



Conselho Federal de Farmácia

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

Parecer Cebrim/CFF nº /2014

Brasília-DF, 28 de outubro de 2014.

Referências:

Recorrente:

Recorrido:

Ementa: *“Cumprimentando-o, comunico a instauração do procedimento em epígrafe, com o objetivo de efetivar providências no sentido de que pacientes de síndromes epiléticas possam importar e fazer uso da substância conhecida como Cannabidiol (CBD) no tratamento de crises convulsivas que não respondem a medicamentos tradicionais. Na finalidade de instruir o feito, solicito a Vossa Senhoria o envio de resposta, na forma de parecer circunstanciado, com o posicionamento oficial da entidade acerca do caso, referenciado com eventuais estudos científicos, além da normatização utilizada sobre o assunto, a posição da entidade sobre a provável reclassificação pela ANVISA e sobre a necessidade da liberação. Por fim, caso possível, rogo pela elaboração de manifestação sobre os resultados obtidos até o momento nos casos pontuais de uso do medicamento através de decisões judiciais.”(sic)*

Em atenção à solicitação de Vossa Senhoria, apresentamos nosso parecer:

Epilepsia

Crise epilética é um evento paroxístico, devido a uma atividade neuronal anormal, excessiva ou sincrônica no cérebro. De acordo com a distribuição das descargas, essa atividade cerebral anormal pode ter várias manifestações, que variam desde uma atividade motora dramática até fenômenos sensoriais dificilmente discerníveis por um observador¹.

Epilepsia descreve uma afecção na qual uma pessoa apresenta crises epiléticas recorrentes desencadeadas por um processo subjacente crônico¹.

Uma correta caracterização clínica da epilepsia e a classificação das crises epiléticas orientam racionalmente o tratamento².

Epilepsia intratável tem grande impacto sobre as funções cognitiva e comportamental, sobre a qualidade de vida³, e requer cuidado especial.



Tratamento farmacológico da epilepsia

A maioria dos pacientes com epilepsia não obtém remissão espontânea de sinais e sintomas. Logo, os antiepiléticos são prescritos para prevenir a recorrência de crises. O propósito do tratamento é propiciar melhor qualidade de vida para o paciente, com melhor controle das crises e o mínimo de efeitos adversos².

O momento para início do tratamento farmacológico é ainda questão controvertida, especialmente a indicação de fazê-lo após a primeira crise, pelo necessário balanço dos riscos de recorrência contra aqueles induzidos por tratamento prolongado com antiepiléticos, tanto em adultos como em crianças. A decisão é individual e baseia-se na avaliação de riscos para cada paciente, afastando fatores desencadeantes e estabelecendo as devidas restrições relativas ao uso de medicamentos (por exemplo, dirigir veículos). Para a primeira convulsão não provocada, usualmente não se prescrevem antiepiléticos. É extremamente difícil, se não impossível, prever o sucesso do tratamento para o paciente individual com base no mecanismo de ação dos fármacos. Apenas algumas generalizações são possíveis²:

1. Pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas e com crises parciais obtêm mais sucesso com fármacos bloqueadores dos canais de sódio (carbamazepina, fenitoína e ácido valproico).
2. Pacientes com crises de ausência, em geral, respondem ao ácido valproico.

O passo mais importante para o sucesso terapêutico é a correta identificação do tipo de epilepsia, já que os mecanismos de geração e propagação das crises são diferentes, e os vários anticonvulsivantes agem por diversos mecanismos que podem ou não ser favoráveis em cada situação específica².

A escolha do antiepilético deve levar em consideração efeitos adversos (especialmente em crianças, mulheres em idade de reprodução, grávidas e idosos), tolerabilidade individual, facilidade de administração e custo do tratamento².

Há consenso de que o tratamento da epilepsia deva ser iniciado com agente único. A monoterapia reduz riscos de toxicidade e teratogenicidade, elimina problemas de interação farmacológica, melhora a adesão dos pacientes e simplifica a avaliação da resposta terapêutica².

