

PROTOCOLO CLÍNICO PARA USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DAS SÍNDROMES EPILEPTICAS FÁRMACO-RESISTENTE NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO ESTADO DE SERGIPE



ESCOLA DE SAÚDE
PÚBLICA DO ESTADO
DE SERGIPE



FUNESA
Fundação Estadual de Saúde

SECRETARIA DE
ESTADO DA SAÚDE



SERGIPE
GOVERNO DO ESTADO

GOVERNO DE SERGIPE
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO PARA USO DE CANABIDIOL NO
TRATAMENTO DAS SÍNDROMES EPILEPTICAS
FÁRMACO-RESISTENTE NA REDE PÚBLICA
DE SAÚDE DO ESTADO DE SERGIPE

Ficha Catalográfica

S484

Sergipe. Secretaria de Estado da Saúde.

Protocolo clínico para uso de canabidiol no tratamento das síndromes epiléticas fármaco-resistente na rede pública de saúde do Estado de Sergipe./ Secretaria do Estado da Saúde, Fundação Estadual de Saúde. – Aracaju: Editora da Funesa, 2023.
26 p. : il

1. Protocolo clínico. 2. Canabidiol. 3. Síndromes epiléticas. I. Título. II. Fundação Estadual de Saúde. III. Assunto.

CDU: 616.853

Bibliotecária Laurides Batista Cruz CBR/5 1424.

EXPEDIENTE

GOVERNO DO ESTADO DE SERGIPE

Governador

Fábio Cruz Mitidieri

Vice- Governador

José Macedo Sobral

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE

Secretário de Estado da Saúde

Walter Gomes Pinheiro Júnior

Secretário Executivo

Vinícius Vilela Dias

FUNDAÇÃO ESTADUAL DE SAÚDE/FUNESA

Diretora Geral

Carla Valdete Fontes Cardoso

Diretor Administrativo e Financeiro

Vitor Luis Freire de Souza

Diretor Operacional

Caíque da Silva Costa

Superintendente da Escola de Saúde Pública de Sergipe

Daniele Araujo Travassos

Coordenação de Tecnologias Aplicadas à Educação em Saúde

Eneida Gomes Ferreira

Superintendente de Ações e Serviços em Saúde

Fernanda dos Santos Trindade

Coordenação de Gestão Editorial

Dagna Patricia de Souza Rodrigues Reis

Equipe de Elaboração

Bruno Moura da Conceição

Fabiana Santos de Carvalho

Genny Oliveira Moura Guarabyra

José Alcides de Matos Brito

Juliana Santos de Oliveira

Mayra Sousa Silva Santos

Sérgio Luiz de Oliveira Santos

Tiago de Paiva Cavalcante

Colaboração Técnica

Karine Almeida Reis

Organização

Daniele Araujo Travassos

Eneida Gomes Ferreira

Normalização Bibliográfica

Laurides Batista Cruz

Revisão Editorial

Kenya Idamara Mendonça da Nóbrega

Revisão Ortográfica

Ana Rita de Carvalho Souza

Projeto Gráfico / Diagramação

Diógenes Santos

PREFÁCIO

POLÍTICAS PÚBLICAS E CANNABIS PARA FINS TERAPÊUTICOS

As oportunidades com os derivados da planta cannabis são inegáveis e sem dúvida sua utilização nas síndromes epiléticas fármaco resistentes são onde elas encontram fortes evidências científicas.

Dentro do desenvolvimento desta política pública, apresentamos o Protocolo Estadual de utilização do canabidiol e associações para essa linha de cuidado como recurso valioso na promoção da saúde e bem estar dos usuários do SUS.

Amparado nas melhores evidências científicas e práticas clínicas, nosso Grupo de trabalho da Secretaria do Estado da Saúde (SES), reuniu profissionais de diversas áreas, comprometidos em desenvolver com responsabilidade e rigor técnico científico o primeiro protocolo após a aprovação da lei estadual que institui “Política Estadual de Cannabis spp.” para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com atenção especial na segurança dos pacientes e objetivando fornecer orientações claras e abrangentes para médicos, pacientes e demais profissionais de saúde.

Este protocolo reforça o compromisso de prevenir o uso indevido da cannabis, combater o mercado ilegal e proteger a saúde pública ao mesmo tempo que reconhece o direito dos pacientes a uma alternativa terapêutica segura e eficaz quando bem indicada.

A medida que avançamos na implantação do protocolo é fundamental que continuemos a monitorar e adequar as diretrizes a medida que novas pesquisas se apresentem evidentes, seguras e eficazes.

Com espírito de cuidado e inovação, a expectativa é que esse primeiro Protocolo Estadual de utilização dos derivados da cannabis sejam uma fonte valiosa de orientação e conhecimento, contribuindo assim para a recuperação da dignidade humana e qualidade de vida aos que irão se beneficiar dessa iniciativa pioneira.

DR. WALTER GOMES PINHEIRO JUNIOR
SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE



APRESENTAÇÃO

A epilepsia refratária é uma condição que afeta a qualidade de vida de muitos indivíduos em nosso Estado. Diante da necessidade de oferecer tratamentos alternativos e eficazes, estamos orgulhosos de apresentar o Protocolo Estadual de Uso de Canabidiol no tratamento das Síndromes Epiléticas Fármaco-Resistentes.

Este protocolo é resultado de extensas pesquisas que contou com a colaboração de especialistas médicos, pacientes e suas famílias. Ele estabelece diretrizes para o uso seguro e terapêutico da cannabis em casos de epilepsia refratária aos tratamentos medicamentosos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a promover a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o sofrimento associado a tal condição.

Nossa iniciativa visa garantir o acesso responsável à cannabis medicinal, proporcionando alternativa de alívio a pacientes que não encontraram sucesso em tratamentos convencionais. Tal protocolo abrange a prescrição, dosagem, monitoramento e segurança, assegurando que o uso da cannabis seja uma opção segura e regulamentada para aqueles que mais necessitam.

Acreditamos que esta abordagem inovadora e compassiva será um marco no tratamento da epilepsia refratária em nosso estado, oferecendo esperança e melhor qualidade de vida para todos os afetados por esta condição. Juntos, podemos fazer a diferença e proporcionar um futuro mais brilhante para aqueles que enfrentam desafios diários devido à epilepsia refratária.



1 - INTRODUÇÃO

A epilepsia pode ser definida como um distúrbio do cérebro caracterizado por uma predisposição duradoura a ataques epiléticos (Fisher *et al.*, 2014).

De acordo com os critérios da Liga Internacional de Epilepsia, esta é definida como a presença de, pelo menos, duas crises convulsivas não provocadas que ocorrem em menos de 24 horas ou uma crise não provocada com possibilidade de, pelo menos, 60% em 10 anos. Neste tocante, a taxa de incidência é de 7/100.000 habitantes globalmente, prevalente em até 53,3/10.000 crianças e com um custo anual de internamentos que, em 2014, ultrapassava R\$ 24 milhões de reais (Lima *et al.*, 2020).

É uma condição heterogênea caracterizada por múltiplos tipos e síndromes de crises possíveis, diversas etiologias e prognósticos variáveis. Em função disso, compreender a classificação desta comorbidade é importante para a compreensão dos tipos de crise que o paciente pode desenvolver, os seus fatores desencadeadores, bem como possibilitar a orientação da escolha do tratamento farmacológico ideal e os prognósticos clínico-cirúrgicos (Scheffer *et al.*, 2017).

Destas síndromes epiléticas, 36% com menos de três anos de idade resultarão em crises convulsivas resistentes a drogas e 49% com atraso global do desenvolvimento (Symonds *et al.*, 2021). A epilepsia resistente a drogas ocorre quando há falha de tratamento se dois anti-convulsivantes, apropriadamente escolhidos, tolerados, e usados em esquemas posológicos progressivos (em monoterapia ou em combinação) não alcançarem liberdade de crises por 12 meses consecutivos, ou três vezes o intervalo intercrise antes do início do tratamento. Ressalta-se, além disso, que 80% ocorrem até os 14 anos de idade, 60% induzidas geneticamente (Kwan *et al.*, 2010).

