

NOTA TÉCNICA Nº 02/2015

O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças.

1-Da substância

O Canabidiol (CBD) é um dos ativos canabinóides da *Cannabis sativa*, conhecida vulgarmente como maconha, e constitui cerca de 40% das substâncias ativas dessa planta. Apesar de ser considerado isômero Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC), o principal componente ativo da maconha, e responsável por suas ações psicoativas, os efeitos farmacológicos do canabidiol são diferentes e muitas vezes opostos ao THC¹.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Canabidiol (CBD) possui como nome químico o 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-Benzenodiol e fórmula molecular, (C₂₁H₃₀O₂), consta na Lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/98 e de suas atualizações. Este composto pode ser extraído da planta *Cannabis sp*, que é uma planta que consta na lista E – (Lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas)²

2- Da Patologia

A epilepsia é uma doença cerebral crônica associada com perturbação da função normal do cérebro caracterizada pela recorrência de crises epilépticas não provocadas. Possui etiologia variada como causas genéticas, metabólicas ou estruturais com consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado^{3,4}.

Já, a convulsão é a expressão clínica das excessivas descargas anormais, síncronas, de neurônios que residem principalmente no córtex cerebral. Esta atividade paroxística anormal geralmente é autolimitada que dura poucos minutos³.

De acordo com International League Against Epilepsy (ILAE), ao longo dos anos avanços significativos na neuro-imagem, tecnologias genômicas, e biologia molecular têm melhorado o entendimento da patogênese das convulsões e epilepsia, o que levou em 2010 a necessidade de um novo sistema de entendimento, portanto, de classificação e terminologia. De forma resumida a convulsão foi subdividida em

generalizada, focal e desconhecida. Em relação a etiologia, os termos: idiopática, sintomática, criptogênica foram substituídos por três classes etiológicas: genética, estruturais ou metabólicas e desconhecidas. A nível de especificidade de diagnóstico a síndrome eletroclínica representa a categoria de diagnóstico mais precisa da epilepsia, e é definida como um complexo de características clínicas, sinais e sintomas que em conjunto definem uma desordem clínica reconhecível. Por último as Constelações, que são grupos distintos de epilepsias com base em lesões específicas ou causas subjacentes, compõem o restante da classificação⁵.

3. Das etapas que uma substância deve percorrer até se tornar um medicamento.

Para que uma substância possa ter um registro como medicamentos são necessárias várias etapas de pesquisa, a primeira são os testes pré-clínicos que avalia *in vitro* e em animais de laboratórios, as evidências preliminares sobre a atividade farmacológica, segurança e toxicidade da substância candidata a um fármaco⁶. Passada essa etapa, sem inconvenientes, inicia-se os testes clínicos em humanos, que são divididos em quatro fases. A Fase I, realizada em adultos saudáveis a fim de estabelecer preliminarmente a segurança, comportamento farmacocinético (absorção distribuição, biotransfromação e excreção) e perfil farmacodinâmico (mecanismo de ação) da substância em análise⁶. A fase II, realizada com indivíduos portadores da condição patológica ao qual a substância promete tratar. Tem o objetivo de demonstrar a eficácia, confirmar a segurança, biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações num curto prazo⁷.

Em seguida vem a Fase III, que são estudos com grande número de pacientes, geralmente multicêntricos, que tem a finalidade de demonstrar eficácia e segurança com uma população representativa, além é claro, de mostrar a vantagem terapêutica com relação ao tratamento padrão, ou placebo, no caso da inexistência de um tratamento^{3,4}.

Nessa fase estabelece o perfil terapêutico (indicações, dose e via de administração, contraindicações, reações adversas a medicamentos e medidas de precaução). Após essas fases, ocorre a liberação do registro para a comercialização do medicamento, entretanto, o fabricante se compromete a realizar a Fase IV que são estudos de vigilância com o objetivo de avaliar o valor terapêutico, reações adversas raras ou novas, dentre outras questões^{7,8}.

3- Do registro sanitário do produto Canabidiol

Não existe no Brasil nem nos Estados Unidos, registro de medicamento que contenha canabidiol.⁹

Entretanto, segundo a European Medicines Agency (EMA), agência regulatória da Europa, o medicamento Sativex® (princípio ativo - dronabinol + canabidiol) foi aprovado no Canadá em 2005, como um tratamento adjuvante para o alívio da dor sintomática relacionada à esclerose muscular, baseada na política de aviso de condições de saúde. Essa política aprova o uso de fármacos, que ainda não estão aprovados, mas que já satisfizeram o estudo de Fase II, para patologias consideradas graves. Em 2007 o Sativex® foi aprovado pela entidade reguladora do Canadá para uso em dor relacionada ao câncer¹⁰.

