

**C**AATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 07/2014**

**Eficácia e segurança de medicamentos a base de *Cannabis sativa*  
para o tratamento da epilepsia na Síndrome de Rett**

*Efficacy and safety of medicines based on Cannabis sativa extract  
for the treatment of epilepsy in Rett Syndrome*

*Eficacia y seguridad de medicamentos en base a Cannabis sativa para  
el tratamiento de la epilepsia en el Síndrome de Rett*

**Belo Horizonte - MG  
Agosto - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Felipe Ferré, PhD

Programa de Pós Graduação em

Bioinformática - UFMG

Orozimbo Neto, MPH

Programa de Pós Graduação em Saúde

Pública - UFMG

*Revisão Técnica:*

Francisco de Assis Acurcio

CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior

CCATES/UFMG



### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Intensidade das recomendações:** Fraca contra a tecnologia.

**Tecnologia:** Medicamentos e produtos à base de *Cannabis sativa*.

**Indicação:** Tratamento da epilepsia na síndrome de Rett.

**Caracterização da tecnologia:** Extratos enriquecidos com canabidiol e com baixo teor, no máximo 1%, de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

**Pergunta:** Medicamentos a base de *Cannabis sativa* são eficazes e seguros para o tratamento da epilepsia em pacientes com síndrome de Rett comparados com anticonvulsivantes disponíveis no SUS?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e *Tripdatabase* com objetivo de encontrar estudos que avaliassem medicamentos a base de *Cannabis sativa* no tratamento da síndrome de Rett. Foram buscadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e na REBRATS. Foi realizada uma busca complementar por ensaios clínicos sobre o tratamento de epilepsia com medicamentos contendo teores conhecidos de canabidiol em preparações com base na planta.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de participante (pacientes diagnosticados com síndrome de Rett com episódios de epilepsia), intervenção (medicamentos a base de *Cannabis sativa*), comparação (placebo, medicamentos para epilepsia na síndrome de Rett - ácido valpróico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato, vigabatrina) e desfecho (melhora psicomotora, redução de crises convulsivas e eventos adversos). Os quatro estudos encontrados pela busca complementar sobre o extrato da planta no tratamento de epilepsia apresentavam amostra pequena, eram de baixa qualidade e inconclusivos: dois apresentaram resultados a favor do uso de canabidiol e dois não apresentaram diferenças entre os grupos avaliados.

**Recomendações:** A intensidade da recomendação é fraca contra o uso de preparações à base de *Cannabis sativa*, devido à indisponibilidade de evidências de eficácia e segurança de extratos com alto teor de canabidiol e baixo teor de delta-9-tetrahydrocannabinol. Devido ao alto teor de TCH, recomenda-se fortemente que o extrato não purificado da planta não seja utilizado. Essa posição é pautada na possibilidade de ocorrência de efeitos adversos como déficit no desenvolvimento cognitivo e convulsão.

## ABSTRACT

**Strength of recommendation:** Weak against the use of technology.

**Technology:** Medicine and products based on *Cannabis sativa*.

**Indication:** Treatment of Rett syndrome.

**Characterization of the technology:** Enriched cannabidiol extracts with low delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) content (up to 1%).

**Question:** Medications based on *Cannabis sativa* are effective and safe for the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome compared with anticonvulsants available in SUS?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched The Cochrane Library (via BIREME), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) and Tripdatabase databases aiming to find studies of *Cannabis sativa* treatment for Rett syndrome. We also selected Health Technology Assessments (HTA) on sites of international agencies and REBRATS. We also performed an additional search of clinical trials for the treatment of epilepsy with drugs containing known concentrations of cannabinoids extracted from *Cannabis sativa*.

**Summary of results of selected studies:** No studies met the criteria for participant (patients diagnosed with Rett syndrome with episodes of epilepsy), intervention (medications based on *Cannabis sativa*), comparison (placebo drugs for epilepsy in Rett syndrome were identified - valproic acid, carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, phenytoin, phenobarbital, gabapentin, lamotrigine, primidone, topiramate, vigabatrin) and outcome (psychomotor improvement, reduction of seizures and adverse events). The four studies found in the supplementary search on the plant extract usage in the treatment of epilepsy had small sample, were of poor quality and inconclusive: two presented results in of favor the use of cannabidiol and two showed no differences among the groups.

**Recommendations:** The intensity of the recommendation is weak against the use of medicine preparations of *Cannabis sativa* due to the lack of scientific evidence of efficacy and safety of plat extracts with high concentration of cannabidiol and low concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol. Because of the high concentration of THC, we strongly recommend against the use of the unpurified extract of *Cannabis sativa*. This position is guided by the possibility of the occurrence of adverse events such as deficits in cognitive development and seizure.

## RESUMEN EJECUTIVO

**Intensidad de recomendaciones:** Débil contra de la tecnología.

**Tecnología:** Medicamentos basados en *Cannabis sativa*.

**Caracterización de la tecnología:** Extractos enriquecidos con canabidiol y de bajo contenido de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (hasta el 1%).