Este protocolo clínico visa estabelecer critérios para utilização de Canabidiol no âmbito do Sistema Único de Saúde no Estado de Sergipe, no Tratamento das Síndromes Epiléticas Fármaco-Resistentes mais prevalentes em nossa realidade demográfica, baseados em estudos e experiências dos principais serviços e periódicos em epilepsia do mundo.



2 - AMPARO LEGAL

As diretrizes deste protocolo foram norteadas por legislações vigentes que implementam e regulamentam os cuidados aos pacientes acometidos por Epilepsia Refratária visando respaldar as diretrizes terapêuticas relativas ao uso da “Cannabis Medicinal”.

- Portaria Conjunta N° 17, do Ministério da Saúde, de 21 de junho de 2018, em que aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, que a conceitua de forma geral, denota os critérios diagnósticos e os seus respectivos mecanismos de inclusão e exclusão para a classificação de tal patologia, descreve tratamentos, indica os mecanismos de regulação, controle e avaliação. Ademais, tal protocolo é classificado como de caráter nacional e explicita a importância da utilização dessa diretriz pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, visando a regulação do acesso assistencial, autorização e registro de ressarcimento dos procedimentos correspondentes. Outrossim, este denota a notificação obrigatória do paciente ou responsável legal acerca dos potenciais riscos e efeitos colaterais decorrentes do uso de tal terapêutica, além de responsabilizar os gestores de todas as esferas da rede assistencial de saúde a estruturarem e estabelecerem fluxos para atendimentos dos indivíduos com essa demanda.

- Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 327, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 9 de dezembro de 2019, que dispõe acerca dos procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, a prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais. Além disso, explicita os requisitos para a submissão de tal autorização, evidencia os critérios relativos ao controle de qualidade, denota as diretrizes relativas às informações de rotulagem, rastreabilidade do produto de origem e demais informações acerca do transporte. Por fim, clarifica os métodos relativos ao controle dessa substância, tais como: os critérios relativos à prescrição do produto “cannabis”, de maneira pormenorizada e o estabelecimento de regras mais detalhadas referentes à sua dispensação.

- Lei Estadual N°. 9.178, de 10 de abril de 2023, alterada pela Lei Estadual N° 9.326, de 10 de julho de 2023, que institui a “Política Estadual de Cannabis spp.” para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com foco no amparo a pacientes e associações congêneres em Sergipe. Ademais, tal dispositivo legal visa o incentivo à pesquisa de caráter multidisciplinar e à capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde. Também, intenciona garantir o direito humano à saúde mediante o acesso universal a tratamentos eficazes de doenças e às condições médicas com o uso da *Cannabis spp.*

3 - CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) INCLUÍDAS NO PRESENTE PROTOCOLO

- G40.5 Síndromes epilépticas especiais
- G40.8 Outras epilepsias
- G40.9 Epilepsia não especificada

4 - DIAGNÓSTICO

4.1 Clínico

O diagnóstico de uma crise epiléptica pode ser feito clinicamente por meio da obtenção de uma história detalhada e de um exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica, que podem ser auxiliadas por um diário de crise do paciente.

Nesse sentido, quando as convulsões de um paciente parecem não responder à terapia com medicamento anticonvulsivante, o médico deve reconsiderar a classificação das convulsões e a adequação dos regimes de medicamento anticonvulsivante empregados, o diagnóstico diferencial correto com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncope e crises não epiléticas psicogênicas, bem como manifestações neurológicas focais súbitas, tais como isquemia cerebral aguda e enxaqueca.

4.2 Complementar

Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é o eletroencefalograma (EEG), cujo papel é auxiliar o médico a estabelecer um diagnóstico acurado confirmatório da natureza focal ou generalizada de focos epileptogênicos, localização e espraio pelo tecido cerebral. Este é obtido em protocolos diversos que simulam situações como sono, hiperventilação, vigília, fotoestimulação e tempos de obtenção de 40 minutos até 07 dias, em que se associa com a realização de exames de imagem, como tomografia axial computadorizada (TAC) de crânio, Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio, de modo que constituem o principal armamentário no diagnóstico preciso das síndromes epiléticas.

No subgrupo das epilepsias resistentes a drogas, juntam-se avaliação neuropsicológica e os estudos da presença de metabólitos por Tomografia de emissão de positrons (PET tomografia) na avaliação das consequências neurológicas clínicas e detecção da zona epileptogênica, respectivamente.

5 - CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES SOBRE CANABIDIOL PARA EPILEPSIAS REFRATÁRIAS ESPECÍFICAS

Pacientes com encefalopatias epiléticas e de desenvolvimento (DEEs) frequentemente apresentam convulsões resistentes ao tratamento. DEEs são epilepsias graves de início precoce, caracterizadas por convulsões refratárias, atraso ou regressão no desenvolvimento e outras comorbidades, comumente associadas à atividade epilética contínua e mau prognóstico. Nessa perspectiva, exemplos de DEEs incluem síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, complexo esclerose tuberosa. Pacientes com DEEs frequentemente sofrem de múltiplos tipos de crises, necessitando de estratégias de polifarmácia, que, embora possam fornecer algum grau de controle das crises, os pacientes também apresentam efeitos colaterais aumentados, incluindo sedação, sonolência e impactos comportamentais e cognitivos. É importante ressaltar, ainda, que os pacientes com DEEs apresentam uma alta carga de convulsões tônico-clônicas generalizadas associadas a um risco aumentado de morte súbita inesperada na epilepsia. O desenvolvimento de opções terapêuticas novas e eficazes para o tratamento de formas refratárias de epilepsia continua a ser uma necessidade não atendida (Reddy, 2022).

Os dois principais fitocanabinóides de uso em *cannabis* são o Canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahidrocanabidiol (THC), com os efeitos deste primeiro mais atrativos por suas propriedades não psicoativas (Izzo *et al.*, 2009) no tratamento da epilepsia, dor, depressão, ansiedade e psicoses (Yau *et al.*, 2023).

A aprovação pelo FDA, em junho de 2018, da solução oral isolada de CBD (Epidiolex) para o tratamento das epilepsias resistentes a drogas em pacientes com síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e, em julho de 2020, do Complexo Esclerose Tuberosa refletem este interesse (Arnold; Nation; McGregor, 2020).

As concentrações aceitáveis de THC presentes em óleos ricos em CBD para comercialização respeitam legislações específicas de cada país e não serão discutidas neste protocolo. Em epilepsia, no entanto, os efeitos positivos alcançados descritos em robusta evidência científica são em formulações derivadas da planta (não sintéticos) com CBD altamente purificados (> 98% CBD), sem a presença de THC detectável (< 0,15%), extraídos da *Cannabis sativa* L., não solúvel em água e solúvel em solventes orgânicos (Epidiolex: prescribing information, 2021; Epidiolex: summary of product characteristics, 2021). Para este protocolo, consideraremos o percentual máximo de THC de 0,2%, conforme RDC 327 da ANVISA (Brasil, 2019).

Apesar da aprovação pelo FDA de 03 drogas sintéticas cannabis relacionadas, análogos sintéticos do Δ^9 -THC, Cesamet (nabilona), Marinol (Dronabinol) e Syndors (Dronabinol), seus usos foram aprovados para náuseas/vômitos em pacientes oncológicos, dor neuropática e espasticidade na esclerose múltipla, dor oncológica, distúrbio da fome em oncologia e tratamento de desordens pelo uso de Cannabis (Fernández-Ruiz *et al.*, 2020; Manera; Bertini, 2021; Sholler, *et al.*, 2020).