Diante da persistência de crises, costuma-se aumentar a dose do fármaco de primeira escolha, até que surjam efeitos adversos limitantes. Entretanto, não há consenso sobre essa orientação. Estudos mostraram que a substituição do agente em monoterapia por outro fármaco resultou em controle adicional de crises em 25% dos pacientes, comparativamente a 23% de pacientes em que se associou um segundo fármaco ao primeiro, sugerindo que ambas as opções sejam equivalentes para aumentar o grau de controle².

Em casos de politerapia, algumas regras orientam um regime racional²:

1. Associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, visando sinergismo.
2. Associação de fármacos com diferentes perfis de efeitos adversos.
3. Não associação de fármacos com significativa capacidade de indução ou inibição de enzimas hepáticas.

Em crianças, o tratamento continua até um a dois anos após os pacientes estarem livres de crises. Em adultos, não há definição sobre a duração de tratamento².



Conselho Federal de Farmácia

As interações farmacológicas em potencial e o monitoramento de teores séricos para orientar a prescrição de alguns antiepiléticos são aspectos a considerar na seleção de tratamento².

Uso de canabinoides no tratamento da epilepsia

Nos últimos anos, em razão dos casos de epilepsia que não respondem adequadamente aos medicamentos antiepiléticos tradicionais, tem crescido o interesse pelo uso terapêutico do extrato da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha⁴, e de alguns de seus componentes isolados (canabinoides).

O tetraidrocanabinol é o principal componente psicoativo da *Cannabis sativa* e o canabidiol é o principal componente não psicoativo⁵.

Os efeitos psicotrópicos e pró-convulsivantes do tetraidrocanabinol limitam sua utilidade⁵. Por outro lado, o canabidiol é considerado promissor por abranger novos mecanismos de ação com aparente perfil favorável de efeitos adversos. Extratos enriquecidos com canabidiol e com baixo teor de tetraidrocanabinol são fabricados e comercializados nos EUA e exportados para locais onde o uso é legalizado, sendo, inclusive, vendidos em portais eletrônicos⁴. Todavia, no sítio na internet onde se comercializa o produto Real Scientific Hemp Oil™ (RSHO™), consta a seguinte advertência⁶: *“Estas declarações não foram avaliadas pela FDA e não são destinadas a diagnosticar, tratar ou curar qualquer doença. Consulte sempre seu médico antes de iniciar um novo programa de suplemento dietético”* (tradução livre do parecerista). Portanto, segundo o próprio fabricante, trata-se de produto indicado como suplemento alimentar e não como antiepilético.

Não foi encontrada informação de que este produto seja aprovado para o tratamento de epilepsia nos EUA, nem em outros países, como Reino Unido, Espanha, Canadá e Austrália⁴.

Estudos sobre o uso de canabidiol no tratamento de epilepsia

Nos últimos anos, considerável atenção tem sido direcionada ao canabidiol, pois resultados de pesquisa básica (estudos em animais e estudos exploratórios em humanos) fornecem evidências de sua relativa segurança e das propriedades anticonvulsivantes. Contudo, a indisponibilidade do composto puro, farmacologicamente ativo, e restrições legais, têm prejudicado a realização de pesquisa clínica e confinado os dados sobre eficácia e segurança a relatos anedóticos. O canabidiol puro parece ser um candidato ideal entre os fitocannabinoides, como uma terapia alternativa para epilepsia resistente aos tratamentos convencionais. Porém, ainda é preciso investigar sistematicamente a segurança, a farmacocinética e as interações deste canabinoide com outros fármacos antiepiléticos. Em seguida, o canabidiol deverá ter sua eficácia comparada a placebo e a tratamentos convencionais, por meio de ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos (estudos de fase III)³.

O canabidiol tem ação anticonvulsivante em muitos modelos animais sob uso agudo, mas os dados são limitados em modelos animais sob uso crônico. Há estudos sobre o uso do canabidiol em epilepsia e outros transtornos neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade, esquizofrenia, adição e encefalopatia hipóxica-isquêmica neonatal. Todavia, não foram



Conselho Federal de Farmácia

encontrados dados de estudos controlados, duplo-cegos, randomizados, com bom poder estatístico, sobre a eficácia do canabidiol puro para qualquer das enfermidades⁵.