**Pregunta:** ¿Los medicamentos basados en *Cannabis sativa* son eficaces y seguros para el tratamiento de la epilepsia en los pacientes con síndrome de Rett en comparación con anticonvulsivos disponibles en el SUS?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos The Cochrane Library (via BIREME), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) con el objetivo de encontrar estudios que evaluaron medicamentos que contienen *Cannabis sativa* en el tratamiento del síndrome de Rett. Comentarios de tecnologías sanitarias (ATS) en los organismos internacionales y los sitios REBRATS. Se realizó una búsqueda adicional en ensayos clínicos para el tratamiento de medicamentos para la epilepsia que contienen concentraciones conocidas de los cannabinoides en las preparaciones a base de plantas.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de los participantes (pacientes con diagnóstico de síndrome de Rett con episodios de epilepsia), intervención (medicamentos basados en *Cannabis sativa*), fármacos de comparación (placebo para la epilepsia en el síndrome de Rett - ácido valproico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato, vigabatrina) y el resultado (mejora psicomotriz, la reducción de las convulsiones y los eventos adversos). Los cuatro estudios encontrados en la búsqueda suplementaria acerca del extracto de la planta en el tratamiento de la epilepsia tenía pequeña muestra, eran de mala calidad y poco concluyentes: dos estudios presentaron resultados que favorecieron el uso de canabidiol y dos no mostraron diferencias entre los grupos.

**Recomendaciones:** La intensidad de la recomendación es débil contra el empleo de preparados de *Cannabis sativa*, debido a falta de pruebas de eficacia y seguridad del extracto con alto contenido de canabidiol y bajo contenido de delta-9-tetrahydrocannabinol. Debido al alto contenido de THC no recomendamos fuertemente la utilización de extractos no purificados de *Cannabis sativa*. Esta posición se basa en la posibilidad de ocurrencia de efectos adversos, como los déficits en el desarrollo cognitivo y la incautación.

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. PERGUNTA .....</b>	<b>10</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 Epilepsia na Síndrome de Rett.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3 Terapias para a Síndrome de Rett .....</b>	<b>13</b>
<b>3.5 Descrição da tecnologia avaliada.....</b>	<b>15</b>
<b>3.6 Reações adversas ao extrato da maconha .....</b>	<b>16</b>
<b>3.7 Estimativa de custo.....</b>	<b>17</b>
<b>4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>19</b>
<b>5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....</b>	<b>22</b>
<b>6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....</b>	<b>23</b>
<b>7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>7.1 Recomendações de agências internacionais de ATS.....</b>	<b>24</b>
<b>8. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES: EPILEPSIA E CANABINOIDES .....</b>	<b>25</b>
<b>9. RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>

## 1. CONTEXTO

Em 2014 uma reportagem sobre uma síndrome rara que ocasionava episódios de crises epiléticas foi veiculada em mídia nacional. Denominada síndrome de Rett, é uma desordem hereditária do desenvolvimento neurológico associada ao cromossomo X, que afeta 1 a cada 10.000 meninas. Atualmente não existe cura para esta síndrome, sendo o tratamento constituído por controle dos sintomas. A reportagem abordava o uso do canabidiol para o controle das crises epiléticas, que ocorrem em nove a cada dez indivíduos acometidos pela doença.

De maneira geral, as convulsões são tratadas com antiepiléticos tradicionais, tais como ácido valproico, lamotrigina, carbamazepina e clobazam e o uso medicinal do extrato da planta *Cannabis sativa* seria destinado aos casos refratários.

Diante do impacto das discussões geradas acerca da eficácia e segurança de extratos da planta *Cannabis sativa*, bem como as implicações legais da importação e uso deste composto, a SES/MG encaminhou uma solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para elaborar parecer técnico-científico (PTC) independente para esclarecimento quanto ao nível de evidência científica existente para suportar ou não o uso deste extrato para o tratamento da epilepsia na síndrome de Rett.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão.

Este parecer possui caráter informativo. Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de medicamentos a base de *Cannabis sativa* para tratamento da epilepsia na Síndrome de Rett.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

**Quadro 1** - Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

<b>População</b>	Pacientes com síndrome de Rett
<b>Intervenção</b>	Medicamentos e preparações à base de <i>Cannabis sativa</i>
<b>Comparação</b>	Placebo, medicamentos para epilepsia na síndrome de Rett (ácido valpróico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato, vigabatrina)
<b>Parâmetros</b>	Eficácia e segurança
<b>Desfecho (Outcomes)</b>	Melhora psicomotora, redução de crises convulsivas e eventos adversos

**Pergunta:** Medicamentos a base de *Cannabis sativa* são eficazes e seguros para o tratamento da epilepsia em pacientes com síndrome de Rett comparados com anticonvulsivantes disponíveis no SUS?



### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A síndrome de Rett foi inicialmente descrita como "Atrofia Cerebral Associada à Hiperamonemia" em 1966 por Andreas Rett. Contudo, na década de 1980, a doença foi reconhecida como uma desordem hereditária rara do desenvolvimento neurológico associada ao cromossomo X (HAGBERG, 1986). Na mesma década, a doença foi identificada no Brasil por Rosemberg *et al* (1986, 1987). A presença de um cromossomo X afetado não garante a expressão da doença nas mulheres, entretanto elas têm 50% de possibilidade de transferência para os descendentes. Homens que herdam o cromossomo X afetado geralmente morrem no útero, de forma que a síndrome predomina em meninas.

As manifestações de origem esporádica ocorrem em 99,5% dos casos e apenas 0,5% tem antecedentes familiares. Os primeiros sintomas surgem entre seis e 25 meses de idade, e a síndrome afeta uma em cada 10.000 meninas.

