo: 0143210-06.2019.8.06.0001.

Data: 07/08/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações sobre o caso em questão -----	02
3) Considerações sobre o uso da cannabis medicinal -----	02
4) Conclusões (respostas aos quesitos) -----	05
5) Referências -----	11



NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 301

- 1) **Tema:** O uso medicinal do canabidiol em um caso de epilepsia de difícil controle.

- 2) **Considerações sobre o caso em questão.**

Trata-se de uma criança de 1 ano e 10 meses de idade, portadora de transtorno do espectro autista e de epilepsia de difícil controle, a qual se mostrou refratária às inúmeras tentativas terapêuticas já empregadas por sua médica assistente.

3) **Considerações sobre o uso da cannabis medicinal.**

O uso medicinal documentado de ***Cannabis sativa*** no tratamento de anorexia, dor e outras desordens remonta há quase cinco milênios. A terapia com ***cannabis*** para a epilepsia foi registrada em escritos sumérios datados de 3800 anos atrás. Ao final do século 19, médicos britânicos e norte-americanos relataram casos em que extratos de ***cannabis*** teriam reduzido o número de crises convulsivas.

A moderna era científica dos estudos de ***cannabis*** foi introduzida por Mechoulam e colaboradores na década de 1960 com o isolamento, elucidação da estrutura e síntese do THC (principal composto psicoativo da ***cannabis***) e CBD (o principal composto não psicoativo da ***cannabis***) e o isolamento e identificação dos canabinóides cerebrais endógenos (anandamida e 2-araquidonoil glicerol) que estimulam os receptores canabinóides cerebrais (CB1). Mechoulam e Carlini foram também os pioneiros no primeiro teste de CBD para o tratamento da epilepsia resistente.



Entre as centenas de fitocannabinóides na **cannabis**, o THC e o CBD são os mais abundantes e extensivamente estudados. Múltiplos estudos **em animais** demonstraram que o THC tem principalmente efeitos anticonvulsivantes, mas outros estudos não conseguiram documentar descobertas semelhantes **e, raramente, foram observados até mesmo efeitos pró-convulsivantes.** No que diz respeito aos estudos referentes à ação terapêutica da **cannabis** em seres humanos, algumas pesquisas e pequenas séries de casos – em sua maioria com baixo nível de evidência científica – apontaram para um melhor controle das crises convulsivas entre adultos com epilepsia.

No que diz respeito a quesito segurança, atualmente, ainda são escassos os estudos bem desenhados relacionados ao uso terapêutico da **cannabis** em crianças. Já se sabe, entretanto, que efeitos adversos (EAs) do THC entre adolescentes e adultos incluem comprometimento cognitivo e distúrbios psiquiátricos crônicos.

Tem havido um interesse crescente gerado tanto pelas mídias sociais como pelas fontes tradicionais de notícias sobre cepas de maconha artesanal com altas proporções de CBD/THC e seus efeitos no controle de convulsões em crianças com epilepsia refratária, sobretudo naquelas crianças portadoras da Síndrome de Dravet. De fato, dois de quatro ensaios clínicos mais antigos realizados em seres humanos sugeriram benefícios modestos no controle de crises convulsivas e boa tolerabilidade nesta condição.

Nos Estados Unidos da América, um movimento sem precedentes, em grande parte liderado por indivíduos leigos, levou à aprovação do uso terapêutico da maconha em 25 estados e no Distrito de Columbia, para distúrbios que incluem a epilepsia resistente, em todas as jurisdições.

Essas leis descriminalizaram o uso para desordens e/ou sintomas médicos pré-aprovados, proporcionando acesso e permitindo uma variedade de



cepas e vários meios de ingestão. Ao mesmo tempo, 17 estados norte-americanos aprovaram leis de acesso limitado, que estabeleceram os requisitos mínimos de THC e de CBD para circunstâncias médicas extremamente restritas (limitado apenas a convulsões de difícil controle para alguns estados).

