

RESOLUÇÃO SS (SP) Nº 107, DE 07.05.2024

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.

O Secretário da Saúde, considerando:

A Lei Estadual nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023, que instituiu a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahydrocannabinol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada
conveniada ao
Sistema Único de Saúde - SUS;

O Decreto nº 68.233, de 22 de dezembro de 2023 - Regulamenta a Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023, que institui a Política Estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahydrocannabinol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde — SUS, no âmbito do Estado de São Paulo.

A Portaria Conjunta GM-MS nº 17, de 21 de junho de 2018, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.

A Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, que dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências;

A Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares;

A Resolução SS nº 18 de 13 de fevereiro de 2023, que constituiu a Comissão de Trabalho para instituir a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahydrocannabinol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde – SUS;

Resolve:

Artigo 1º - Aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de epilepsias refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa, utilizando canabidiol. (Anexos I a IV desta Resolução).

Artigo 2º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos adversos associados a estes produtos.

Artigo 3º - O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas objeto desta Resolução poderá ser revisto a qualquer tempo.

Artigo 4º - Para os efeitos deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, são adotados os seguintes conceitos:

I - Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

II - Produto de Cannabis: produto industrializado, objeto de Autorização Sanitária pela Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nesta categoria, conforme Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019;

III - Canabidiol (CBD): fitocanabinoide de nome químico: 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-Benzenodiol, número CAS: 13956-29-1 e fórmula molecular: C₂₁H₃₀O₂;

IV - Tetrahydrocannabinol (THC): fitocanabinoide de nome químico: (6AR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol, CAS: 1972-08-3 e fórmula molecular: C₂₁H₃₀O₂.

V - Médico assistente: profissional médico que tem compromisso com o paciente, cuja atuação visa restabelecer a saúde, o bem-estar ou prevenir a doença;

VI - Contra-indicação: qualquer condição de saúde relativa a uma doença, ao doente ou a uma interação medicamentosa, que limite a utilização do medicamento, e cuja inobservância, poderá acarretar efeitos nocivos à saúde do usuário do medicamento ou mesmo levar ao óbito;

VII - Evento adverso: qualquer ocorrência médica indesejável que ocorra com um paciente que tenha recebido um produto farmacêutico e que não necessariamente tenha relação causal estabelecida com o respectivo produto. Um evento adverso inclui qualquer sinal desfavorável e não intencional (achados laboratoriais anormais, por exemplo), sintomas ou doença temporariamente associada com o uso do medicamento, relacionado ou não.

VIII - Interação medicamentosa: é uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química, medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento-planta medicinal, medicamento-doença cujo resultado pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de eventos adversos;

IX - Efeito adverso: efeito prejudicial ou indesejável que ocorre durante ou após uma intervenção ou o uso de um medicamento, em que há possibilidade razoável de relação causal

entre o tratamento e o efeito.

Artigo 5º - Caso os produtos de Cannabis sofram alteração de registro junto a ANVISA para a categoria “medicamento”, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de que trata esta Resolução+ permanecerá válido.

Artigo 6º - Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

(Diário do Estado de S. Paulo, de 08.05.2024)

ANEXO I

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.

1.INTRODUÇÃO

1.Cannabis e Epilepsias

A epilepsia resistente a medicamentos é condição na qual as crises epiléticas são difíceis de controlar com medicamentos anticrises convencionais e representam 30% dos casos de epilepsia pediátrica (MOREIRA, G. A., et al, 2023; KWAN et al, 2010).

Não há consenso entre as várias agências reguladoras de medicamentos em todo o mundo sobre a aprovação do CBD como ferramenta terapêutica. No entanto, estudos bem estruturados têm demonstrado resultados positivos na gestão de crises em epilepsias farmacoresistentes e de difícil controle, como observado nas síndromes de Dravet e

Lennox-Gastaut e no Complexo Esclerose Tuberosa.