A síndrome se caracteriza por perda da interação com o meio associada à regressão da habilidade de comunicação e pela presença de movimentos estereotipados, especialmente das mãos, que deixam de ser utilizadas com um propósito. Há redução da taxa de crescimento craniano, alterações respiratórias com períodos de hiperpneia intercalados por apneia, bruxismo, escoliose e epilepsia. Nas crianças que conseguem caminhar observa-se ataxia e apraxia do movimento (CILIO, MR; THIELE, EA e DEVINSKY, O, 2014; DEVINSKY, O *et al*, 2014).

Em 85% dos casos, mutações no gene MECP2 predominam como causa da síndrome de Rett. Essa porção do código genético é importante para o controle de outros genes no desenvolvimento neuronal. Uma modalidade de início precoce da síndrome de Rett, relacionada ao gene CDKL5 também localizado no cromossomo X, é caracterizada por crises

epilépticas frequentes praticamente sem controle. Existem, ainda, variantes localizadas em outros cromossomos associados a mutações no gene FOXP1 (USP, 2014; ABRETE, 2014).

A doença é clinicamente diagnosticada ao observar-se disfunção social durante a fase progressiva nos primeiros quatro anos de vida, seguida de uma grande proporção de casos com correspondências aos sintomas do autismo. O diagnóstico diferencial em relação ao autismo ocorre com a verificação de alguma melhora na habilidade de comunicação social na síndrome de Rett (APA, 2013). A doença evolui de forma previsível e em estágios. Inicialmente ocorre a parada do desenvolvimento com desaceleração do perímetro craniano e esboça-se o isolamento social entre seis e dezoito meses de idade. O segundo estágio é caracterizado pela rápida regressão psicomotora com presença de choro imotivado, irritabilidade e sintomas de autismo, adicionalmente, ocorrem movimentos estereotipados da mão com perda da função prática, disfunções respiratórias com episódios de falta de ar e hiperventilação alternados, manifestam-se crises convulsivas, perdas de fala e distúrbios do sono. A terceira fase ocorre entre dois e dez anos de idade e é caracterizada por uma falsa melhora dos sintomas em que existe algum contato social, no entanto, distúrbios motores são evidentes com falta de coordenação dos movimentos voluntários, espasmos, além de escoliose e bruxismo. Na quarta fase, ocorre a degeneração motora tardia com lenta progressão nos déficits motores com severa deficiência mental, sendo que os episódios de epilepsia reduzem em frequência ou intensidade. Os poucos casos em que o paciente consegue manter a deambulação se agravam até a mobilidade se tornar possível apenas com auxílio da cadeira de rodas. Finalmente, existe superposição dos sintomas descritos com os decorrentes da lesão do neurônio motor periférico, sendo que a fala é verificada em apenas 6% dos casos (NHS, 2014; SCHWARTZMAN, 2003). O diagnóstico definitivo é realizado com a identificação de mutações nos genes CDKL5, MECP2 e FOXP1, marcadores genéticos da doença.

### **3.2 Epilepsia na Síndrome de Rett**

Cerca de 1% da carga de doenças mundial refere-se à epilepsia. A incidência da doença chega a 57 por 100.000 pessoas-ano com mortalidade de até 4%. Aproximadamente um terço dos pacientes sofre resistência a medicamentos, a qual é caracterizada pelo tratamento com dois fármacos ou mais, sem sucesso na interrupção dos episódios convulsivos (GLOSS, D e VICKREY, B, 2014).

Na síndrome de Rett, a epilepsia eventualmente acontece em cerca de nove em cada 10 crianças. Começa geralmente após a idade de dois anos, mas pode começar no primeiro ano de vida. Em 60 a 80% dos casos acontece no terceiro estágio, no qual ocorre uma falsa melhorado quadro. As convulsões podem ser de vários tipos, incluindo generalizadas convulsivas (tônico-clônicas), ausências (na qual a criança tem um lapso de consciência), mioclônicas (afetam os dois hemisférios do cérebro, acontecem contrações desordenadas que envolvem braços e ombros), e crises tônicas (na qual a musculatura fica enrijecida). A criança também pode ter convulsões focais, nas quais a consciência pode ou não ser afetada. Um tipo particular de sintoma denominado espasmos infantis também pode acontecer. Este tipo de episódio acontece especialmente no primeiro ano de vida em meninos e meninas com a mutação genética menos comum - a mutação de CDKL5. Muitas vezes mais de um tipo de crise está presente. Como já mencionado, as meninas com síndrome de Rett têm períodos de respiração rápida ou lenta, sendo que pode acontecer apneia com duração de alguns segundos. Os períodos de respiração lenta são por vezes associados a desmaios, que podem ser confundidos com convulsões epiléticas. Algumas meninas também apresentam uma perturbação de sua frequência e ritmo cardíacos, o que caracteriza uma arritmia (KRAJNC, N; ZUPANCIC, N e ORAZEM, J, 2011).

### **3.3 Terapias para a Síndrome de Rett**

A síndrome de Rett não possui cura ou tratamento específico, sendo tratados apenas os sintomas. A abordagem clínica envolve equipe multidisciplinar contribuindo com alguma

melhora da qualidade de vida. Terapias alternativas são adotadas como musicoterapia, intervenção cognitivo-comportamental, hidroterapia e equoterapia. Segundo a Associação Brasileira para Síndrome de Rett, não é a quantidade do tratamento, mas a qualidade da terapia que pode causar melhoras no quadro clínico, tornando a articulação da equipe de profissionais imprescindível (ABRETE, 2014).