As vias de administração do CBD incluem intravenosa, oral, sublingual, bucal, pulmonar, intranasal, transdérmica e exploram as possibilidades farmacocinéticas de entrega sistêmica da droga no tratamento das desordens cerebrais, a saber: baixa solubilidade aquosa (12,6mg/l), baixa biodisponibilidade (4-20%) pelo extenso metabolismo de primeira passagem, que exigem doses maiores para concentrações terapêuticas e causam mais efeitos colaterais e interações medicamentosas, não havendo ainda a melhor via de administração. A via oral, apesar de mais conveniente por ser não invasiva na administração, apresenta a pior biodisponibilidade (6-19%) quando comparada com outras vias em decorrência da absorção irregular e extenso metabolismo hepático (Millar *et al.*, 2020), podendo ser incrementada pela coadministração do CBD com alimentos ricos em gorduras (Taylor, 2018).

As três síndromes epiléticas mais estudadas, e com resultados mais promissores em comprovada literatura científica de alto impacto com uso do Canabidiol em sua forma altamente purificada, são a síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut e Complexo da esclerose tuberosa. Ademais, 60% das epilepsias resistentes a drogas são de origem genética e, destas, a síndrome de Lennox Gastaut é a mais frequente; já na síndrome de Dravet, grande parte dos anticonvulsivantes de uso habitual agrava a síndrome; e no complexo da esclerose tuberosa a degradação neurológica acontece muito precocemente – aspectos que ancoram a necessidade de um protocolo para uso do CBD com maior segurança, aplicabilidade e efetividade terapêutica.

5.1 - SÍNDROME DE DRAVET

A Síndrome de Dravet (SD) é uma doença genética rara, progressiva e incapacitante, também conhecida como epilepsia mioclônica grave da infância, presente no primeiro ano de vida, tipicamente em uma criança previamente hígida, com crises prolongadas, febris ou afebris, clônicas focais (usualmente hemiclônicas) ou clônicas generalizadas. Podem haver, ainda, crises mioclônicas e ausências atípicas, evoluindo posteriormente a partir dos 02 anos com atraso cognitivo, comportamental e da marcha, crises convulsivas clônicas focais recorrentes (convulsões hemiclônicas afetando um dos hemisférios) ou convulsões generalizadas, frequentemente prolongadas e disparadas por febre, temperaturas ambientais mais altas, ou vacinação. Quanto à presença de espasmos infantis, a Ressonância magnética evidencia lesão focal causal que exclui o diagnóstico (Zuberi *et al.*, 2022). A maior parte dos casos dessa síndrome genética está relacionada a mutações no gene SCN1A, que impedem a produção da proteína responsável pela construção dos canais de sódio nos neurônios e o correto funcionamento cerebral. Uma variante patogênica no gene SCN1A está presente em 80-85% dos casos, maioria de novo. Outros genes implicados mais raramente incluem variantes dominantes patogênicas nos genes GABRG2, GABRA1 e STXBP1 e recessivos com variantes SCN1B (Catterall; Kalume; Oakley, 2010).

O diagnóstico precoce é fundamental pelo caráter progressivo e pelo comprometimento neurocognitivo sequelar. Contudo, pode revelar-se difícil, porque em muitos portadores da síndrome não são observados todos os sinais. O eletroencefalograma (EEG) pode ser normal ou lentificado nas crianças até 02 anos de idade. Descargas interictais são frequentemente focais, multifocais e generalizadas, que surgem após os 02 anos de idade, com um fundo lentificado (Zuberi *et al.*, 2022; Catterall; Kalume; Oakley, 2010).

Aspecto adicional da necessidade de um diagnóstico preciso está no evite do uso de bloqueadores de canais de sódio, medicamentos que costumam ser usados para o tratamento de epilepsias, e que nos pacientes com síndrome de Dravet estão associados com o agravamento das crises convulsivas, representados principalmente pelas seguintes drogas: carbamazepina, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiagabina e vigabatrina (Catterall; Kalume; Oakley, 2010; Li; Schneider; Scheffer, 2021; Selvarajah *et al.*, 2021). Dois trials clínicos administraram CBD oral (10 ou 20mg/kg/dia) em conjunto com um ou mais tratamentos anticonvulsivantes standard (Clobazam, Valproato, Lamotrigina, e/ou Levetiracetam) por 14 semanas com redução da frequência das crises convulsivas e *drop attacks* em 37-42% contra 17,2% no grupo placebo, melhora global em mais de 50% (Devinsky *et al.*, 2017, 2018).

Apesar de não randomizados, 02 estudos *open-label* prospectivos de longo prazo, o uso de 20-30 mg/kg/dia do CBD oral reduziu a frequência das crises convulsivas em 45-84% dos pacientes através das 156 semanas do tratamento, além de mudanças positivas globais em mais de 83% dos casos (Patel *et al.*, 2021; Scheffer *et al.*, 2021).

5.2 - SÍNDROME DE LENNOX GASTAUT

A síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) é uma encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento severa e representa 1-2% de todas as pessoas com epilepsia. Em crianças, geralmente, desenvolve-se a partir de uma síndrome epiléptica severa infantil, 3-5% de todas as epilepsias da infância e com 20% destes a partir da síndrome de West. Normalmente, é iniciada entre 18 meses e 08 anos de idade, com um pico entre 3-5 anos, ligeiramente mais comum no sexo masculino, que persiste na adolescência até a idade adulta (Specchio *et al.*, 2022). As crises convulsivas tônicas (contração sustentada na musculatura axial e membros, de 03 segundos a 02 minutos) são obrigatórias para o diagnóstico e mais proeminentes no sono. Se ocorrem com o paciente de pé, podem forçadamente levar à perda do controle do tronco, causando a queda (*drop attack*). Em adição, um segundo tipo de convulsão é mandatório para o diagnóstico e pode incluir ausências atípicas, convulsões atônicas, crises mioclônicas, focais disperceptivas ou não, status epiléptico não convulsivo. Já em relação à alteração mais comum no EEG, o padrão é o de complexo espícula-onda lenta (1 a 2 Hz) (Dalic *et al.*, 2022).

Apesar da inexistência de um padrão estrutural que a caracterize nos exames de imagem de Ressonância Magnética de crânio, dois padrões no EEG são mandatórios:

- Espículas e ondas lentas generalizadas (espículas < 70ms) ou ondas estreitas (70-200 ms) seguidas de ondas de alta voltagem negativas (350-400 ms), bilateralmente sincrônicas, predomínio anterior em frequência $\leq 2,5$ Hz;
- Atividade generalizada paroxística rápida de “rajadas” difusas ou bilaterais rápidas (10Hz ou mais) durante o sono.

Presença de espasmos convulsivos, idade de início antes de 01 ano ou > 12 anos de idade devem excluir o diagnóstico (Specchio *et al.*, 2022).

5.3 - EPILEPSIA NO COMPLEXO ESCLEROSE TUBEROSA (CET)

O complexo de esclerose tuberosa (CET) é uma doença neurocutânea hereditária (autossômica dominante), multissistêmica, que possui características pleomórficas envolvendo muitos sistemas orgânicos, incluindo múltiplos hamartomas benignos do cérebro, olhos, coração, pulmão, fígado, rim e pele. Além disso, no cérebro, possui manifestações congênitas (*tubers* corticais, nódulos subependimários, linhas de migração radial na substância branca) e tumorais (astrocitomas subependimários de células gigantes) (Crino; Nathanson; Henske, 2006).

