

NOTA TÉCNICA Nº 9359/2025 - NAT-JUS/SP - Elaborada em conformidade com notas técnicas anteriormente emitidas relacionadas à enfermidade e tecnologia solicitadas.

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5001515-45.2024.4.03.6330
1.3. Data da Resposta: 01/12/2025
1.4. Data de nascimento do paciente: 28/03/1955
1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Enfermidade

EPILEPSIA REFRATÁRIA - CID G40.8

3. Descrição da Tecnologia solicitada:

CANABIDIOL

4. Discussão

4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

A epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por crises convulsivas recorrentes secundárias à atividade cerebral anormal excessiva, acompanhadas ou não por perda de consciência, de controle motor ou da função intestinal ou da bexiga, podendo variar desde breves lapsos de atenção ou espasmos musculares até convulsões graves e prolongadas, e levar a consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais expressivas. O risco de morte prematura em pessoas com epilepsia é de até três vezes o da população em geral, e a vida dessas pessoas é frequentemente afetada pelo estigma da doença e pela discriminação.

A epilepsia é considerada resolvida quando há resolução de uma síndrome dependente da idade ou ausência de convulsões nos últimos 10 anos e nenhum medicamento anticonvulsivante nos 15 últimos cinco anos. Em contrapartida, a epilepsia é considerada refratária ou resistente ao tratamento medicamentoso quando as crises convulsivas persistem mesmo com o uso de pelo menos dois medicamentos antiepiléticos em doses terapêuticas adequadas, em monoterapia ou combinados, apresentando um risco aumentado de mortalidade, bem como de outras deficiências, incluindo mau desempenho acadêmico, desemprego e outras restrições de estilo de vida.

Os diferentes tipos de epilepsia refratária variam de acordo com a idade de início, a origem da doença, o aspecto das convulsões, e a resposta ao tratamento. As mais comuns são a epilepsia focal, a epilepsia generalizada, a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox Gastaut, sendo as duas últimas consideradas formas graves da doença e que se manifestam na infância.

O tratamento farmacológico junto com a educação em saúde são as bases para o tratamento integral à pessoa com epilepsia, portanto, dentro do campo de atuação da Atenção Básica, essencial para o acompanhamento de pessoas com doenças crônicas.

O tratamento com as medicações antiepilépticas **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e valproato em monoterapia** e em dose adequada podem controlar as crises epiléticas em 50% dos casos. Um incremento no controle das crises de aproximadamente 20% pode ser obtido com duoterapia usando drogas de primeira geração **ou com associação de drogas de segunda geração - topiramato, lamotrigina, gabapentina, clobazam ou clonazepam**. A chance de controlar as crises após o uso de dois antiepiléticos adequadamente escolhidos, tolerados e utilizados (em mono ou politerapia), é de 10%. Estas pessoas devem ser avaliadas quanto a outras terapias não farmacológicas e cirúrgicas.

Quanto ao tratamento não medicamentoso, há o tratamento cirúrgico e dieta cetogênica. Há evidências de que a estimulação de nervo vago é uma alternativa terapêutica para populações adultas e pediátricas com epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e cirúrgico.

Estima-se que entre 20 e 40% dos pacientes com epilepsia não terão controle completo das crises apenas com terapia com medicamentos anticonvulsivantes. Outros tratamentos com medicamentos anticonvulsivantes, estimulação do nervo vago, estimulação cerebral profunda, estimulação cortical responsiva e dieta cetogênica podem reduzir a frequência das convulsões e melhorar a qualidade de vida, mas são mais propensos a serem opções de tratamento paliativas, em vez de curativas.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para epilepsia, de 21 de junho de 2018, preconiza-se individualizar o tratamento de acordo com as necessidades específicas dos subgrupos de pacientes com epilepsia. Os medicamentos disponíveis atualmente no SUS são: carbamazepina, clobazam, clonazepam, levetiracetam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, precursores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio) e primidona. Na Saúde Suplementar há outras opções medicamentosas, como oxcarbazepina, divalproato, lacosamida, rufinamida, zonisamida, perampanel, pregabalina, nitrazepam, estiripentol, fenfluramina e brivacetam.

Sobre o Canabidiol

A *Cannabis sativa* é uma herbácea da família das Canabíáceas (Cannabaceae) amplamente cultivada em muitas partes do mundo. A planta contém centenas de produtos químicos produzidos pelo seu metabolismo secundário, alguns deles com propriedades promissoras no tratamento de doenças, dentre os quais os mais conhecidos são os canabinoides.

Há mais de 90 tipos de canabinoides, incluindo o THC (tetrahydrocannabinol), o primeiro componente da Cannabis sativa a ser descoberto e estudado, bem conhecido pelos seus efeitos psicoativos, e o Canabidiol (CBD), que hoje é o canabinoide mais estudado para fins terapêuticos. As propriedades do CBC motivaram diversos estudos sobre os seus potenciais efeitos no tratamento de sintomas como dor, ansiedade e náusea, assim como no tratamento de doenças como Epilepsia, Depressão, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla.