Os estudos sobre o tratamento da epilepsia na síndrome de Rett são muito limitados, e incluem uma pequena série de indivíduos que receberam diferentes drogas antiepilépticas, como monoterapia ou tratamento combinado. Dessa forma, ainda não existe recomendação para o tratamento ideal da epilepsia na síndrome de Rett, sendo que as convulsões são tratadas, normalmente, com antiepilépticos como ácido valproico, lamotrigina, carbamazepina e clobazam (KRAJNC, N; ZUPANCIC, N e ORAZEM, J, 2011).

Krajnc, Zupancic e Orazem (2011) sugerem que é razoável iniciar o tratamento com monoterapia e mudar para uma segunda monoterapia caso a resposta seja desfavorável. O tratamento com combinação de fármacos seria o próximo passo em casos resistentes, sendo que aproximadamente 18,5% dos casos necessitam de politerapia com três ou mais medicamentos antiepilépticos. As pesquisadoras encontraram boa resposta ao tratamento com ácido valpróico, lamotrigina e carbamazepina em monoterapia. O tratamento de indivíduos com apenas anormalidades eletroencefalográficas sem crises claramente documentadas parece não ser justificado.

### 3.4 Canabinoides para epilepsia

Nós últimos anos, devido a não resolução dos casos com os medicamentos antiepiléticos tradicionais, tem crescido o interesse pelo uso medicinal do extrato da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha. Os mecanismos de ação dos extratos de *Cannabis sativa* no tratamento da epilepsia ainda não foram elucidados, entretanto existem duas hipóteses que buscam explica-los ainda de forma inconclusiva. A primeira explicação envolve os receptores CB-1 localizados no hipocampo, estrutura localizada nos lobos temporais do cérebro, os quais, na epilepsia, sofrem reorganização cito-histológica e podem desencadear a convulsão. A partir de modelos animais verificou-se que a falta da secreção do neurotransmissor ácido gama aminoglobulínico, que causa a convulsão, é impedida quando receptores agonistas CB-1 são ocupados pelos derivados de canabidiol. De forma análoga, o segundo mecanismo, observado em camundongos, sugere que a redução da convulsão associada aos receptores NMDA (ácido N-metil-aspartico) ocorre em função do bloqueio desses por canabinoides (GLOSS D e VICKREY B, 2014).

### 3.5 Descrição da tecnologia avaliada

Até hoje já foram identificados mais de 500 compostos químicos na *Cannabis sativa*. As folhas da planta possuem diversas propriedades medicinais, além da atividade psicoativa que motiva o seu uso recreacional (GLOSS D e VICKREY B, 2014; DEVINSKY *et al*, 2014; SIMÕES, 2004). Nos tempos medievais, médicos islâmicos usaram o extrato de espécies do gênero *Cannabis* no tratamento de náuseas e vômitos, epilepsia, inflamação, dor e febre. A medicina ocidental utilizou *Cannabis* amplamente desde 1800; antes da síntese do ácido acetilsalicílico, era um medicamento analgésico comum. Mais recentemente, o extrato da planta foi utilizado para o tratamento do glaucoma, dor, náuseas e vômitos, espasmos musculares, insônia, ansiedade e epilepsia. Embora tenham ocorrido diversos estudos nas décadas de 1970-1980, apenas nos últimos anos ressurgiu o interesse no potencial terapêutico de compostos derivados destas plantas. O componente com maior atividade psicoativa é o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC). Outros derivados químicos da classe dos

canabinoides, como o canabinol e o canabidiol (CBD), não apresentam esse tipo de atividade.

Em 2004, agência reguladora americana de medicamentos e alimentos, FDA, aprovou o uso de medicamentos com fármacos sintéticos derivados do THC, componente psicoativo da maconha. Os medicamentos correspondem ao Marinol (dronabinol) e Cesamet (nabilona) e são registrados para anorexia associada à perda de peso que ocorre em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes submetidos à quimioterapia oncológica, como antiemético. Os estudos para aprovação desses medicamentos foram randomizados, duplo-cego em comparação com placebo em pacientes portadores de HIV. Nos pacientes que realizam quimioterapia, a comparação foi feita em relação ao dronabinol e o fármaco associado à fenotiazina. Os resultados mostraram um sinergismo da combinação que promoveu um efeito antiemético adicional. Ainda existe o estigma associado ao uso recreativo de *Cannabis sativa* e dificuldades legais em realizar pesquisas clínicas que explorem os potenciais benefícios terapêuticos da planta (SIMÕES, 2004; GOODMAN & GILMAN, 2012; ACS, 2014; FDA, 2014a; FDA, 2014b).

O canabidiol (CBD) é considerado promissor por abranger novos mecanismos de ação com perfil de efeitos adversos favoráveis. Terapias baseadas em *Cannabis sativa* foram aprovadas para condições diversas como espasticidade, náuseas e dores nos Estados Unidos (DEVINSKY *et al*, 2014). Extratos enriquecidos com canabidiol e com baixo teor de THC (em torno de 1%) são fabricados e comercializados nos Estados Unidos e exportados para onde o uso é legal sendo, inclusive, vendidos em portais eletrônicos. Vários ensaios pré-clínicos e observações em humanos apoiam o uso de canabinoides no tratamento da epilepsia (CILIO, THIELE e DEVINSKY, 2014; PORTER e JACOBSON, 2013).

