



Rio de Janeiro, 1º de dezembro de 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (ABP)

Departamento Científico de Desenvolvimento e Comportamento da SBP

Liubiana Arantes de Araújo Regazzoni (presidente); Lívio Francisco da Silva Chaves (secretário); Adriana Auzier Loureiro; Ana Márcia Guimarães Alves; Márcio Leyser; Ana Maria Costa da Silva Lopes; Ricardo Halpern; João Coriolano Rego Barros.

Departamento de Psiquiatria da Infância e Adolescência da ABP

Francisco Baptista Assumpção Junior; Katia Burle dos Santos Guimarães; Ana Christina Mageste Pimentel.

NOTA DE ESCLARECIMENTO: USO DE CANABIDIOL NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), por meio do seu Departamento Científico de Desenvolvimento e Comportamento, e a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), através do seu Departamento de Psiquiatria da Infância e Adolescência, vem por meio desta orientar a população médica, familiares, responsáveis, pacientes e população sobre as indicações atuais para o uso **medicinal** dos derivados da *Cannabis sativa* (maconha), o canabidiol, na população pediátrica.

Os efeitos medicinais dos derivados da *Cannabis sativa* (maconha), conhecidos atualmente como canabinóides, vem sendo testados desde o século XIX para tratamento de sintomas de agitação, constipação intestinal, dores crônicas, convulsões e outras possíveis alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), conforme estudos desta época feitos pelo psiquiatra Jacques Moureau. Sabe-se hoje da existência de pelo menos 60 a 80 canabinóides e, dentre eles, o canabidiol é sem dúvida o mais usado e estudado atualmente. É importante fazer a separação do que é o derivado canabinóide extraído da *Cannabis*, como o canabidiol. O canabidiol não possui efeitos psicoativos nem euforizantes e é muito estudado para fins medicinais, mas a



planta *in natura*, a maconha, é uma droga ilícita usada para fins alucinógenos pelos seus efeitos psicoativos e euforizantes.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) regulamentou o uso do canabidiol no Brasil através de sua resolução nº 2.113/14, para tratamento de crianças e adolescentes portadores de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. Esta regra **VEDA** a prescrição da *Cannabis in natura* para uso medicinal, bem como de quaisquer outros derivados. O grau de pureza da substância e sua apresentação devem seguir de forma rigorosa as determinações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Após profunda análise científica, com enfoque principal na segurança e eficácia do canabidiol, o CFM concluiu que ainda não há evidências científicas que comprovem que os canabinóides são totalmente seguros e eficazes no tratamento de casos de epilepsia. Desta forma, só há indicação para o uso em casos restritos, quando realmente não há resposta adequada aos medicamentos convencionalmente liberados e que, apesar do manejo adequado e em doses satisfatórias, produz resultados insatisfatórios.

A Diretoria Colegiada da Anvisa, em 2016, aprovou a inclusão de medicamentos registrados na Anvisa à base de derivados de *Cannabis*, na lista A3 da Portaria SVS/MS nº 344/98. A atualização possibilita o registro de medicamento à base dos derivados da substância, porém, o seu uso continua restrito na infância às epilepsias ditas acima.

De acordo com a Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE) cerca de 30% das crianças e adolescentes com epilepsia não terão suas crises controladas adequadamente, por período prolongado, com as medicações antiepilépticas disponíveis atualmente. Portanto, este tipo de epilepsia se enquadraria nas ditas “epilepsias de difícil controle” ou “epilepsias clinicamente refratárias”, neste caso com indicação possível do uso do canabidiol.

Como principais indicações estariam as síndromes epiléticas, como exemplos principais a síndrome de Dravet (epilepsia mioclônica severa da infância), a síndrome ou encefalopatia epilética de LennoxGastaut e a síndrome de Doose (epilepsia mioclônica-astática). Em revisão recente, Lauren *et. al*, 2016, em um estudo de acompanhamento de uma coorte demonstrou uma resposta de aproximadamente 24% no auxílio de controle das crises epiléticas com o uso do canabidiol nestes tipos de epilepsia de difícil controle, apresentando efeitos adversos em torno de 19% dos casos; até 71% dos pacientes acompanhados



neste estudo encerraram o uso da medicação, na grande maioria por falência de resultado no controle das crises epiléticas.

Importante ressaltar que o canabidiol não é medicação de primeira escolha para nenhum tipo de epilepsia, nunca deve ser usado em monoterapia, e sim sempre associado aos antiepiléticos tradicionais existentes e já em tratamento.

Estudo recente de revisão sobre o uso do canabidiol em distúrbios neurológicos, Anup *et. al*, 2016, reforça que não existe na literatura médica estudos robustos em crianças e adolescentes que realmente suportem uma segurança e uma efetividade real em relação ao tratamento de doenças do SNC, mesmo nas epilepsias. A maioria dos estudos revisados na literatura médica são ensaios clínicos, geralmente não controlados ou randomizados, relatos de casos, sem estudos com impacto em evidência científica. Portanto, o autor coloca o uso do canabidiol como indicação real apenas para estes casos de epilepsias refratárias, em que realmente não respondem a terapias já estabelecidas, uma vez que não se sabe a real segurança do canabidiol e seus efeitos diretos no cérebro das crianças e adolescentes em uso por longo prazo. A sinalização para o seu uso em cefaleia crônica, dores crônicas no geral, distúrbios do movimento como tiques ou síndrome de Tourette não tem estabelecimento científico atual para segurança e efeito adequado.