O medicamento Mevatyl® (canabidiol) possui aprovação da Anvisa para comercialização com indicação para o tratamento da espasticidade na esclerose múltipla. Contudo, não está disponível no SUS, tampouco na saúde suplementar. Em 2021, o plenário da CONITEC deliberou por unanimidade recomendar a **não incorporação do canabidiol** para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos no SUS. Para a tomada de decisão considerou-se os seguintes pontos:

- a) grande variabilidade de apresentação dos produtos de cannabis;
- b) não comprovação de intercambialidade ou equivalência entre os produtos disponíveis e os que foram utilizados nos estudos clínicos;
- c) incertezas quanto à eficácia e magnitude do efeito dos produtos de cannabis para a indicação proposta;
- d) incertezas quanto à custo-efetividade e impacto orçamentário, com potencial de expansão da utilização para indicações além da população-alvo avaliada;
- e) relato de representante de pacientes com a condição clínica específica, indicando coerência com os eventos adversos identificados na literatura científica; e
- f) contribuições à consulta pública com entendimento ao encontro das argumentações apresentadas na recomendação preliminar.

Em 2023, a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SES/SP) regulamentou o fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol, em associação com outras 24 substâncias canabinoides, incluindo o tetrahydrocannabinol, nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniadas ao SUS, **em caráter de excepcionalidade**.

Em maio de 2024, através da Resolução SS nº 107, foi aprovado o Protocolo Clínico Estadual e Diretrizes Terapêuticas de São Paulo para o **tratamento de epilepsias farmacoresistentes às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa**, utilizando **canabidiol**.

O mecanismo de ação subjacente às propriedades anticonvulsivantes do canabidiol não é bem compreendido, mas não parece envolver os seus efeitos nos receptores canabinóides.

Vários ensaios randomizados demonstraram eficácia **modesta** de uma preparação padronizada de óleo de canabidiol em grupos específicos de pacientes (por exemplo, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut). Excetuando tais patologias, **há pouca**

comprovação científica do seu uso para epilepsia resistente e os dados de alta qualidade são limitados.

Ressalta-se a importância de ensaios clínicos randomizados futuros com tamanho amostral mais expressivo e melhor rigor metodológico que investiguem os efeitos dos análogos da cannabis e seus derivados sintéticos quanto a gravidade das convulsões, qualidade de vida, função cognitiva e saúde mental como alternativa terapêutica para o tratamento de epilepsia refratária.

Conforme os registros de autorização sanitária vigentes na Anvisa, os eventos adversos mais frequentemente observados durante o tratamento com produtos derivados da cannabis são: o aumento ou diminuição do apetite, alterações de humor, desorientação, dissociação, amnésia, distúrbio de atenção, fadiga, sonolência, diarreia e vômito. As contraindicações envolvem hipersensibilidade aos análogos da cannabis e seus derivados sintéticos, histórico familiar de esquizofrenia, transtorno de personalidade ou outros transtornos psiquiátricos significativos (exceto depressão).

4.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Controle ou diminuição da frequência das crises epiléticas, com perfil de efeitos colaterais satisfatório, permitindo melhora da qualidade de vida.

5. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.1 Conclusão Justificada:

Excetuando as patologias **Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa, há pouca comprovação científica do seu uso para epilepsia resistente e os dados de alta qualidade são limitados.**

Portanto, este NATJUS manifesta-se **DESFAVORÁVEL** à demanda, visto não estarem esgotadas as alternativas terapêuticas, associações disponíveis e tratamentos não-medicamentosos no SUS, bem como não haver evidências científicas robustas quanto aos benefícios, eficácia e segurança do uso crônico do canabidiol.

5.2 Referências

1. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000; 55:1780.
2. Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol* 2021; 20:1038.
3. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376:2011.
4. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* 2017; 70:341.

5. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:1888.
6. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373:1048.
7. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD009270.
8. Koppel BS, Brust JC, Fife T, 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.
9. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia* 2018; 59:1540.
10. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav* 2017; 70:328.
11. Gross DW, Hamm J, Ashworth NL, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology* 2004; 62:2095.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta Nº 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.
13. São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde. Resolução SS n. 107, de 7 de maio de 2024. Aprova o Protocolo Clínico Estadual e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de epilepsias farmacoresistentes às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa, utilizando canabidiol e dá providências correlatas. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, 8 maio 2024. Disponível em: https://ses.sp.bvs.br/wp-content/uploads/2024/05/E_R-SS-107_070524.pdf
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório nº 621: Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_621_canabidiol_epilepsiarefratari_a.pdf.
15. Hospital Sírio-Libanês. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HSL). Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para o tratamento da epilepsia refratária: parecer técnico-científico. São Paulo: NATS-HSL; 2024 maio. Disponível em: <https://www.pje.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=4893e59cbbb6e3851cd46728a0cfd3d1697d8b1>
16. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, Patel AD, Thiele EA, Wechsler RT, Checketts D, Sahebkar F. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*. 2023 Mar;64(3):619-629. doi: 10.1111/epi.1749

7. 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://bvsms.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 agravamento 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.