Em um relato de caso, uma criança com síndrome de Dravet foi tratada com um extrato contendo canabidiol e tetraidrocannabinol, em associação com outros antiepiléticos, obtendo redução da frequência de convulsões, de cerca de 50 episódios diários para 2 a 3 convulsões noturnas, por mês, efeito que persistiu por 20 meses. Contudo, os autores concluíram que ainda há necessidade de aprender sobre os mecanismos da atividade antiepilética dos canabinoides e de outros constituintes da *Cannabis sativa*⁷.

Em um estudo fase I, seguido por fase II, administrou-se 3 mg/kg/dia de canabidiol, por 30 dias, a oito voluntários humanos saudáveis. Outros oito voluntários receberam placebo. Na fase II, quinze pacientes com epilepsia secundária generalizada foram divididos em dois grupos, para receber 200-300 mg/dia de canabidiol ou placebo. O tratamento durou quatro meses e meio. Todos os voluntários são e os pacientes apresentaram boa tolerância ao canabidiol e não houve sinal de toxicidade ou efeitos adversos graves. Quatro dos oito pacientes tratados com canabidiol permaneceram quase livres de crises convulsivas durante o experimento e três outros demonstraram melhora parcial em sua condição clínica. O canabidiol foi ineficaz em um paciente. Os autores concluíram que, embora o canabidiol tenha promovido alguma melhora, ainda são necessários estudos adicionais para determinar eficácia e segurança deste fármaco em maior número de pacientes^{8,9}.

Em uma pesquisa, foram entrevistados os pais de crianças com epilepsias resistentes aos tratamentos convencionais, as quais receberam um produto à base de *Cannabis sativa* enriquecido de canabidiol. Foram recebidas 19 respostas, treze das crianças tinham síndrome de Dravet, quatro tinham síndrome de Doose, uma tinha síndrome de Lennox-Gastaut e uma tinha epilepsia idiopática. Segundo os pais, dezesseis delas apresentaram redução na frequência das convulsões enquanto tomavam o produto enriquecido de canabidiol. Destas, duas relataram ter ficado completamente livres das convulsões, oito relataram mais de 80% de redução na frequência de convulsões, e seis relataram de 25% a 60% de redução. Outros benefícios relatados foram aumento do estado de alerta, melhora do humor e do sono. Efeitos adversos incluíram sonolência e fadiga. Os autores concluíram que é necessário dispor de canabidiol puro para determinar se ele é seguro, bem tolerado e eficaz no controle de convulsões na população pediátrica com convulsões de difícil tratamento¹⁰.

Em revisão sistemática da Cochrane, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança dos canabinoides quando usados como monoterapia ou como tratamento aditivo para pessoas com epilepsia, foram encontrados quatro ensaios clínicos controlados, incluindo 48 pacientes tratados com canabidiol. Todos os estudos foram considerados de baixa qualidade. Os autores concluíram que, até o momento, não há dados suficientes para se obter conclusão confiável relativa à eficácia dos canabinoides como tratamento para epilepsia. A dose de 200 a 300 mg/dia de canabidiol foi administrada de forma segura, porém, em razão do pequeno número de pacientes envolvidos, e do uso predominantemente por curto período de tempo, não é possível avaliar sua segurança para uso prolongado¹¹.

Outra revisão sistemática¹² avaliou a eficácia de produtos da *Cannabis sativa* de uso clínico em diversas condições neurológicas. Com base nos resultados da revisão, os pesquisadores concluíram que os canabinoides deveriam ser estudados como o são outros medicamentos, para que seja determinada sua eficácia e, quando as evidências científicas estiverem disponíveis, poderão ser prescritos como também o são outros medicamentos.



Conselho Federal de Farmácia

Pesquisas futuras, com estudos controlados e randomizados, são necessárias para estabelecer o perfil de segurança e eficácia dos canabinoides, pois os estudos disponíveis até o momento apresentam muitas limitações metodológicas.