É causada por variantes patogênicas nos genes *TSC1* ou *TSC2*, que resulta na superativação da via mTOR e na formação de tumores benignos em múltiplos órgãos. Em função disso, estima-se que até 90% dos casos são resultantes da mutação de genes supressores *TSC1* (hamartina) e *TSC2* (tuberina), que causam uma regulação para cima do alvo mamalian da via da rapamicina (mTOR), responsável pela síntese proteica, crescimento, plasticidades das sinapses, proliferação e migração celulares (Curatolo; Specchio; Atonica, 2022; Hong *et al.*, 2016)

Outrossim, a epilepsia é o sintoma neurológico mais comum nos pacientes com o CET e ocorre em mais de 90% dos casos. Destes, aproximadamente 80 % iniciarão os quadros de crises convulsivas até os três anos de idade, e 70% destes casos serão de epilepsias farmacorresistentes (apesar dos anticonvulsivantes, do inibidor da via MTOR everolimus, procedimentos cirúrgicos, terapia dietética) com a hiperatividade MTOR, displasias corticais, desbalanço neurotransmissor envolvidos diretamente ao forte caráter epileptiforme da síndrome (Curatolo, 2015; Stafstrom; Staedtke; Comi, 2017; Wu *et al.*, 2022)

Ademais, o caráter farmacorresistente se relaciona ainda mais com determinados aspectos, sendo os principais: a presença de autismo, idade de início das crises convulsivas e número de *tubers* corticais. Também, coeficientes de risco podem ser calculados a partir dos seguintes aspectos: presença de autismo aumenta em 3,9 vezes o risco de epilepsia refratária, presença de mais de três *tubers* corticais em 4,5x e, para cada mês de idade abaixo dos dois anos, incrementa-se 1,06x de risco para uma epilepsia farmacorresistente (Gül-Mert *et al.*, 2019).

6 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos, neste Protocolo, pacientes com diagnóstico estabelecido das síndromes epiléticas fármaco-resistentes (Síndrome de Dravet, Lennox Gastaut, Esclerose Tuberosa), segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas.

7 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem:

- a. Pacientes com diagnóstico de epilepsia refratária e que não iniciaram as opções terapêuticas disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para controle das crises convulsivas;
- b. Pacientes com diagnóstico de epilepsia refratária e que não estejam em acompanhamento contínuo com neurologista ou neurocirurgião;
- c. Pacientes que iniciaram uso do tratamento adjuvante com *Cannabis*, mas que houve a piora das crises epiléticas;
- d. Pacientes que iniciaram a terapêutica com o tratamento adjuvante com *Cannabis*, mas que os efeitos adversos foram superiores à resposta terapêutica esperada.

8 - TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E ESQUEMA TERAPÊUTICO

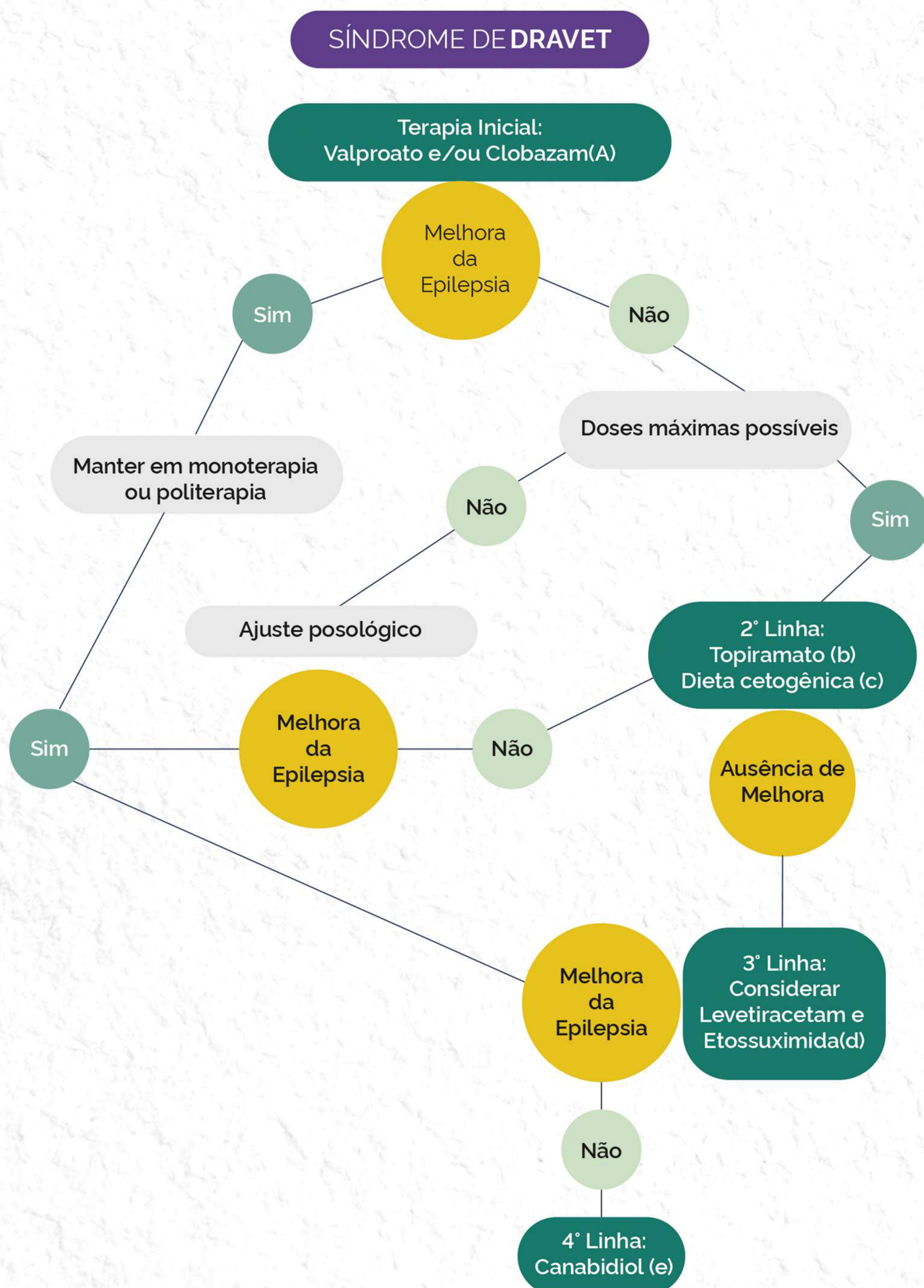
8.1 Síndrome de Dravet

Dentro das alternativas especificamente aprovadas nos últimos anos, todas consideradas terapias *add-on*, o tratamento mais utilizado é com o valproato e clobazam, de modo que a escolha se baseia na recomendação e disponibilidade em diferentes países e possui o esquema terapêutico mais racional e baseado em evidências científicas (Strzelczyk *et al.*, 2022; Schubert-Bast *et al.*, 2019; Wirrell; Nabbout, 2019).

Ensaios clínicos randomizados corroboram para a eficácia do CBD no controle das crises. Dois estudos administraram o CBD oral (10 ou 20 mg/kg/dia) em conjunto com um ou mais tratamentos anticonvulsivantes padrões (clobazam, valproato, lamotrigina e/ou levetiracetam) por 14 semanas, em que foi observado a redução da frequência das crises convulsivas com quedas associadas em 37- 42% contra 17,2% no grupo placebo, com melhora global em mais de 50% (apud Devinsky. *et al.*, 2017, 2018).

Este Protocolo Estadual estabelece as linhas de tratamento para Síndrome de Dravet, conforme fluxograma abaixo:

Fluxograma 1 – Síndrome de Dravet





- a** Atenção aos menores de 2 anos de idade; realizar função hepática semanal e posteriormente anual; risco de distúrbios de coagulação em pacientes candidatos a cirurgia.
- b** Considerar desmame de valproato ou clobazam.
- c** Orientar preferencialmente a adoção da dieta cetogênica, durante o maior tempo possível, no protocolo que melhor adaptar ao paciente (Atkim, Cetogênica 4:1 ou low carb).
- d** Se crises de ausências predominantes.
- e** Utilizar canabidiol na posologia de 2,5 a 25mg/kg/dia.

8.2 - Síndrome de Lennox Gastaut

O tratamento envolve medicamentos anticonvulsivantes e medidas não farmacológicas como a dieta cetogênica, cirurgia ressectiva, neuro estimulação do nervo vago e colostomia (CROSS et al., 2017). Nesse sentido, metodologias de análise de dados, como a abordagem GRADE da Cochrane para quantificar evidências e prognósticos, nos trazem a presença do Canabidiol como mais uma droga no armamento anticonvulsivante desta síndrome.