1.Aspectos Clínicos e Epidemiológicos das Síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Complexo Esclerose Tuberosa

Síndrome de Dravet: é forma de epilepsia grave, caracterizada por crises febris do tipo clônica, generalizadas ou unilaterais, geralmente prolongadas durante o primeiro ano de vida, estado de mal epiléptico, crises de ausência e crises mioclônicas entre 1 (um) e 4 (quatro) anos de vida. A partir do início das convulsões, ocorre atraso do desenvolvimento neuropsicomotor com deficiência intelectual, atraso de linguagem e ataxia em 80% dos casos. As crises epiléticas são de difícil controle medicamentoso. O Eletroencefalograma (EEG) mostra no início do quadro atividade teta rítmica de 4 Hz a 5 Hz nas regiões centro-parietais; tardiamente o EEG apresenta complexos ponta-onda e polipontas-onda, por vezes, multifocal (RIZZUTTI, S., MUSZKAT, M., VILANOVA, L.C.P, 2000; SPECCHIO et al., 2022).

Síndrome de Lennox-Gastaut: é uma forma grave de epilepsia, caracterizada por diferentes tipos de crises epiléticas recorrentes (generalizadas ou focais, tônicas ou mioclônicas, atônicas), frequentemente associadas a deficiência intelectual e padrão eletroencefalográfico característico, constituído por alentecimento da atividade de base, presença de complexos lentos ponta-onda (1,5 Hz a 2,5 Hz) de projeção difusa e predomínio anterior, além de descargas por polipontas (trem de espículas) de projeção difusa no registro eletroencefalográfico realizado em sono. A Síndrome de Lennox-Gastaut é responsável por 2% a 3% das epilepsias da infância. Geralmente ocorre em crianças de 1 (um) a 7 (sete) anos, principalmente na idade pré-escolar (RIZZUTTI, S., MUSZKAT, M., VILANOVA, L.C.P, 2000; SPECCHIO et al., 2022).

Complexo da Esclerose Tuberosa: é classificado como doença neurocutânea causada por disfunção genética de herança dominante em que tumores (geralmente hamartomas) afetam múltiplos órgãos, incluindo o sistema nervoso central. A doença é caracterizada por crises epiléticas, muitas vezes de início precoce, atraso ou regressão no neurodesenvolvimento e disfunções cognitivas, além de lesões de pele. Nos primeiros meses de vida, poderão surgir crises de espasmos em flexão ou extensão, isolados ou em salvas, acompanhando-se de prejuízo no neurodesenvolvimento. A EEG observa-se acentuada anormalidade bioelétrica com um padrão característico hipsarrítmico, caracterizando quadro encefalopático de severidade variada, chamado Síndrome de West. Na criança maior, crises generalizadas tipo tônico-clônicas ou mioclônicas, bem como crises focais podem estar presentes de modo associado.

Estas três doenças são apresentações graves de epilepsia, doença clínica para a qual existe um Protocolo Clínico Diretriz Terapêutica (PCDT) sancionada pelo Ministério da Saúde (MS) nos termos da Portaria n.º 17, de 21 de junho de 2018, ou que vier a substituir.

1. DIAGNÓSTICO

1. Clínico

O diagnóstico clínico abarca a anamnese detalhada, exame pediátrico e neurológico, observação e descrição do tipo de crises epiléticas (Anexo II), avaliação do neurodesenvolvimento. Verificação na pele de presença de manchas hipocrômicas ou acrômicas, ou ainda alterações de sua textura (no caso do Complexo da Esclerose Tuberosa).

1. Complementar

Para complementar o diagnóstico clínico tem-se o EEG, o Vídeo-EEG, a Tomografia e/ou a Ressonância Magnética (RM) do Encéfalo. A neuroimagem é auxiliar na investigação e condução dos casos de pacientes com crises farmacorresistentes a medicamentos (persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois medicamentos de primeira linha, em doses adequadas), sobretudo em pacientes com epilepsias focais, para os quais a presença de uma lesão cerebral é preditor de refratariedade.