### **3.6 Reações adversas ao extrato da maconha**

Os produtos disponíveis em países cujo uso medicinal foi legalizado utilizam extratos das plantas inteiras, os quais incluem além do canabidiol, outras substâncias com atividades

psicoativas. Em particular, o tratamento da epilepsia com apresentações não purificadas (i.e. com alto teor de substâncias psicoativas) pode apresentar riscos para os pacientes. O THC destaca-se como substância prejudicial para o desenvolvimento cognitivo, podendo, inclusive, gerar convulsão. No entanto, o THC pode ter sua atividade psicoativa reduzida pelo canabidiol, o qual aumenta a tolerância e reduz as chances de toxicidade (PORTER & JACOBSON, 2013).

O benefício terapêutico de extrato da planta inteira frequentemente não sobrepuja os tratamentos convencionais quando utilizado para o controle de diversos sintomas como náusea e vômito, convulsão, espasmos, pressão intraocular, entre outros. Isso devido principalmente aos efeitos adversos psicoativos como euforia, disforia, ansiedade, agravamento de estados psicóticos, distorção das noções de tempo e espaço, sedação, fragmentação de pensamentos, confusão mental, perda de memória, alteração das funções motoras, analgesia, efeito antiemético, aumento do apetite e efeitos cardiovasculares (CILIO, THIELE e DEVINSKY, 2014; PORTER e JACOBSON, 2013).

### **3.7 Estimativa de custo**

De acordo com a Portaria Nº 344/98 do Ministério da Saúde o extrato da *Cannabis sativa* é proscrito no Brasil, ou seja, seu uso é proibido, (BRASIL, 1998). Desse modo, a estimativa de custo foi feita por meio de consulta no sítio eletrônico da indústria norte-americana Phytosphere e o cálculo da dose diária com base em informações fornecidas pelo fabricante no rótulo do produto Real Scientific Hemp Oil™ (RSHO™).

**Quadro 2** - Estimativa de custo para o tratamento da epilepsia na síndrome de Rett com extrato da *Cannabis sativa* rico em canabidiol (CBD)

Produto	US\$	R\$*	Custo da dose diária (R\$)**	Custo anual (R\$)
Single Three (3) Gram 14.5% Blue Decarboxylated Tube 3g per tube -- 435mg CBD	159,00	353,47	117,82	43.005,87
Single Ten (10) Gram 14.3% Decarboxylated Tube10g per tube -- 1430mg CBD	449,00	998,17	99,82	36.433,27
6 Ten (10) Gram 14.3% Decarboxylated Tubes10g per tube, 60g total -- 8580mg CBD	2.250,00	5.001,98	83,37	30.428,68
Single Three (3) Gram 15.5% Gold Decarboxylated and Filtered Tube 3g per tube -- 465mg CBD	180,00	400,16	133,39	48.685,89
Single Ten (10) Gram 15.5% Gold Decarboxylated and Filtered Tube10g per tube -- 1550mg CBD	549,00	1.220,48	122,05	44.547,59
FRESH Organic 17.5% CBD RSHO Real Scientific Hemp Oil 3 GRAM CANNABIDIOL HempMedsPX	169,00	375,70	3.757,04	45.710,64
FRESH Organic 17.5% CBD RSHO Real Scientific Hemp Oil 10 GRAM CANNABIDIOL HempMedsPX	489,00	1.087,10	3.261,29	39.679,00
6 Fresh 17.5% CBD RSHO Real Scientific Hemp Oil, Organic & Natural 10g MedsPX	2.499,00	5.555,53	2.777,76	33.796,12
Real Scientific Hemp Oil 3g (18%) CBD	299,99	666,91	6.669,08	81.140,45
6 Fresh 22.5% CBD RSHO Real Scientific Hemp Oil, Organic & Natural 10g MedsPX	2.999,00	6.667,08	3.333,54	40.558,05

Fonte: [HTTPS://realscientifichempoil.com/](https://realscientifichempoil.com/) acesso em 02/07/2014.

\*Cotação do dólar de 02/07/2014: R\$2,2231.

\*\* Dose diária de 1 g/dia.