Diante da relevância estatística do periódico, vale destacar os principais resultados (BRIGO et al., 2021): a) não há *trials* em monoterapia; b) 02 estudos comparam CBD (duas doses) add-on com add-on placebo em crianças, adolescentes e adultos: dados insuficientes para cálculo de taxa proporcional de respostas diferentes em todas as convulsões; c) estudos com clobazam *adds-on*, felbamato *adds-on*, rufinamida *adds-on* e topiramato *adds-on* comparados com *adds-on* placebo não demonstraram benefício algum na cessação das crises e baixa ou inexistente evidência de redução significativa das crises; d) 02 estudos de lamotrigina *adds-on* com placebo *adds-on* mostraram evidência alta de redução de, pelo menos, 50% das crises.

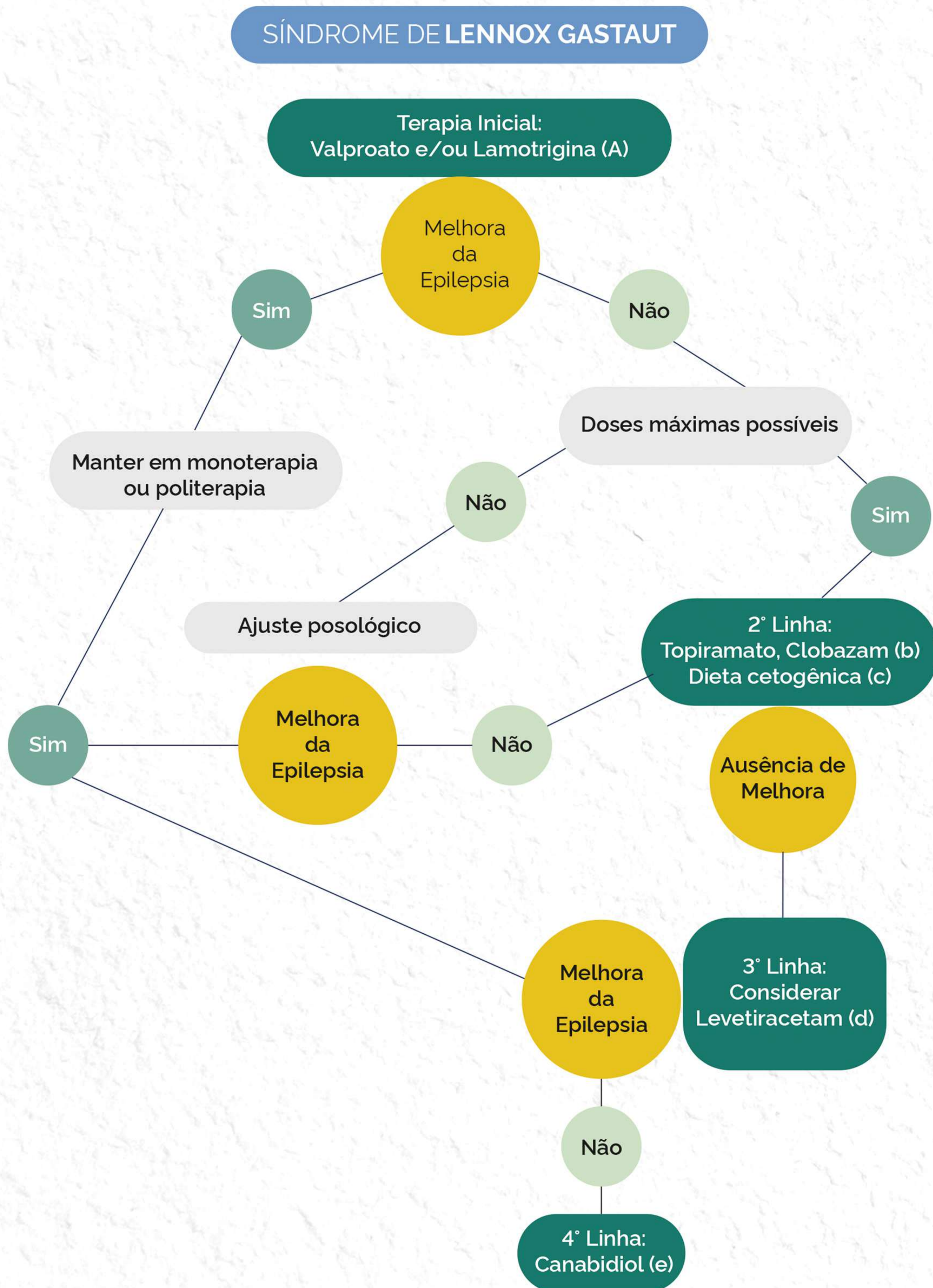
No entanto, quando estudados isoladamente em impacto global na redução das crises, os principais medicamentos recomendados nestes pacientes são a lamotrigina, topiramato e rufinamida, em adição de recomendação com felbamato, clobazam e Canabidiol. A vigabatrina foi a única droga de recomendação exclusivamente negativa para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut, seguida de carbamazepina e gabapentina no grupo dos medicamentos anticonvulsivantes que não devem ser prescritos neste tipo de síndrome epiléptica (Chin et al., 2021; Cross et al., 2017).

O Canabidiol é aprovado para uso em doses de 2,5 – 25mg/kg em maiores de 01 ano de idade, nos Estados Unidos e na Europa, em terapias adjuvantes com o clobazam a partir de 02 anos de idade. Ensaios randomizados descobriram que o tratamento pode reduzir a frequência de crises convulsivas (Scheffer et al., 2021).

Ao avaliar a segurança e eficácia, a longo prazo, do tratamento complementar com CBD em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (SGL), em uma segunda análise provisória da extensão aberta (OLE) de dois ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3, foram apresentados como resultados reduções percentuais medianas na frequência das crises (janelas de 12 semanas ao longo de 72 semanas): 48-70% para crises convulsivas; 48-63% para convulsões totais. Ademais, aproximadamente 88% dos pacientes/cuidadores relataram uma melhora na condição geral no S/CGIC nas semanas 24 e 48 (Patel et al., 2019).

Este Protocolo Estadual estabelece as linhas de tratamento para Síndrome de Lennox Gastaut, conforme fluxograma a seguir:

Fluxograma 2 – Síndrome de Lennox Gastaut





- a** Atenção aos menores de 2 anos de idade; realizar função hepática semanal e posteriormente anual; risco de distúrbios de coagulação em pacientes candidatos a cirurgia.
- b** Considerar desmame de valproato ou topiramato.
- c** Orientar preferencialmente a adoção da dieta cetogênica, durante o maior tempo possível, no protocolo que melhor adaptar ao paciente (Atkim, Cetogênica 4:1 ou low carb).
- d** Se crises de ausências predominantes.
- e** Utilizar canabidiol na posologia de 2,5 a 25mg/kg/dia.

8.3 - Complexo Esclerose Tuberosa

Dos medicamentos considerados convencionais, apenas a vigabatrina se mostrou definitivamente eficaz na epilepsia do CET e, desde 2012, deve ser escolhida como droga de primeira linha nos espasmos infantis ligados à esclerose tuberosa, mesmo com risco potencial de retinopatia e edema intra mielínico nos núcleos da base. Não obstante, o tratamento preventivo (pela presença de atividade epileptiforme pré-convulsiva no EEG antes de qualquer manifestação clínica) neste grupo de pacientes com espasmos infantis resultou em menor risco de epilepsia refratária e degradação neurocognitiva inicial ligados ao CET (Jozwiak *et al.*, 2019; Krueger; Northrup, 2013).

Apesar do número limitado de evidências científicas, lacosamida, levetiracetam, lamotrigina, clobazam e topiramato podem ter algum benefício em torno de 50% nesses pacientes (Uliel-Sibony *et al.*, 2020).