Descobertas recentes quanto aos receptores canabinóides (tipo 1, o CB1R e tipo 2, o CB2R) no SNC trouxeram a possibilidade de estudos em outras áreas do cérebro e sinalização para possíveis efeitos neuropsiquiátricos. Em estudo recente publicado na revista Nature, Karhson *et. al*, 2016, publicaram a possibilidade de estudos com o uso do canabidiol para melhorar principalmente as funções sociais, ansiedade, estresse crônico e comunicação social, trazendo, desta forma, uma possibilidade de uso para o transtorno do espectro do autismo, esquizofrenia, transtorno de depressão maior, transtorno de estresse pós-traumático, fobia social e transtorno bipolar.

A justificativa para tal uso se baseou no fato de que os receptores CB1R estariam ligados à regulação da chamada força sináptica, em que neurônios excitatórios e inibitórios, responsáveis por este equilíbrio cerebral de ação excitação-inibição, sofreriam ação direta deste receptor em algumas áreas do SNC e consequentemente o regularia através de liberação e recaptção do neurotransmissor glutamato e mediando a supressão do ácido gama-amino-butírico (GABA).



Já os receptores CB2R estariam associados a um possível efeito nas respostas inflamatórias de neurônios do SNC e sua ativação poderia estar associada à proteção de células da micróglia, favorecendo assim a regeneração celular, migração, proliferação, bem como a maturação e sobrevivência de células neurais. Porém, todos estes achados são hipóteses elaboradas através de modelos animais, exclusivamente estudados em ratos, sem nenhuma correlação científica real, no momento, para os mesmos efeitos serem possíveis em cérebros humanos. Portanto, efeitos ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos ainda merecem ser melhor estudados, replicados e ter maior robustez científica para serem usados em pacientes humanos.

Recentemente, algumas famílias têm conseguido através de ação judicial importarem o canabidiol para o uso em crianças com transtorno do espectro do autismo (TEA). Até o presente momento, não há evidência científica robusta que traga segurança e eficácia quanto aos sintomas autísticos, bem como não há estudos controlados, randomizados, com número seguro de pacientes o suficiente para indicar tratamento para o autismo com o canabidiol.

Existem estudos em andamentos, a maioria observacionais, sem controle ou randomização. Alguns relatos de casos demonstraram boa resposta terapêutica, outros nem tanto e geralmente os pacientes apresentavam TEA associados com quadros comportamentais graves. Portanto, até a presente data não há indicação baseada em evidência científica robusta que ateste o uso em crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo.

Estudos, principalmente para melhora do interesse social, estão em andamento, porém, até o momento nenhum que realmente demonstre eficácia e segurança o suficiente para o uso desta substância no TEA. Não há, até o presente momento, nenhum medicamento específico para o tratamento do TEA, apenas para controlar sintomas que ofereçam algum prejuízo.

A SBP e a ABP não só reconhecem a relevância da busca de terapias efetivas para auxiliar o tratamento dos pacientes pediátricos com transtornos do desenvolvimento, como também valoriza os esforços nesse sentido.

A responsabilidade e a ética destes departamentos são de esclarecer a todos que até o presente momento não há, na infância, evidência científica classe I ou II para que esta substância seja usada para



qualquer outra situação que não sejam as crises epiléticas de muito difícil controle e que não respondam as terapêuticas atuais.

Comprometemos-nos a acompanhar e incentivar pesquisas que possam melhorar o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos graves e se em um futuro próximo ou distante o canabidiol tiver liberação com segurança, com eficácia comprovada e endossada por embasamento científico robusto, cumpriremos com o nosso dever de zelar pela saúde infantil e faremos um novo parecer. O objetivo é preservar e promover a saúde através da medicina baseada em evidências.

Referências Bibliográficas:

1. Wong SS, et.al. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*;140(5):e20171818.
2. Rosenberg EC, et. al. Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*. 2017; 58(8):96-100.
3. Devinsky O, et. al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376(21): 2011-2020.
4. Treat L, et. al. Duration of use of oral Cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2017; 58(11); 123-127.
5. Karhson DS, et. al. Endocannabinoid signaling in social functioning: na RDoC perspective. *Nature Transl Psychiatry*. 2016; 6(9): e905.
6. Shannon S, Opilla-Lehnnon J. Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. *Pem J*. 2016; 20(4); 108-111.
7. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43 Suppl3: S13-8.
8. Anup DP. Medical Marijuana in Pediatric Neurological. *Journal of Child Neurology*. 2016; 31(3): 388-391.
9. Conselho Federal de Medicina (CFM), Resolução nº 2.113/14, Diário Oficial; 15/12/2014: seção I, p. 183.