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Diagnóstico de epilepsias farmacorresistentes na Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut e Complexo da Esclerose Tuberosa, contempladas pelos CID-10: G40.4, e Q85.1 e;

Refratariedade ao tratamento proposto no PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018, ou a que vier substituir) e;

Persistência 4 crises epiléptica ao mês, apesar de utilização, em posologia adequada, de duas ou mais medicações (de maneira concomitante ou não), para alcançar o controle sustentado das crises, durante pelo menos três meses e;

Falha terapêutica ao tratamento não medicamentoso proposto pelo PCDT.

1.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Efeitos benéficos com esquemas de medicações anticrises usuais ou;

Epilepsias farmacorresistentes por outras causas, que não as três acima citadas (Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut e Complexo da Esclerose Tuberosa, contempladas pelos CID-10: G40.4, e Q85.1) ou;

Efeitos adversos prejudiciais com uso dos canabinóides (intolerância e hipersensibilidade ou contraindicação), que comprometam a manutenção do tratamento ou;

Indivíduos menores de 2 anos ou;

Ausência de resposta terapêutica adequada: A frequência de crises epilépticas será avaliada semestralmente, e o tratamento com canabidiol deverá ser interrompido se não houver uma redução de pelo menos 30% na frequência das crises, em comparação com os seis meses anteriores ao início do tratamento com canabidiol, conforme indicado em relatório médico.

1.TRATAMENTO

1. Tratamento não medicamentoso

O manejo ou tratamento não farmacológico das epilepsias farmacorresistentes deve contemplar hábitos e condições de vida saudáveis e adequadas, assim como o controle dos fatores desencadeadores de crises. Outra intervenção efetiva para redução da frequência das crises epiléticas é a dieta cetogênica (MARIANO, T. C. et al, 2021), conforme PCDT da Epilepsia.

1. Tratamento medicamentoso

O produto derivado de cannabis tratado nesta resolução deve possuir apenas canabidiol ou canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de THC (BRASIL, 2019).

O tratamento com canabidiol pode ser utilizado como opção terapêutica complementar ao plano terapêutico, a partir da refratariedade às opções terapêuticas disponíveis no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia do MS (BRASIL, 2018; ou a que vier substituí-la).

1. Esquema de administração

As doses sugeridas deverão ser ajustadas de acordo com a idade e peso:

Dose inicial de CBD - 5 mg/kg/dia (2,5 mg/kg de peso duas vezes ao dia, com aumento semanal progressivo, até obtenção do melhor efeito terapêutico;

Dose máxima de CBD recomendada para pacientes com Dravet e Lennox-Gastaut - 20 mg/kg/dia.

Dose máxima de CBD recomendada para pacientes com Complexo da Esclerose Tuberosa - 25 mg/kg/dia.

1.EXAMES E DOCUMENTOS

1.Documentos para 1ª solicitação

Formulário de solicitação especial de Canabidiol (Anexo III);

Relatório médico resultante de avaliação dentro dos 30 dias que precedem a solicitação, detalhando o estado clínico, particularmente:

Classificação do tipo de crises epiléticas (Anexo II);

Frequência e duração das crises convulsivas;

Tratamento adotado (medicações, posologia, duração do tratamento, resposta clínica, eventuais eventos adversos);

Exames complementares

Hemograma;

Creatinina;

Eletrólitos séricos (cálcio, sódio, potássio, magnésio);

Transaminases sérica glutâmico oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP);

Outros exames:

Eletroencefalograma;

Tomografia Computadorizada de Crânio ou Ressonância Magnética de Encéfalo com laudo, em casos de Complexo da Esclerose Tuberosa;

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (Anexo IV);

Documentos pessoais:

Documento de identidade e CPF;

Comprovante de residência com CEP;

Cartão Nacional de Saúde (CNS).

