

NOTA TÉCNICA Nº 8630-A/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000047-57.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 11/12/2025
- 1.4. Data da Resposta: 24/02/2026
- 1.5 Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 14/12/2020 – 04 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Embaúba/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID G40.0 – Epilepsia Focal Refratária, associada a alteração no gene SCN1A.

3. Descrição da Tecnologia

- 3.1. Tipo da tecnologia: CANABIDIOL

4. Discussão e Conclusão

1. Existem atualmente produtos à base de canabidiol com registro ativo na ANVISA indicados para Há diferença farmacológica/terapêutica clinicamente relevante entre: a) Canabidiol isolado/purificado (CBD isolate); b) Canabidiol "broad Spectrum" (amplo espectro, com outros canabinoides exceto THC) e c) Canabidiol "full Spectrum" (espectro completo, incluindo traços de THC);

Sim. Canabidiol Prati-Donaduzzi (solução oral 200 mg/mL), registrado em 2020 como o primeiro medicamento à base de cannabis com registro sanitário completo no Brasil. Este é um produto de canabidiol isolado/purificado (CBD isolate).

Existem diferenças farmacológicas/terapêuticas entre formulações, listados abaixo:

CBD isolado/purificado (≥99% CBD): Formulação utilizada em TODOS os ensaios clínicos randomizados de Fase III que levaram à aprovação regulatória (Epidiolex nos EUA, Prati-Donaduzzi no Brasil).

CBD "broad spectrum": Contém CBD + outros canabinoides/terpenos, EXCETO THC. Não há evidência de alta qualidade demonstrando diferença clinicamente relevante versus CBD isolado.

CBD "full spectrum": Contém CBD + todos canabinoides incluindo THC. Meta-análise mostrou que produtos contendo THC NÃO tiveram associação com redução de crises (RR=1,35, IC 95%: 0,46-4,03), enquanto CBD isolado foi eficaz (RR=0,59, IC 95%: 0,36-0,97).

- 2. O alegado "efeito entourage" (sinergia entre CBD e outros componentes da cannabis) possui respaldo em ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas de alta qualidade para epilepsia refratária pediátrica?**

Não, o alegado "efeito entourage" NÃO possui respaldo em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade.

- 3. É tecnicamente plausível que um paciente apresente piora clínica (aumento de crises) com uso de canabidiol isolado/purificado e melhora com canabidiol "broad spectrum"? Existe literatura científica que documente este fenômeno?**

Não há literatura científica de qualidade documentando este fenômeno específico.

- 4. Quais seriam as explicações farmacológicas para eventual piora do quadro com canabidiol registrado (Prati-Donaduzzi) e melhora com produto importado não registrado?**

Não existem explicações farmacológicas robustas baseadas em evidência, assumindo que ambos contenham CBD purificado na mesma concentração e dose.

- 5. Antes de considerar um produto importado sem registro, quais ajustes no tratamento com o produto registrado (Prati-Donaduzzi) deveriam/poderiam ser tentados? (Ex: ajuste de dose, tempo de uso, associações medicamentosas)**

Antes de considerar produto importado, devem ser tentados:

a) Otimização de dose:

Dose inicial: 2,5-5 mg/kg/dia dividido em 2 doses

Titulação: Aumentar semanalmente até 10 mg/kg/dia (dose-alvo para epilepsia focal)

Dose máxima: Até 20-25 mg/kg/dia se tolerado

Para criança de 4 anos (~16 kg): dose-alvo 160 mg/dia, máximo 320-400 mg/dia

b) Tempo adequado:

Mínimo 12-16 semanas na dose-alvo para avaliar eficácia

Benefícios podem ser sustentados ou aumentar com tempo (até 144 semanas)

c) Administração com alimentos:

Sempre com refeição rica em gordura (aumenta biodisponibilidade 4x)

Manter consistência

d) Revisão de medicações concomitantes:

Valproato: Monitorar transaminases; considerar redução se elevação >3x LSN

Clobazam: Pode haver interação sinérgica; considerar redução se sonolência excessiva

e) Monitoramento adequado:

Diário de crises por ≥4 semanas antes e durante tratamento

Transaminases hepáticas (basal, 1, 3, 6 meses)

6. **O tempo de uso e a dosagem do Canabidiol Prati-Donaduzzi foram adequados para avaliar sua eficácia, conforme protocolos clínicos?**

Se tempo de uso foi <14-16 semanas OU dose foi <10 mg/kg/dia, o tratamento NÃO foi adequado para avaliar eficácia.

7. **Considerando o histórico documentado nos autos (fenobarbital, ácido valpróico, oxcarbazepina, levetiracetam), existem OUTROS anticonvulsivantes disponíveis no SUS (RENAME/PCDT de Epilepsia) que ainda não foram adequadamente testados nesta paciente?**

Antes de canabidiol, seria apropriado tentar lamotrigina, topiramato e/ou clobazam, que têm evidência robusta e estão disponíveis no SUS.

8. **Existem ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises de alta qualidade que demonstrem superioridade do canabidiol "broad spectrum" importado sobre o canabidiol isolado/purificado registrado na ANVISA para epilepsia focal refratária em pediatria?**

Não, não existem ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises de alta qualidade demonstrando superioridade.

9. **A literatura médica atual recomenda o uso de produtos de cannabis SEM REGISTRO NA ANVISA quando há produtos similares COM REGISTRO disponíveis?**

A literatura médica atual NÃO recomenda uso de produtos sem registro quando há produtos registrados disponíveis.