Os benefícios sociais do uso medicinal da maconha são apoiados por alguns estudos de associação; no entanto, a evidência científica de qualidade permanece escassa. Vale ressaltar que o papel da resposta placebo é de suma importância no estudo de produtos médicos a base de **cannabis**. Isto ocorre em virtude da grande atenção social despertada por este tema (em parte estimulada pela atuação da mídia tradicional e das redes sociais) e também das fortes crenças de muitos pais e pacientes de que um "produto natural" seria mais seguro e eficaz que os produtos sintéticos tradicionais já aprovados pela ANVISA, o que não necessariamente teria base nas melhores evidências científicas da atualidade.



4) Conclusões (respostas aos quesitos).

4.1) Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

Resposta: O SUS disponibiliza inúmeros fármacos anticonvulsivantes. Ocorre, entretanto, que a parte autora alega que nenhum deles foi efetivo no controle das crises convulsivas do paciente.

4.2) As substâncias listadas nas ação 0143210-06.2019.8.06.0001 são aprovadas pela ANVISA (ou outros órgãos reguladores) e incorporadas ao SUS?

Resposta: A substância solicitada na ação 0143210-06.2019.8.06.0001 não possui registro na ANVISA e nem é disponibilizada pelo SUS. Apesar disso, sua importação é passível de autorização especial (a ser expedida pela ANVISA) e sua prescrição médica - para uso compassivo - foi possibilitada ao profissional médico no país (mas sem qualquer caráter de recomendação) pela resolução número 2113/2014 do Conselho Federal de Medicina.

4.3) Qual o fundamento para indeferimento do registro na Anvisa, se for o caso?

Resposta: O fundamento para indeferimento desta medicação pela ANVISA é o da falta de evidências científicas sólidas que comprovem sua eficácia e segurança.



- 4.4) Há procedimento com pedido de registro dos medicamentos na AVISA (se aplicável)?

Resposta: Não qualquer procedimento com pedido de registro deste medicamento pela ANVISA.

- 4.5) Há, no mercado nacional, produto(s) que substitua(m) o solicitado?

Resposta: Existem inúmeros anticonvulsivantes disponibilizados no mercado nacional. Não obstante, a médica do paciente afirma que estes fármacos já teriam sido disponibilizados à parte autora sem sucesso terapêutico.

- 4.6) Há necessidade de que sejam ministrados todos os medicamentos, inclusive o ISODIOLEX já que, em tese, todos seriam anticonvulsivantes?

Resposta: O único medicamento solicitado pela parte autora é o Isodialex. E o embasamento para tal pedido é justamente o fato de que as demais medicações estariam sendo ineficazes para o controle das crises convulsivas.



- 4.7) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Caso positivo, aplica-se a situação da demandante?

Resposta: Não existe tratamento curativo, na atualidade, para a enfermidade em questão. O uso bem-sucedido do canabidiol para o controle dos sintomas da epilepsia resistente foi reportado na literatura médica – de forma mais consistente – apenas nos casos das síndromes de Dravet e de Lennox Gastaut (o que não é caso da parte autora). Alguns relatos de casos esporádicos - ***o nível mais fraco de evidência médica disponível*** – também fizeram referência exitosa ao controle dos sintomas da epilepsia resistente em outras situações. Ocorre, porém, que relatos de caso apresentam um claro viés de seleção, visto que os casos relatados costumam se restringir àqueles em que a terapia sob avaliação se mostrou efetiva, não se costumando relatar casos em que a mesma terapia se mostrou insegura ou ineficaz. Assim sendo, relatos de casos – no que diz respeito à metodologia científica – costumam servir apenas como base para que estudos maiores e mais bem desenhados (como os ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, controlados por placebo e com maior número de pacientes) e com nível de evidência mais robusto, possam vir a ser realizados em um segundo momento. Ou seja, relatos de casos se prestam, em geral, a gerar hipóteses que precisariam de uma comprovação científica mais adequada através de estudos mais bem desenhados (os quais seriam realizados em um segundo momento).