#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

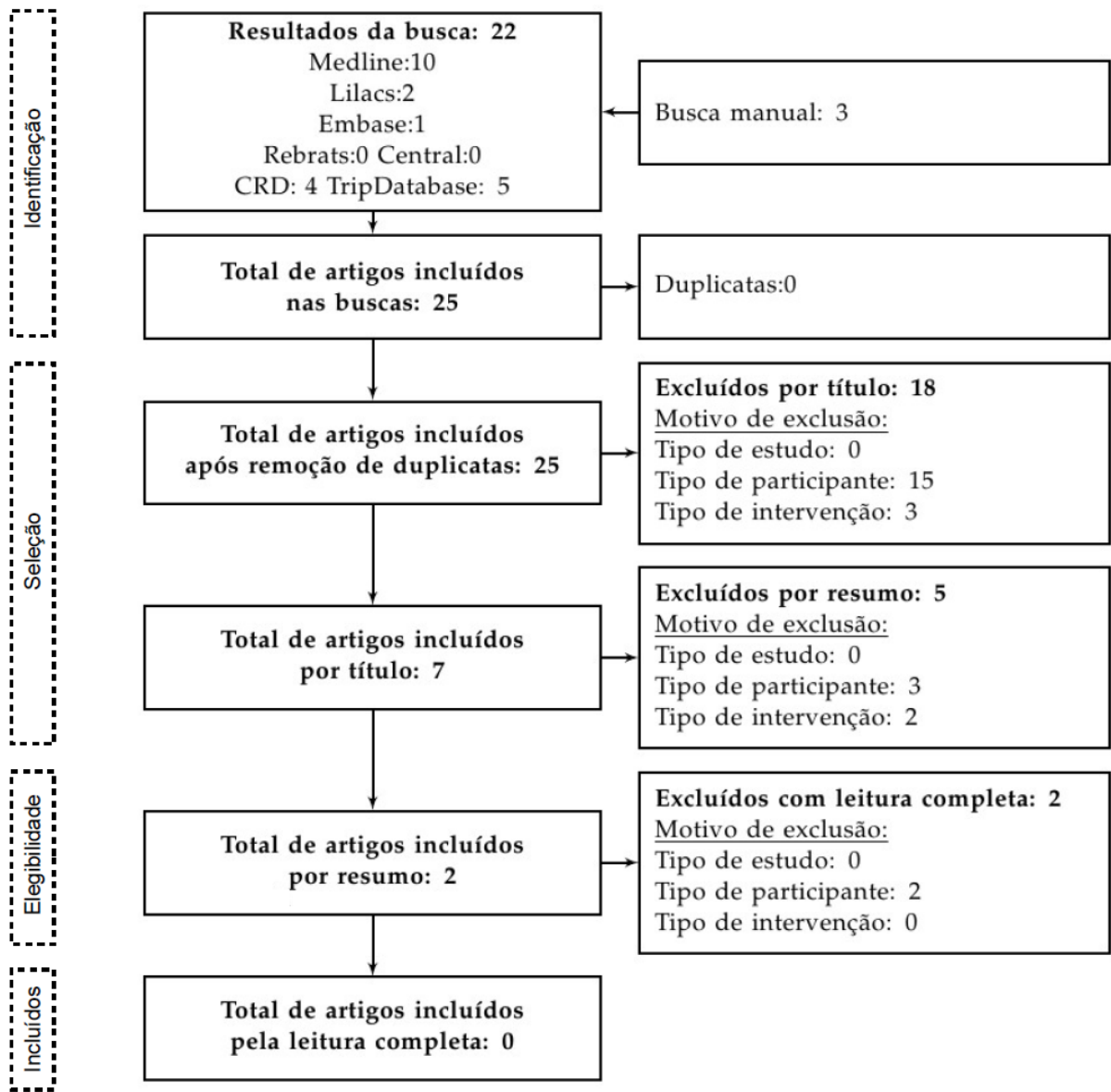
Para encontrar a melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos a base de *Cannabis sativa* para o tratamento da síndrome de Rett, foi realizada uma busca em 10/06/2014 nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Tripdatabase (Quadro 3). As estratégias de busca estão descritas na seção 4.1 e os resultados das buscas na figura 1. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. Complementarmente foi realizada busca por revisões sistemáticas e estudos comparativos sobre o tratamento de epilepsia com extrato de *Cannabis sativa*.

**Quadro 3.** Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 10/06/2014. *Continua.*

Bases	Estratégia de Busca
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	((Rett syndrome) OR (Syndrome, Rett)) AND <i>Cannabis</i>
Embase	(exp cannabidiol/ or exp cannabinoid/ or exp <i>Cannabis</i> /) AND exp Rett syndrome/
Lilacs	(tw:(rett' syndrome)) AND (tw:(cannabidiol)) OR (tw:( <i>Cannabis</i> ))
The Cochrane Library (via Bireme)	((MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [ <i>Cannabis</i> ] explode all trees)) AND (MeSH descriptor: [Rett Syndrome])
Tripdatabase	((Rett syndrome) OR (Syndrome, Rett)) AND <i>Cannabis</i>
Medline (via Pubmed)	((("Rett Syndrome"[MeSH Terms] OR "Syndrome, Rett" OR "Cerebroatrophic Hyperammonemia" OR "Cerebroatrophic Hyperammonemias" OR "Hyperammonemia, Cerebroatrophic" OR "Hyperammonemias, Cerebroatrophic" OR "Autism, Dementia, Ataxia, and Loss of Purposeful Hand Use" OR "Rett's Disorder" OR "Rett's Syndrome" OR "Retts Syndrome" OR "Syndrome, Rett's" OR "Autism-Dementia-Ataxia-Loss of Purposeful Hand Use Syndrome" OR "Autism Dementia Ataxia Loss of Purposeful Hand Use Syndrome" OR "Rett Disorder" OR "Epileptic Encephalopathy, Early Infantile" OR "Rett Syndrome, Variant, With Infantile Spasms" OR "Infantile Spasm Syndrome, X-Linked 2" OR "Rett Syndrome, Atypical, Cdk15-Related" OR "CDKL5 protein, human" OR "Serine/threonine-protein kinase 9 protein, human" OR "STK9 protein, human" OR "cyclin-dependent kinase-like 5 protein, human" OR "Methyl-CpG-Binding Protein 2" OR "Methyl CpG Binding Protein 2" OR "MeCP2 Protein" OR "FOXP1 protein, human" OR "brain factor 1 protein, human" OR "forkhead box G1 protein, human" OR "forkhead box G1B protein, human" OR "FOXP1B protein, human" OR "human brain factor 2" OR "HFK1 protein, human" OR "human brain factor 1" OR "FOXP1A protein, human" OR "forkhead box G1A protein, human" OR "HBF-2 protein, human" OR "BF1 protein, human" OR "HBF-1 protein, human" OR "Intellectual Disability"[MeSH Terms] OR "Discapacidad Intelectual " OR "Deficiência Intelectual " OR "Idiotia" OR "Retardo Mental" OR "Retardamento Mental" OR "Disabilities, Intellectual" OR "Intellectual Disabilities" OR "Mental Retardation" OR "Retardation, Mental" OR "Disability, Intellectual" OR "Mental Retardation, Psychosocial" OR "Mental Retardations, Psychosocial" OR "Psychosocial Mental Retardation" OR "Psychosocial Mental Retardations" OR "Retardation, Psychosocial Mental" OR "Retardations, Psychosocial Mental" OR "Deficiency, Mental" OR "Deficiencies, Mental" OR "Mental Deficiencies" OR "Mental Deficiency" OR "Idiocy" OR "Heredodegenerative Disorders, Nervous System"[MeSH Terms] OR "Degenerative Hereditary Diseases, Nervous System" OR