Existem no mercado vários produtos a base de canabidiol, como o Epidiolex™, Real Scientific Hemp Oil (RSHO™), entre outros, todavia, nenhum possui registro como medicamento tanto no Brasil como nos Estados Unidos e Europa¹¹.

Em 1985, a Food Drugs Administration (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, liberou o registro de dois medicamentos para uso humano que contêm canabinóides sintéticos: O Marinol® (princípio ativo- dronabinol) e o Cesamet® (princípio ativo- Nabilona), ambos aprovados para o tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia antineoplásica em pacientes que não responderam adequadamente a tratamentos antieméticos existentes. Em 1992 o Marinol®, ganhou aprovação para o tratamento da anorexia associada com a perda de peso em pacientes com SIDA.¹²

Em 2015, o FDA testou vários produtos que não são aprovados para o diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de qualquer doença, cujo fabricante, alegava conter canabidiol, e constatou que além de não serem aprovados, muitos deles nem continham essa substância em sua composição.¹³

3- Da evidência clínica

Recente meta-análise publicada em março de 2014 teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos canabinóides quando usado em monoterapia ou não para o tratamento da epilepsia. Como desfecho primário utilizou-se a ausência de crises por 12 meses ou um intervalo três vezes maior entre as crises. Como desfecho secundário avaliou-se a Taxa de resposta (a proporção de doentes que apresentaram uma redução

de 50% ou mais na frequência das crises desde o início até período de manutenção), os eventos adversos e a qualidade de vida medida com dados objetivos¹⁴.

Somente 04 estudos foram elegíveis, porém, não avaliaram o desfecho primário e todos apresentavam grandes potenciais de viés (erros), portanto, baixa qualidade. A pesquisa que abordava o maior número de pacientes estudou apenas 15 indivíduos e nenhum estudo deixou claro o método de alocação e mascaramento¹⁴.

Assim essa meta-analise concluiu que até o momento não há evidência, sobre a eficácia, que suporte o uso de canabidiol ou outro canabinóide para o tratamento da epilepsia, seja ela, em crianças ou adultos. A dose de 200 a 300 mg parece ser seguro, embora o número de pacientes estudado foi pequeno e o tratamento foi por um curto período¹⁴.

Uma revisão de setembro de 2015 também sugere que apesar de haver pesquisas em animais e estudos pré-clínicos que apontam para um possível efeito dos canabinóide para o tratamento da epilepsia, dados atuais em humanos são extremamente limitados e nenhuma conclusão pode ser concebida¹⁵.

Uma pesquisa autorizada pelo FDA que está em andamento mostrou em seus resultados preliminares de 23 pacientes com média de idade de 10 anos, que 39% dos pacientes tiveram redução de 50% de suas crises. Apenas 3 dos 9 pacientes com síndrome de Dravet (um tipo de epilepsia muito grave da infância) obtiveram controle total das crises e 1 dos 14 pacientes com outras formas de epilepsia. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência, fadiga, perda ou ganho de peso, diarreia e aumento ou redução do apetite. Todos os pacientes recebiam mais de um fármaco antiepiléptico. Os resultados preliminares mostraram uma redução de 50% de crises em cerca de 40% dos pacientes. Tal resultado não difere dos resultados disponíveis na literatura dos mais de 20 fármacos antiepilépticos disponíveis no mercado¹⁶.

De acordo com anota oficial da Academia Brasileira de Neurologia, o canabidiol parece ser uma promessa para o tratamento de algumas epilepsias, principalmente dentro do cenário das epilepsias intratáveis, de difícil controle, possivelmente com excelente resposta em alguns casos, razoável resposta em outra e nenhuma resposta em alguns, como observado com o uso de outros fármacos¹⁶.

Ressalta, ainda, que até agora, as pesquisas sobre a segurança e eficácia do CBD não preenchem os critérios científicos exigidos para que o mesmo seja utilizado como medicamento. E o uso recreativo de cannabis para epilepsia é completamente contraindicado¹⁶.

O conselho Federal de Medicina, apesar de admitir que não haja resultados conclusivos quanto à segurança e eficácia do canabidiol para epilepsia, aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais, por meio da resolução CFM Nº 2.113/2014, utilizando como base o artigo 7º da Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013, que confere ao Conselho Federal de Medicina a competência para editar normas para definir o **caráter experimental** de procedimentos em medicina no Brasil, autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos¹⁷.

3- Da Importação do canabidiol

Mesmo não tendo estudos que comprovem a eficácia e principalmente a segurança do Canabidiol ou derivados canabinóides, a ANVISA publicou a resolução - RDC Nº- 17, de 6 de maio de 2015 que define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde⁰². E complementa pela nota técnica nº 093/2015 – CPCON/GGFIS/SUCOM de 28 de setembro de 2015 a aquisição intermediada de produtos à base de Canabidiol¹⁸.