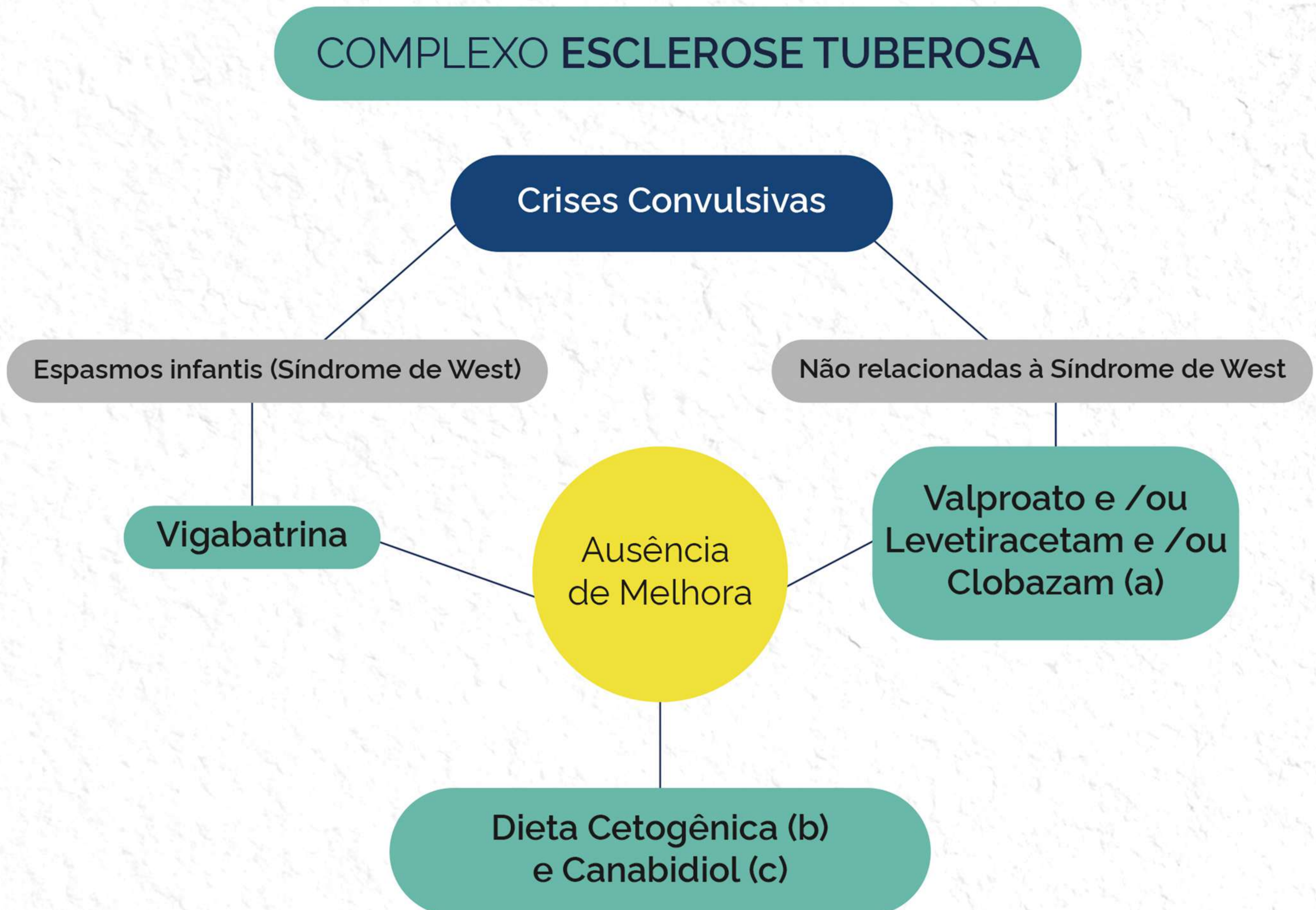
Além disso, o canabidiol altamente purificado e sem níveis significativos de THC pode ser utilizado em pacientes com ≥ 01 ano de idade, nos Estados Unidos e na Europa, associado ao clobazam a partir dos dois anos de idade. Por esse motivo, o efeito adjuvante do CBD na epilepsia CET em dose habitual de 2,5 – 25mg/kg/dia trouxe maior eficácia e menores efeitos colaterais. Os pacientes com CET e epilepsia demonstraram a eficácia do CBD logo no início do tratamento, além da disponibilidade e preço, pois grande parte já havia usado pelo menos 03 anticonvulsivantes (Wu *et al.*, 2022).

Estudos randomizados com uso do canabidiol evidenciaram a diminuição das frequências das crises. No primeiro, o tratamento foi com doses de até 50 mg/kg/dia de CBD por três meses (Hess *et al.*, 2016). O segundo, um estudo randomizado utilizou doses de 25 ou 50 mg/kg/dia de CBD por 16 semanas, que reduziram respectivamente 48,8% na frequência semanal de crises convulsivas e 47-49% na frequência total das crises (Thiele *et al.*, 2021). O terceiro estudo aumentou a quantidade de dias de uso do CBD e demonstrou que doses médias de 27 mg/kg/dia resultaram na redução das crises, neste grupo específico, em 54-68% nas 48 semanas e uma melhora global da condição clínica em 87% dos pacientes (Thiele *et al.*, 2022).

Por conseguinte, o protocolo de introdução medicamentosa adequada pode ser instituído no CET como a seguir: se espasmos infantis em menores de um ano será utilizado vigabatrina, seguido de clobazam e levetiracetam. Já em pacientes maiores de um ano, o canabidiol pode ser utilizado isolado a partir dessa idade e, a partir dos dois anos de vida, associado ao clobazam. Por fim, em crises convulsivas diferentes dos espasmos: levetiracetam, clobazam e valproato pelo amplo espectro, devendo ser a introdução do canabidiol a mais precoce possível a partir de um ano de idade ou dois anos se associado ao clobazam (Wu *et al.*, 2022).

Este Protocolo Estadual estabelece as linhas de tratamento para o Complexo Esclerose Tuberosa, conforme fluxograma a seguir:

Fluxograma 3 - Complexo de Esclerose Tuberosa



Fonte: SES (2023).



- a** Atenção aos menores de 2 anos de idade; realizar função hepática semanal e posteriormente anual; risco de distúrbios de coagulação em pacientes candidatos a cirurgia.
- b** Orientar preferencialmente a adoção da dieta cetogênica, durante o maior tempo possível, no protocolo que melhor adaptar ao paciente (Atkim, Cetogênica 4:1 ou low carb).
- c** Utilizar canabidiol na posologia de 2,5 a 25mg/kg/dia. Se em menores de 02 anos, não usar juntamente com Clobazam.

9 - PRODUTOS

9.2 CANABIDIOL ISOLADO 50 mg/ml;

9.3 CANABIDIOL ISOLADO 200 mg/ml;

9.4 CANABIDIOL 50 mg/ml (50 mg de canabidiol e não mais que 0,2% de THC);

9.5 CANABIDIOL 200 mg/ml (200 mg de canabidiol e não mais que 0,2% de THC).

10 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os efeitos esperados são: melhor controle das crises epiléticas, diminuição da frequência e intensidade das crises, a não evolução para encefalopatia epilética e melhoria do padrão eletroencefalográfico da encefalopatia epilética.

11 - DIETA CETOGÊNICA

A dieta cetogênica é uma dieta rica em gordura, proteína adequada (1 grama/kg) e deficiente em carboidratos que acarreta alterações metabólicas associadas ao estado de fome. Alterações nas cetonas plasmáticas, insulina, glicose, glucagon e ácidos graxos livres podem ocorrer poucas horas após o início da dieta. Ainda não estão elucidadas quais alterações metabólicas são responsáveis pela diminuição das crises, com probabilidade de serem mecanismos multifatoriais (Bough; Rho, 2007).

Ademais, várias teorias sobre o mecanismo de ação da cetose crônica foram propostas, incluindo a modificação do ciclo do ácido tricarboxílico para aumentar a síntese do ácido γ -aminobutírico no cérebro, limitar a geração de espécies reativas de oxigênio e aumentar a produção de energia no tecido cerebral (Bough; Rho, 2007). Em função disso, como resultado, ocorre hiperpolarização dos neurônios, estabilizando a função sináptica e aumentando a resistência a convulsões em todo o cérebro (Rogovik; Goldman, 2010).