**Quadro 3.** Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 10/06/2014. *Continuação.*

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	"Degenerative Hereditary Disorders, Nervous System" OR "Hereditary Diseases, Neurodegenerative" OR "Disease, Neurodegenerative Hereditary" OR "Diseases, Neurodegenerative Hereditary" OR "Hereditary Disease, Neurodegenerative" OR "Neurodegenerative Hereditary Disease" OR "Neurodegenerative Hereditary Diseases" OR "Neurodegenerative Diseases, Hereditary" OR "Disease, Hereditary Neurodegenerative" OR "Diseases, Hereditary Neurodegenerative" OR "Hereditary Neurodegenerative Disease" OR "Neurodegenerative Disease, Hereditary" OR "Hereditary-Degenerative Disorders, Nervous System" OR "Hereditary Degenerative Disorders, Nervous System" OR "Nervous System Degenerative Hereditary Diseases" OR "Nervous System Diseases, Degenerative, Hereditary" OR "Nervous System Hereditary Degenerative Diseases" OR "Degenerative Disease, Nervous System, Hereditary" OR "Hereditary Neurodegenerative Diseases" OR "Psychomotor Performance"[MeSH Terms] OR "Performance, Psychomotor" OR "Performances, Psychomotor" OR "Psychomotor Performances" OR "Visual Motor Coordination" OR "Coordination, Visual Motor" OR "Coordinations, Visual Motor" OR "Motor Coordination, Visual" OR "Motor Coordinations, Visual" OR "Visual Motor Coordinations" OR "Perceptual Motor Performance" OR "Motor Performance, Perceptual" OR "Motor Performances, Perceptual" OR "Perceptual Motor Performances" OR "Performance, Perceptual Motor" OR "Performances, Perceptual Motor" OR "Sensory Motor Performance" OR "Motor Performance, Sensory" OR "Motor Performances, Sensory" OR "Performance, Sensory Motor" OR "Performances, Sensory Motor" OR "Sensory Motor Performances") AND ( <i>Cannabis</i> [MeSH Terms] OR Cannabi* OR "1,1-dimethylheptylcannabidiol" OR "5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-1,3-benzenediol" OR "5-(1,1-dimethylheptyl)cannabidiol, (1S-trans)-isomer" OR "Bhang" OR "Bhangs" OR "hemp oil" OR " <i>Cannabis indica</i> " OR " <i>Cannabis indicas</i> " OR " <i>Cannabis sativa</i> " OR " <i>Cannabis sativas</i> " OR "Ganja" OR "Ganjas" OR "Hashish" OR "Hashishs" OR "Hemp" OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR "Hemps" OR "indica, <i>Cannabis</i> " OR "indicas, <i>Cannabis</i> " OR "Marihuana" OR "Marihuanas" OR "Marijuana" OR "Marijuanas" OR "Plant, Hemp" OR "Plants, Hemp" OR "Real Scientific Hemp Oil" OR "RSHO" OR " <i>sativa, Cannabis</i> " OR " <i>sativas, Cannabis</i> " OR "TETRAHYDROCANNABINOL" OR "Cânabe" OR "Cânabis" OR "Cânave" OR "Cânhamo-da-Índia" OR "Linho-Cânhamo" OR "Haxixe" OR "Maconha" OR "Banguê" OR "Ganja" OR "Cânhamo" OR "Sativex" OR "Dronabinol" OR "Marinol" OR "Nabilone" OR "Cesamet" OR "Dexanabinol" OR "Cannabinor") AND (((("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "multicenter study" OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "multicenter study as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) OR ((ensaio* OR ensayo* OR trial*) AND (azar OR acaso OR placebo OR control* OR aleat* OR random* OR enmascarado* OR simple ciego OR ((simple* OR single OR duplo* OR doble* OR double*) AND (cego OR ciego OR blind OR mask))) AND clinic*)) NOT (animals[MeSH Terms] OR rabbits[MeSH Terms] OR rats[MeSH Terms] OR primates[MeSH Terms] OR dogs[MeSH Terms] OR cats[MeSH Terms] OR swine[MeSH Terms] OR "in vitro"))))



**Figura 1.** Diagrama de seleção de estudos para o PTC

## **5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS**

Foram considerados para inclusão estudos que avaliassem o tratamento de indivíduos portadores de síndrome de Rett com canabidiol ou preparações farmacêuticas a base de *Cannabis sativa* comparado ao placebo ou as opções farmacológicas para tratamento da epilepsia. Não houve restrição quanto ao ano de publicação e à idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português. Na apresentação dos resultados, o delineamento dos estudos foi ressaltado a fim de diferenciar os dados provenientes de ensaios controlados e de outros sem grupo comparador.