6- Das conclusões

Diante do exposto, até o momento, não existe evidência clínica que suporte o uso de canabidiol ou qualquer outro canabinóide, para o tratamento de epilepsia em crianças ou adultos. Todavia, já existe regulamentação para a sua importação.

Cuiabá, 02 de dezembro de 2015

Autor: Dr. Helder Cassio de Oliveira
Farmacêutico-bioquímico
CRF-MT 1585

Revisado: Comissão Permanente de Farmácia Terapêutica – SES-MT

Referências

1. SCHIER, Alexandre Rafael de Mello et al . Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo , v. 34, supl. 1, p. 104-110, June 2012.
2. ANVISA. Resolução - RDC nº- 17, de 6 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Diário Oficial da União nº. 86, Brasília – DF, sexta-feira, 08 de Maio de 2015. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4fd4b700484d2c65a479a5bdc15bf e28/EXTRATO+DI%3C%81RIO+08-05-2015.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso 30.11.2015
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da epilepsia. Retificada em 27 de novembro de 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/01/PT-SAS-N---1319-Epilepsia-RETIFICADA.pdf>. Acesso 01.12.2015
4. Angus Wilfong. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. UpToDate. 2015. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification- etiology-and-clinical-features?source=see_link. Acesso em: 1/12/2015.
5. Christian M Korff, Elaine Wirrell, . ILAE classification of seizures and epilepsy. UpToDate. 2015. Disponível em http://www.uptodate.com/contents/ilae- classification-of-seizures-and-epilepsy?source=see_link. Acesso em: 1/12/2015
6. Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC) [Internet]. 2015. Disponível em http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=14&Itemid=37. Acesso 30.11.2015
7. BRASIL. SES-MT. Nota Técnica nº 01/2015. Esta nota técnica tem como objetivo esclarecer algumas dúvidas sobre o uso da substância fosfoetanolamina. 16 de novembro de 2015. Disponível em: [file:///C:/Users/HELDER/Downloads/nota-tecnica-n012015-referente-a-fosfoetanolamina-\[520-301115-SES-MT\].pdf](file:///C:/Users/HELDER/Downloads/nota-tecnica-n012015-referente-a-fosfoetanolamina-[520-301115-SES-MT].pdf). Acesso 30.11.2015
8. Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC) [Internet]. 2015. Disponível em http://www.sbppc.org.br/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=14&Itemid=37. Acesso 30.11.2015
9. ANVISA. Alerta de teor de CBD para produtos à base de Canabidiol importados dos Estados Unidos. 16 de junho de 2015. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Alerta+de+teor+de+CBD+para+produtos+a+base+de+Canabidiol+importados+dos+Estados+Unidos>. Acesso 30.11.2015

10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EEMCDDA). A cannabis reader: global issues and local experiences Perspectives on cannabis controversies, treatment and regulation in Europe. Lisbon. 2008. Disponível em <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/cannabis>. Acesso 30.11.2015
11. ANVISA. Seminário: Uso medicinal do canabidiol. Câmara dos deputados comissão de segurança social e família. 18 de novembro de 2014. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/seminario-e-outros-eventos/seminarios-2014/uso-medicinal-do-canabidiol-cbd/apresentacao-1>. Acesso 30.11.2015
12. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Cannabidiol: Barriers to Research and Potential Medical Benefits. 24 de junho de 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm453989.htm>. Acesso 30.11.2015
13. FDA. Warning Letters and Test Results. 05 de maio de 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm435591.htm>. Acesso 30.11.2015
14. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 5;3. Mar 2014
15. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. N Engl J Med. 10;373(11):1048-58. Sep 2015.
16. AMB. Nota oficial da Academia Brasileira de Neurologia sobre o uso do Canabidiol em Epilepsia.12/12/2014. Disponível em: <http://amb.org.br/noticias/nota-oficial-da-academia-brasileira-de-neurologia-sobre-o-uso-canabidiol-em-epilepsia/>. Acesso 01.12.2015.
17. CFM. Resolução - 2.113/2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Diário Oficial da União,16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183.Disponível em http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2014/2113_2014.pdf. Acesso 01.12.2015
18. ANVISA. Nota Técnica nº 093/2015 – CPCON/GGFIS/SUCOM. Orientações para a aquisição intermediada de produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides para pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Brasília, 28 de setembro de 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3c1052004a4426e1aca1ef1d56d42>

[5c7/093 esclarecimento CBD secretarias de saude crm.pdf?MOD=AJPERES](#)
. Acesso 02.12.2015