Além disso, a dieta cetogênica pode ser considerada uma opção para crianças com escolha para convulsões associadas à síndrome de deficiência da proteína transportadora de epilepsia intratável que faz uso de múltiplas drogas antiepiléticas. É um tratamento de glicose e deficiência do complexo piruvato desidrogenase (Rogovik; Goldman, 2010).

12 - MONITORAMENTO

O período de reavaliação para a eficácia e segurança do tratamento será a cada 3 a 6 meses (a critério médico) e ocorrerá no Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas. A resposta a esse tratamento deve ser avaliada com base na redução do número de crises (diário de crises), assim como na tolerabilidade ao(s) medicamento(s), levando em consideração os efeitos adversos, especialmente os cognitivos e comportamentais. Sugere-se a elaboração de um diário de crises contendo doses do fármaco em uso, descrição das crises e efeitos adversos.

Os exames para realização na vigência do tratamento estão a seguir:

12.2 Exames laboratoriais: hemograma, contagem de plaquetas, avaliação das provas de função hepática (aminotransferases/transaminases – ALT/TGP e AST/TGO), eletrólitos (sódio, potássio), perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos), vitamina D e função tireoidiana (TSH, T4 livre), com controle de eventuais alterações desses testes (antes de iniciar e a critério médico);

12.3 Eletroencefalograma ou vídeo – eletroencefalograma (antes de iniciar o tratamento e depois a cada 12 meses);

12.4 Ultrassonografia de abdome (antes de iniciar o tratamento e depois anualmente);

12.5 Eletrocardiograma (antes de iniciar o tratamento e depois anualmente);

12.6 Monitoramento no prontuário da presença dos principais efeitos adversos dos canabinoides de uso clínico.

Alterações que necessitam de reavaliação antes do período preconizado, a saber:

12.7 Neurológico: alteração da memória de curto prazo; redução da capacidade de manter a concentração, sonolência, visão turva, ataxia, tontura;

12.8 Psicológicos: alterações de comportamento e de humor; ideação suicida, alucinações, paranoia, depressão, euforia, disforia, psicose, ansiedade e dependência;

12.9 Cardiovasculares: isquemia grave, insuficiência cardíaca e arritmias. Palpitação, taquicardia, síncope, vasodilatação com diminuição da pressão arterial (exteriormente se manifesta por olhos vermelhos) e hipotensão postural;

12.10 Gastrointestinais: alterações do apetite, náuseas, dor abdominal e insuficiência hepática;

12.11 Outros: fraqueza, fadiga, sintomas vasovagais. Risco de psicose, particularmente em indivíduos com histórico familiar ou pessoal de doenças psiquiátricas. Risco de dependência e insuficiência renal.

13 - REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A regulação do acesso a este protocolo ocorrerá por meio do Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas dos medicamentos/produtos de saúde dispensados e sua adequação.

14 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

O paciente ou seu representante legal devem ser informados sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, embasado nas informações contidas no TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (Apêndice A).

REFERÊNCIAS

- ARNOLD JC, NATION T, MCGREGOR IS. United States Food & Drug Administration. FDA approves new indication for drug containing an active ingredient derived from cannabis to treat seizures in rare genetic disease. 2020. **Prescribing medicinal cannabis**. *Aust Prescr*. 2020;43(5):152–9.
- BOUGH, K. J, RHO, J. M. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48(1):43–58.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 327, de 9 de dezembro de 2019**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ed. 239, p. 194, 11 dez. 2019.
- BRASIL. Portaria Conjunta N° 17, de 21 de junho De 2018, Ministério da Saúde, 2018.
- BRIGO, F.; JONES, K.; ELTZE, C.; MATRICARDI, S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 7;4(4).
- CATTERALL, W. A.; KALUME, F.; OAKLEY, J. C. NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol*. 2010;588(Pt 11):1849–59).
- CHIN, R. F.; MINGORANCE, A.; RUBAN-FELL, B.; NEWELL, I.; EVANS, J.; VYAS, K.; NORTVEDT, C., AMIN, S. Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder. *Front Neurol*. 2021 Oct 25;12: 734612.
- CRINO, P. B.; NATHANSON, K. L.; HENSKE, E. P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355:1345.
- CROSS, J. H.; AUVIN, S.; FALIP, M.; STRIANO, P.; ARZIMANOGLU, A. Expert opinion on the management of Lennox- Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol*. 2017; 8:505.
- CURATOLO, P.; SPECCHIO, N.; ARONICA, E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol* 2022; 21:843.
- CURATOLO, P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol* 52:281–289, 2015.
- DALIC, L. J. et al. DBS of Thalamic Centromedian Nucleus for Lennox-Gastaut Syndrome (ESTEL Trial). *Annals of neurology*. v.92, ed. 2, p.347-347, 2022.
- DEVINSKY, O. et al (DEVINSKY, O.; Cross, J. H.; Laux, L.; Marsh, E.; Miller, I., Nabbout, R.; Scheffer, I. E.; Thiele EA, Wright S, Cannabidiol in Dravet Syndrome Study G. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011–2020.
- DEVINSKY, O.; PATEL, A. D.; CROSS, J.H.; VILLANUEVA, V.; WIRRELL, E. C.; PRIVITERA, M.; GREENWOOD, S. M.; ROBERTS, C.; CHECKETTS, D.; VANLANDINGHAM, K. E.; ZUBERI, S. M.; GROUP, G. S. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-1897.

DRAVET, C. The core Dravet syndrome phenotype. **Epilepsia**.2011;52(Suppl. 2):3–9.

Epidiolex: prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210365s005s006s007lbl.pdf. Accessed Jun 2021; Epidyolex: summary of product characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10781#gref>. Accessed Jun 2021.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; GALVE-ROPERH, I.; SAGREDO, O.; GUZMÁN, M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. **Eur. Neuropsychopharmacol.** 2020, 36, 217–234.

UNITED STATES FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves new indication for drug containing an active ingredient derived from cannabis to treat seizures in rare genetic disease, 2020.

FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A. et al.ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia** 2014;55:475.

GÜL-MERT, G.; ALTUNBAŞAK, Ş.; HERGÜNER Ö.; İNCECIK, F.; ÖVETTI, H. C.; ÖZCAN, N.; KUŞÇU, D., ÜNAL, İ. Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis. **Childs Nerv Syst.** 2019 Mar;35(3):463–468).

HESS E. J ET AL (HESS, E. J.; MOODY, K.A.; GEFREY, A. L.; POLLACK, S.F.; SKIRVIN, L. A.; BRUNO, P. L.; PAOLINI, J. L.; THIELE, E. A. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**. 2016;57(10):1617–24

HONG, C.; TU, H. P.; LIN, J. R.; LEE, C. H. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). **Br J Dermatol** 2016; 174:1282.

IZZO AA, BORRELLI F, CAPASSO R, DI MARZO V, MECHOULAM, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends Pharmacol Sci.** 2009;30(10):515–27

JOZWIAK, S.; SLOWINSKA, M.; BORKOWSKA, J.; SADOWSKI, K.; LOJSZCZYK, B.; DOMANSKA-PAKIELA, D.; CHMIELEWSKI, D.; KACZOROWSKA-FRONTCZAK, M.; GLOWACKA, J.; SIJKO, K.; KOTULSKA, K. Preventive antiepileptic treatment in tuberous sclerosis complex: a long-term, prospective trial. **Pediatr Neurol**, 2019, 101:18–25

KRUEER, D.A.; NORTHRUP, H.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G (2013) Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. **Pediatr Neurol** 49:255–265.

KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**. 2010; 51:1069–77.

LI, W.; SCHNEIDER, A. L.; SCHEFER, I. E. Deining Dravet syndrome: an essential pre-requisite for precision medicine trials. **Epilepsia**. 2021;62(9):2205–17.