Conforme comenta Robson (2014)¹³, as pesquisas com canabidiol em humanos ainda estão na “infância”. Além de um pequeno número de relatos de casos com resultados conflitantes, há apenas quatro ensaios clínicos controlados com placebo, envolvendo somente 48 pacientes com epilepsia refratária. Três dos quatro estudos relataram alguma redução nas convulsões no grupo tratado com canabidiol, mas não foi possível qualquer comparação estatística com placebo, haja vista o número limitado de pacientes. O canabidiol parece ter sido bem tolerado: em três dos estudos, não foi relatado efeito adverso, e, no quarto, poucos pacientes experimentaram “leve sonolência”. Enfim, com base nos encorajadores dados pré-clínicos e perfil de segurança em humanos, pode-se considerar que temos um contexto favorável para explorar o potencial do canabidiol em ensaios clínicos adequadamente controlados e randomizados.

Segundo, Devinsky e colaboradores (2014)⁵, ainda estão em fase de planejamento os ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cegos, para se estabelecer a dose inicial tolerável, com foco em pessoas com epilepsia intratável, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut. Tais estudos precisam ter bom desenho metodológico, para que avaliem de forma apropriada a eficácia e os efeitos adversos do canabidiol (ou de produtos com alto teor de canabidiol e baixo teor de tetraidrocanabinol), para o tratamento de convulsões e epilepsia, em crianças e adultos, por curto e longo prazo¹⁴.

Reações adversas ao extrato da *Cannabis sativa*

Os produtos à base de *Cannabis sativa*, disponíveis em países cujo uso terapêutico é legalizado, utilizam extratos das plantas inteiras, os quais incluem substâncias com atividades psicoativas. Em particular, o tratamento da epilepsia com apresentações não purificadas (i.e. com alto teor de substâncias psicoativas) pode apresentar riscos para os pacientes. O tetraidrocanabinol destaca-se como substância prejudicial para o desenvolvimento cognitivo, podendo, inclusive, gerar convulsão⁴.

O benefício terapêutico de extrato da planta inteira não é superior aos tratamentos convencionais, principalmente, em razão dos efeitos adversos psicoativos como euforia, disforia, ansiedade, agravamento de estados psicóticos, distorção das noções de tempo e espaço, sedação, fragmentação de pensamentos, confusão mental, perda de memória, alteração das funções motoras, aumento do apetite e efeitos cardiovasculares⁴.

Registro de medicamentos novos e uso do canabidiol no Brasil

De acordo com o artigo 12 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976¹⁵, nenhum medicamento, droga ou insumo farmacêutico, inclusive importado, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde, atualmente representado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dessa forma, o órgão responsável pela licença de comercialização dos medicamentos é a Anvisa, autarquia criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. De acordo com o artigo 6º da lei que a criou, a Anvisa tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de



Conselho Federal de Farmácia

produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras¹⁶.

Todavia, conforme recente nota divulgada pela Anvisa, a importação de medicamentos sujeitos a controle especial sem registro no país, por pessoa física, é possível por meio de pedido excepcional de importação para uso pessoal. Havendo esse pedido formal, acompanhado de prescrição médica, laudo médico e do termo de responsabilidade, a Anvisa analisará a possibilidade de autorizar a aquisição. O pedido de excepcionalidade é necessário porque medicamentos sem registro no país não contam com dados de eficácia e segurança registrados na Anvisa. Neste caso, cabe ao médico a responsabilidade pela indicação do produto, especialmente na definição da dose e formas de uso¹⁷.

Ressalta-se, porém, que a medida tomada pela Anvisa em relação à importação do canabidiol não é definitiva e não pode substituir o processo de registro de um medicamento. A avaliação de um dossiê de registro de medicamento novo é dividida em três partes: análise farmacotécnica, análise de eficácia, e análise de segurança. A análise farmacotécnica inclui a verificação de todas as etapas da fabricação do medicamento, desde aquisição dos materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados. As avaliações de eficácia e segurança são feitas por meio da análise de estudos pré-clínicos (ou não-clínicos) e clínicos, estes subdivididos em fases I, II, III e, eventualmente, IV, nos casos de medicamentos já registrados em outros países para os quais já estejam disponíveis dados de farmacovigilância pós-registro¹⁸.