1.Documentos para continuidade da dispensação do medicamento

Na reavaliação, o médico verificará a eficácia e segurança do tratamento, e que a resposta ao

tratamento deve ser avaliada com base na redução do número de crises (diário de crises), bem como na tolerabilidade ao(s) medicamento(s), levando em consideração os efeitos adversos, especialmente os cognitivos e comportamentais, a serem demonstrados por meio dos documentos abaixo:

Formulário de solicitação especial de Canabidiol (Anexo III);

Relatório médico resultante de avaliação dentro dos 30 dias que precedem a solicitação, detalhando o estado clínico, particularmente:

Classificação do tipo de crises epiléticas (Anexo II);

Frequência e duração das crises convulsivas;

Tratamento adotado (medicações, posologia, duração do tratamento, resposta clínica, eventuais eventos adversos);

Exames complementares

Hemograma;

Creatinina;

Eletrólitos séricos (cálcio, sódio, potássio, magnésio);

Transaminases sérica glutâmico oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP);

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (Anexo IV);

Documentos pessoais:

Documento de identidade e CPF;

Comprovante de residência com CEP;

Cartão Nacional de Saúde (CNS).

1.MONITORIZAÇÃO

Considerando tratar-se de produto novo no mercado com autorização sanitária emitida conforme critérios da RDC ANVISA nº 327/2019, as informações técnicas contidas dos itens 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 e 6.5 deste PCDT deverão ser são apresentadas pelos detentores de registro no folheto informativo dos produtos de Cannabis para fins medicinais ou bula, no caso de medicamento, conforme exigência da ANVISA.

Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos associados ao uso derivados de Cannabis são: sonolência/sedação, diminuição do apetite, aumento de transaminases, diarreia, alterações comportamentais, erupções cutâneas, fadiga, distúrbios do sono, tontura, diarreia e inquietude.

Outros efeitos adversos não esperados podem ser descobertos durante o uso de derivados de Cannabis.

1. Interações Medicamentosas

O paciente deverá informar ao médico se faz uso de outros.

1. Notificação de eventos adversos

Qualquer suspeita de evento adverso durante o uso de derivados de Cannabis deve ser informada à autoridade sanitária, por meio de notificação no sistema VigiMed – Profissionais de saúde ou Serviços de saúde. O formulário eletrônico para notificação pode ser acessado pelo link <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/medicamentos-e-vacinas/profissionais/profissionais> ou o endereço eletrônico que vier a substituí-lo e atualizá-lo.

1. Contraindicações

Dependência química a drogas de abuso;

Idade abaixo de 2 (dois) anos de idade;

Gravidez e lactação;

Hipersensibilidade à algum componente da fórmula.

1. Cuidados e Precauções

Este produto não possui estudos clínicos completos que comprovem sua eficácia e segurança.

Há incertezas quanto à segurança a longo prazo do uso dos produtos de Cannabis.

Produtos de Cannabis são admitidos para condição clínica definida em que outras opções de tratamentos estiverem esgotadas e que dados científicos sugiram eficácia.

Produtos de Cannabis podem causar dependência física ou psíquica.

Durante o uso do produto de Cannabis recomenda-se ao paciente cautela ao realizar atividades, tais como: dirigir veículos, operar máquinas ou realizar atividades que impliquem em riscos para si e para terceiros, pois a habilidade de condução e atenção podem estar prejudicadas.

Recomenda-se não ingerir bebidas alcoólicas durante a utilização do produto derivado de Cannabis. O uso concomitante destes com outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) ou com bebidas alcoólicas pode aumentar o risco de sedação e sonolência.

Antes de viajar para o Exterior, verifique a situação legal de produtos de Cannabis no(s) país(es) de destino.

Produtos derivados de Cannabis devem ser administrados com cautela em pacientes com comprometimento da função hepática, tumor cerebral, doença metabólica ou neurodegenerativa com progressão rápida, hipotensão ou hipertensão arterial e anormalidades significativas em eletrocardiograma.

Deve-se ter cuidado com produtos derivados de Cannabis em pacientes com disfagia grave face ao risco de aspiração e, conseqüentemente, de complicações pulmonares.

**ANEXO II – CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISE DE EPILEPSIA, ANEXO III –
FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO ESPECIAL DE CANABIDIOL e ANEXO IV -
TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**