LIMA, L. J.; FERREIRA FILHO, F. J.; MEDEIROS, M. O.; NUNES, G. O.; FARIAS, M. C. A. D. Epidemiologia da Epilepsia: distribuição brasileira e global. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências - RIEC**, v. 3, p. 1368-1377, 2020.

MANERA, C.; BERTINI, S. Cannabinoid-Based Medicines and Multiple Sclerosis. **Adv. Exp. Med. Biol.** 2021, 1264, 111–129.

MILLAR SA, MAGUIRE RF, YATES AS, O'SULLIVAN SE. Towards better delivery of cannabidiol (CBD). **Pharmaceuticals**. 2020;13(9).

PATEL A, GIL-NAGEL A, CHIN R, MITCHELL W, PERRY MS, WEINSTOCK A, ROBERTS C, WHYTE L, VANLANDINGHAM K. Segurança e eficácia a longo prazo do tratamento complementar com canabidiol (CBD) em pacientes com síndrome de Lennox gastaut em um ensaio de extensão aberto (GWPCARE5). **Neurologia**, 2019, 92(15) adicionado à CENTRAL: 30 de novembro de 2019 Edição 11 de 2019.

PATEL AD, MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA M, CHIN RF, GIL-NAGEL A, GUNNING B, HALFORD JJ, MITCHELL W, SCOTT PERRY M, THIELE EA, WEINSTOCK A, DUNAYEVICH E, CHECKETTS D, DEVINSKY O. Longterm safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial. **Epilepsia**. 2021;62(9):2228–39).

REDDY DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. **Exp Neurol**. 2023 Jan;359:114237. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114237. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36206806.

ROGOVIK, A. L.; GOLDMAN, R. D. Ketogenic diet for treatment of epilepsy. **Can Fam Physician**. 2010 Jun;56(6):540-2.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia** 2017; 58:512.

SCHEFFER IE, HALFORD JJ, MILLER I, NABBOUT R, SANCHEZ-CARPINTERO R, SHILOH-MALAWSKY Y, WONG M, ZOLNOWSKA M, CHECKETTS D, DUNAYEVICH E, DEVINSKY O. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. **Epilepsia**. 2021 Oct;62(10):2505-2517. doi: 10.1111/epi.17036. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406656.

SHOLLER, D.J.; HUESTIS, M.A.; AMENDOLARA, B.; VANDREY, R.; COOPER, Z.D. Therapeutic potential and safety considerations for the clinical use of synthetic cannabinoids. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 2020, 199, 173059

SCHUBERT-BAST, S.; WOLF, M.; WIEMER-KRUEL, A.; VON SPICZAK, S.; TROLLMANN, R.; REIF, P. S. Et al. Seizure management and prescription patterns of anticonvulsants in Dravet syndrome: a multicenter cohort study from Germany and review of literature. **Epilepsy Behav.** 2019; b98(Pt A):88–95.).

SELVARAJAH, A.; ZULIAR-ALI, Q.; MARQUES, P.; RONG, M.; ANDRADE, D.M. A systematic review of adults with Dravet syndrome. **Seizure**. 2021; 87:39–45.

DRAVET, C. The core Dravet syndrome phenotype. **Epilepsia**.2011;52(Suppl. 2):3–9.

Epidiolex: prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210365s005s006s007lbl.pdf. Accessed Jun 2021; Epidyolex: summary of product characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10781#gref>. Accessed Jun 2021.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; GALVE-ROPERH, I.; SAGREDO, O.; GUZMÁN, M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. **Eur. Neuropsychopharmacol.** 2020, 36, 217–234.

UNITED STATES FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA approves new indication for drug containing an active ingredient derived from cannabis to treat seizures in rare genetic disease, 2020.

FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A. et al.ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia** 2014;55:475.

GÜL-MERT, G.; ALTUNBAŞAK, Ş.; HERGÜNER Ö.; İNCECIK, F.; ÖVETTI, H. C.; ÖZCAN, N.; KUŞÇU, D., ÜNAL, İ. Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis. **Childs Nerv Syst.** 2019 Mar;35(3):463–468).

HESS E. J ET AL (HESS, E. J.; MOODY, K.A.; GEFREY, A. L.; POLLACK, S.F.; SKIRVIN, L. A.; BRUNO, P. L.; PAOLINI, J. L.; THIELE, E. A. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**. 2016;57(10):1617–24

HONG, C.; TU, H. P.; LIN, J. R.; LEE, C. H. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). **Br J Dermatol** 2016; 174:1282.

IZZO AA, BORRELLI F, CAPASSO R, DI MARZO V, MECHOULAM, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends Pharmacol Sci.** 2009;30(10):515–27

JOZWIAK, S.; SLOWINSKA, M.; BORKOWSKA, J.; SADOWSKI, K.; LOJSZCZYK, B.; DOMANSKA-PAKIELA, D.; CHMIELEWSKI, D.; KACZOROWSKA-FRONTCZAK, M.; GLOWACKA, J.; SIJKO, K.; KOTULSKA, K. Preventive antiepileptic treatment in tuberous sclerosis complex: a long-term, prospective trial. **Pediatr Neurol**, 2019, 101:18–25

KRUEER, D.A.; NORTHRUP, H.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G (2013) Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. **Pediatr Neurol** 49:255–265.

KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**. 2010; 51:1069–77.

LI, W.; SCHNEIDER, A. L.; SCHEFER, I. E. Deining Dravet syndrome: an essential pre-requisite for precision medicine trials. **Epilepsia**. 2021;62(9):2205–17.

APÊNDICE A - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Prezado(a) Senhor(a),

Os dados abaixo visam orientá-lo(a) com informações importantes sobre o uso do Produto de Cannabis indicado pelo seu médico e os possíveis riscos associados.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu _____, portador(a) da cédula de identidade nº _____, ou meu representante legal, _____, portador(a) da cédula de identidade nº _____, declaro para os devidos fins e efeitos de direito, que tomei conhecimento de que sou portador (a) da enfermidade.

Após a avaliação e investigação diagnóstica pelo médico _____, fui informado sobre as possíveis opções de tratamento dos sintomas em decorrência da minha enfermidade. De acordo com o médico acima de minha escolha, as medidas terapêuticas adequadas foram adotadas anteriormente a esta proposta de tratamento que estou escolhendo, tendo sido prescrito este produto de Cannabis por estarem esgotadas ou por serem ineficazes as opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.

O médico me informou que alguns estudos sugerem que esse produto de Cannabis pode melhorar os sintomas que venho apresentando. Fui igualmente informado de que, a exemplo de quaisquer outros procedimentos médicos, o produto de Cannabis não é isento de riscos ou agravos à minha saúde. Os efeitos indesejáveis mais conhecidos, até o momento, são: **infecções em geral, sonolência, sedação, insônia, aumento ou redução do apetite, perda de peso, distúrbios gastrointestinais, distúrbios respiratórios, irritabilidade, agitação, agressividade, fadiga, astenia, mal-estar, reações de hipersensibilidade na pele e alteração nos níveis de enzimas hepáticas**, no entanto, efeitos em prazo mais longo ainda não foram adequadamente estudados, além disso, o produto de Cannabis pode interagir com os medicamentos que estou utilizando, podendo interferir na eficiência dos mesmos ou aumentar seus possíveis efeitos adversos.

Estou ciente que durante o tratamento podem surgir complicações de diferentes naturezas, como possíveis efeitos adversos ainda não descritos ou reações alérgicas inesperadas. Fui informado que o produto de Cannabis ainda não é registrado como medicamento, mas que segue o padrão de qualidade estabelecido pela Anvisa, e que seu uso está sendo feito em caráter excepcional, devido à ausência de resposta de minha doença a outros medicamentos disponíveis. Também fui informado que o médico responsável poderá responder às minhas dúvidas quando necessário. Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não existe garantia absoluta no resultado deste produto de Cannabis com relação à melhora dos sintomas da minha doença.

Local _____ Data ____/____/____

Assinatura do Paciente ou Responsável Legal

Nome completo do médico



SECRETARIA DE
ESTADO DA SAÚDE



SERGIPE
GOVERNO DO ESTADO