Em 2018, foi registrado nos Estados Unidos da América um trial (estudo de fase 1) destinado a investigar o perfil de segurança da **cannabis** como terapia para epilepsia refratária. Até o momento, entretanto, não existem resultados consistentes de qualquer estudo relevante que atestem para a segurança e efetividade da terapia proposta para o caso em questão.

- 4.8) Existem outras drogas similares que sirvam de forma igualmente eficaz? (Em caso positivo, indicar um comparativo de preços, se aprovada pela ANVISA e se incorporado ao SUS?)

Resposta: Conforme já explicitado no item anterior, a evidência científica respaldando o uso do canabidiol neste caso – no que diz respeito aos quesitos de eficácia e segurança - é frágil e incerta. Desta forma, a existência de “drogas similares” e igualmente “eficazes” partiria de uma premissa equivocada no que diz respeito à eficácia e segurança do fármaco solicitado.

- 4.9) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no país ou depende de importação?

Resposta: O medicamento depende de importação, não sendo sua fabricação efetivada no país.



4.10) Qual o prazo necessário para seu fornecimento?

Resposta: O prazo para o seu fornecimento será determinado fundamentalmente 1) pelo tempo necessário para a tramitação do processo de autorização de importação pela ANVISA e 2) o tempo necessário para a compra e entrega da medicação pela empresa importadora.

4.11) Existe alguma outra observação a ser feita?

Resposta: A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) abriu para contribuição do público, até o dia 19 de agosto de 2019, a Consulta Pública 654/2019, que trata sobre o registro e monitoramento de medicamentos produzidos à base de **cannabis**, e a Consulta Pública 655/2019, referente ao cultivo da planta por empresas farmacêuticas, única e exclusivamente para fins medicinais e científicos.

Atualmente, a **Cannabis sativa** L está na “Lista de Plantas Proscritas que Podem Originar Substâncias Entorpecentes e/ou Psicotrópicas” da Portaria SVS/MS 344 de 1998, publicada pela Anvisa. Esta portaria é a responsável pela definição de drogas ilícitas para os fins da Lei Federal 11.343 de 2006. Essa lista basicamente proíbe o uso, a importação e a comercialização da planta no Brasil, o que acaba por impedir seu cultivo para uso no desenvolvimento de medicamentos ou alimentos, seja para humanos ou animais.

As consultas foram consideradas avanços para os defensores da legalização da droga no Brasil. O último avanço no tema tinha ocorrido em 14 de janeiro de 2015, quando a Anvisa retirou o canabidiol (substância derivada da



cannabis) da lista de substâncias proibidas da Portaria 344 e passou a referida substância para uma lista de substâncias sujeitas a controle especial (sujeitas à receita de controle especial em duas vias) da mesma portaria.

Dessa forma, passou a ser permitida a importação, por pessoa física, de medicamentos que tenham no máximo 30 mg de tetraidrocanabinol (THC) por mililitro e 30 mg de canabidiol por mililitro. Em razão dessa modificação, houve, inclusive, o registro de um medicamento a base de canabidiol no país, o Mevatyl®.

Atualmente a única possibilidade de liberação legal do produto, com ou sem registro no Brasil, é por meio de importação, para uso próprio, de pessoa física, respeitando os termos da Resolução da Diretoria Colegiada 17 da Anvisa, de 6/5/2015.



5) Referências.

1) <https://www.conjur.com.br/2019-ago-04/opinia-o-anvisa-sinaliza-liberar-remedios-canabidiol>

2) Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6):791–802, 2014 doi: 10.1111/epi.12631.

3) O'Connell BK, et al, Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review, *Epilepsy Behav* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.012>.

4) Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children With Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study. *Front. Neurol.*, 03 July 2019 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00716>

5) The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. Reithmeier et al. *BMC Pediatrics* (2018) 18:221 <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1191-y>