Considerações finais

A atribuição de propriedade terapêutica ao canabidiol o caracteriza como medicamento. Por isso, para que seja concedida uma licença de comercialização no Brasil, o fabricante deverá submeter o produto a um processo de avaliação da Anvisa, o que inclui a apresentação de um dossiê contendo estudos de farmacotécnica, eficácia e segurança do medicamento. Esta exigência tem como objetivo subsidiar a Anvisa de dados que permitam avaliar, de forma responsável, as possíveis implicações da liberação do medicamento e, dessa forma, proteger os usuários.

Considerando as evidências contemporâneas sobre os efeitos do canabidiol em pacientes com epilepsia, conclui-se que o uso do mesmo ainda é feito de forma empírica e sem suficiente respaldo científico de segurança e eficácia. Dessa forma, concordando com a conclusão de parecer técnico elaborado pelo Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES)⁴, opino que seu uso como antiepiléptico se justifica apenas em um ambiente de pesquisa clínica, controlado, mediante prévia aprovação pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), portanto, em caráter experimental. A experimentação com acompanhamento multiprofissional em ambiente clínico propicia o manejo apropriado de possíveis efeitos adversos e o estabelecimento de evidências clínica e científica mais contundentes⁴.

Além disso, considero importante que seja verificado se os pacientes tratados com o canabidiol no Brasil estão inseridos em um ensaio clínico controlado patrocinado pelo fabricante do medicamento, com vistas ao futuro registro do medicamento junto à Anvisa e a



Conselho Federal de Farmácia

outros órgãos reguladores de outros países. Neste caso, além da necessidade de submissão do protocolo de estudo ao CONEP e à Anvisa, o fabricante deve arcar com todos os custos envolvidos na assistência aos pacientes.

Quanto à *“elaboração de manifestação sobre os resultados obtidos até o momento nos casos pontuais de uso de medicamento através de decisões judiciais”*, recomendo manifestação da Assessoria Jurídica do Conselho Federal de Farmácia.

S.M.J., este é o parecer.

Referências bibliográficas

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
3. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014 Jun; 55(6): 787-90.
4. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Eficácia e segurança de medicamentos a base de Cannabis sativa para o tratamento da epilepsia na Síndrome de Rett. Parecer Técnico-Científico Nº 07/2014. Belo Horizonte: CCATES/Faculdade de Farmácia da UFMG, agosto 2014.
5. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014 Jun; 55(6): 791-802.
6. Real Scientific Hemp Oil™ (RSHO™) [Internet]. [acesso em 22 Out 2014]. Disponível em: <http://realscientifichempoil.com/>.
7. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jun; 55(6): 783-6.
8. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980; 21(3): 175-85.
9. Bohling K, Herman RA. Scientific Evidence Concerning Medical Marijuana Use. *World of Drug Information* 2009; 20 (4): 1-10.
10. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec; 29(3): 574-7.
11. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD009270. DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub6.
12. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronsrein J, Youssof S, Gronserh G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82:1556-1563.
13. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test. Analysis*. 2014; 6: 24-30.
14. Szaflarski JP, Martina Bebin E. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - From receptors to clinical response. *Epilepsy Behav*. 2014 Oct 1. pii: S1525-5050(14)00413-2.
15. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 6.360, de 23 de Setembro de 1976. D.O.U. de 27.1.1999. Ementa: Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes



Conselho Federal de Farmácia

e Outros Produtos, e dá outras Providências. [acesso em 22.10.2014]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm.

16. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. D.O.U. de 27.1.1999. Ementa: Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. [acesso em 22.10.2014]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [Internet] Anvisa autorizou 37 pedidos de importação do Canabidiol, 14 de agosto de 2014. [acesso em 08.10.2014]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cUFO>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [Internet] Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil. [acesso em 08.10.2014]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/kf>