10. **As evidências científicas apresentadas pela parte autora (estudos citados na emenda à inicial) referem-se especificamente a produtos "broad spectrum" ou a canabidiol em geral;**

Os estudos científicos de alta qualidade referem-se especificamente a CBD altamente purificado (>99%) e não a broad spectrum.

11. **Quais os riscos específicos associados ao uso de produtos de cannabis importados sem registro na ANVISA em comparação com produtos registrados, considerando: a) Ausência de controle de qualidade pelo órgão regulador brasileiro; b) Variabilidade na composição; c) Presença de contaminantes; d) Interações medicamentosas não documentadas?**

Riscos específicos de produtos não registrados devidamente publicados -

a) Ausência de controle de qualidade pela ANVISA:

Produtos registrados (Prati-Donaduzzi): Controle rigoroso de qualidade pela ANVISA

Produtos não registrados: Sem controle pela ANVISA; dependem de certificações do país de origem

b) Variabilidade na composição:

26% tinham menos CBD que rotulado, 42% tinham mais, apenas 42% dentro de $\pm 10\%$

26% não atendiam definição de tipo declarado (full/broad spectrum)

Consequências: subdosagem (falha terapêutica) ou superdosagem (toxicidade)

c) Presença de contaminantes:

Metais pesados (estudo de 121 produtos):

Chumbo: 42% (4 produtos excederam limite seguro)

Arsênico: 28%

Mercúrio: 37%

Cádmio: 8%

Riscos: Neurotoxicidade, nefrotoxicidade, carcinogenicidade (especialmente em crianças)

Ftalatos (disruptores endócrinos):

Detectados em 13-80% dos produtos

Riscos: Alterações desenvolvimento reprodutivo, neurotoxicidade

Pesticidas:

26 pesticidas encontrados 55 vezes em 30 produtos

22 de 24 (92%) amostras de mercado não regulado testaram positivo para pesticidas

THC não declarado:

Detectado em 21-42% dos produtos rotulados como "CBD puro"

Riscos em crianças: Intoxicação, efeitos psicoativos, prejuízo cognitivo

Fungos:

Risco de aspergilose pulmonar e infecções fúngicas invasivas (especialmente em imunocomprometidos)

Estudo retrospectivo: taxas maiores de infecções fúngicas em pacientes com uso de cannabis (0,08% vs 0,03%; OR=2,6)

Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial:

Produtos comerciais induziram estresse oxidativo, redução GSH/GSSG, peroxidação lipídica, inibição de enzimas antioxidantes (CAT, SOD, GPx, GR) em células neuronais

Atribuído a contaminação com metais pesados

d) Interações medicamentosas não documentadas:

Produtos broad/full spectrum contêm múltiplos canabinoides/terpenos com farmacocinética desconhecida

CBD interage com CYP2C19 e CYP3A4, afetando metabolismo de antiepiléticos

Outros canabinoides podem ter interações adicionais não estudadas

Riscos específicos para população pediátrica:

Quase metade dos casos de exposição a CBD envolveram crianças <14 anos

Depressão do SNC (10,3%), 13% com desfechos "moderados" ou "graves"

Falta de dados sobre efeitos no desenvolvimento neurológico

12. Justifica-se o fornecimento excepcional de produto sem registro?

NÃO se justifica o fornecimento excepcional de produto sem registro

5. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

6. Referências bibliográficas

Portela R, Mota DM, Ferreira PJG, et al. Judicialization of cannabidiol-based products in Brazil: an analysis from 2019 to 2022. Cad Saude Publica. 2023;39(7):e00213322. doi: 10.1590/0102-311XEN213322.

Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. Exp Neurol. 2022;353:114048. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114048.

Reddy DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. Exp Neurol. 2022;353:114036. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114036.

Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-Analysis. Front Neurol. 2018;9:759. doi: 10.3389/fneur.2018.00759.

Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. J Clin Neurophysiol. 2020;37(1):2-8. doi: 10.1097/WNP.0000000000000641.

Elliott J, DeJean D, Clifford T, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. Epilepsia. 2019;60(1):6-19. doi: 10.1111/epi.14608.

Elliott J, DeJean D, Clifford T, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. Seizure. 2020;75:18-22. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.006.

Hsu M, Shah A, Jordan A, Gold MS, Hill KP. Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids. JAMA. 2025;333(4):345-358. doi: 10.1001/jama.2024.23451.

Erridge S, Holvey C, Coomber R, et al. Clinical Outcome Data of Children Treated with Cannabis-Based Medicinal Products for Treatment-Resistant Epilepsy: Analysis from the UK Medical Cannabis Registry. Neuropediatrics. 2023;54(3):178-187. doi: 10.1055/s-0043-1761453.

Devinsky O, Jones NA, Cunningham MO, et al. Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. Physiol Rev. 2024;104(3):1035-1087. doi: 10.1152/physrev.00015.2023.

Franco V, Bialer M, Perucca E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. Neuropharmacology. 2021;191:108564. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108564.

Food and Drug Administration. Epidiolex (cannabidiol) [label]. Silver Spring, MD: FDA; Updated 2025 Jul 31.

Pesántez Ríos G, Perucca E, Striano P, et al. Epilepsy, neuroinflammation and cannabidiol: What do we know thus far? Front Pharmacol. 2025;16:1512344. doi: 10.3389/fphar.2025.1512344.

American Psychiatric Association. Resource Document on Cannabidiol (CBD) and Cannabis-Derived Products. Washington, DC: APA; 2023.

Gardener H, Wallin C, Bowen J. Heavy metal and phthalate contamination and labeling integrity in a large sample of US commercially available cannabidiol (CBD) products. Sci Total Environ. 2022;851(Pt 1):158110. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158110

6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados

a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.