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Não foi realizada avaliação da qualidade da evidência devido a não identificação de revisões sistemáticas com pergunta estruturada e busca adequada em bases de dados, bem como metodologia reprodutível, análise de evidência direta, consistência dos resultados dentre os estudos, precisão dos resultados e descrição de desfechos relevantes.

Os quatro estudos que relacionam o uso de *Cannabis sativa* para tratamento da epilepsia não se referem a pacientes diagnosticados com síndrome de Rett (AMES e CRIDLAND, 1985; CUNHA e CARLINI *et al*, 1980; MECHOULAM e CARLINI, 1978; TREMBLY e SHERMAN, 1990). Estes estudos não atenderam recomendações atualmente preconizadas no campo da Medicina Baseada em Evidências e apresentaram potencial viés de alocação e seleção, pequeno tamanho da amostra (o estudo com maior número tinha 15 pacientes) e ausência de relatos de desfechos e eventos adversos (GLOSS D e VICKREY B, 2014).

## **7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS**

As requisições ao uso medicinal da *Cannabis sativa* se devem em parte ao uso comercial facilitado nos Estados Unidos, onde o produto é vendido como alimento e pode ser adquirido sem prescrição médica (FDA, 2014a; FDA, 2014b). Contudo, não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

### **7.1 Recomendações de agências internacionais de ATS**

Não foram encontradas avaliações de tecnologias de saúde nas agências internacionais. A consulta abrangeu as seguintes agências: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), NHS (National Institute for Health Research), Instituto de Salud Carlos III, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), FDA (U.S. Food and Drug Administration) e Department of Health - Australian Government.

## 8. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES: EPILEPSIA E CANABINOIDES

Verificou-se a existência de um conjunto de pesquisas em modelos animais de extratos de *Cannabis sativa* para epilepsia cuja evidência sugere que os efeitos possam ser avaliados na epilepsia em humanos. Por meio de busca complementar foram incluídos quatro estudos de baixa qualidade sobre uso da *Cannabis sativa* para o tratamento de epilepsia sem relatos quanto ao diagnóstico de síndrome de Rett, sendo três estudos realizados em pacientes adultos. Esses estudos foram incluídos por duas revisões sistemáticas recentes (CILIO, THIELE e DEVINSKY, 2014; DEVINSKY *et al*, 2014; GLOSS D e VICKREY B, 2014; KOPPEL *et al*, 2014; PORTER e JACOBSON, 2013).

Em 1978, estudo conduzido por Maechoulam e Carlini, em Israel, incluiu nove indivíduos adultos tratados por três meses com dose de 200 mg ao dia de canabidiol (n=4) ou placebo (n=5). Dois pacientes que receberam canabidiol ficaram livres das crises convulsivas com o uso da substância, enquanto os pacientes que utilizaram placebo mantiveram quadro clínico inalterado (PORTER & JACOBSON, 2013). Em 1980, Cunha e colaboradores conduziram um estudo no Brasil, em parceria com Israel. Nesse estudo, quinze adultos portadores da doença e resistentes a outras terapias foram alocados randomicamente e tratados diariamente por 18 semanas com 400 mg de canabidiol purificado contra placebo. Constatou-se que metade dos pacientes tratados sofreu redução acentuada das crises convulsivas e um terço apresentou redução moderada (PORTER e JACOBSON, 2013).

Em oposição aos achados de Cunha e Maechoulam e Carlini, estudo aberto realizado em 1986 por Ames e Cridland na África do Sul, descreveu que doze pacientes internados em ambiente hospitalar tratados diariamente com 200 mg de canabidiol puro não responderam ao tratamento para convulsão (PORTER e JACOBSON, 2013). Na mesma direção, o estudo de Trembly e Sherman (1990) realizado na Grécia, apresentou relatos incompletos em que não foi observada diferença entre placebo e uso de canabidiol em pacientes com resistência a outros tratamentos para epilepsia (DEVINSKY *et al*, 2014).

## 9. RECOMENDAÇÕES

Não foram encontrados estudos que demonstrem os efeitos da *Cannabis sativa* para tratamento da epilepsia na síndrome de Rett em humanos. Os estudos sobre o extrato da planta no tratamento de epilepsia são pequenos, de baixa qualidade e inconclusivos. Além disso, o fato de terem incluídos adultos impede a extrapolação dos seus resultados para crianças, faixa etária na qual há maior prevalência de convulsões. Da mesma forma, a não identificação de estudos de qualidade impossibilita concluir sobre a segurança do extrato, mesmo com um fabricante estadunidense tendo registrado na bula do produto teores reduzidos de delta-9-tetrahydrocannabinol, THC, (no máximo 1%) e elevados teores de canabidiol (CBD) - superiores a 14% (RSHO, 2014; GLOSS D e VICKREY B, 2014).

Ressalta-se que apenas diante de um ambiente de pesquisa clínica controlado, com aprovação de ditames éticos, preparações farmacêuticas a base de *Cannabis sativa* com teor reduzido de THC estariam habilitadas a serem utilizadas, em caráter experimental, para epilepsia na síndrome de Rett. A experimentação com acompanhamento multiprofissional em ambiente clínico propicia o manejo de possíveis efeitos adversos e o estabelecimento de evidência mais contundente.

Os aspectos regulatórios colocam um impedimento à condução de pesquisas de qualidade e de grande porte sobre o efeito dos canabinoides no tratamento de várias doenças, inclusive para epilepsia na síndrome de Rett. Uma possível categorização para o extrato purificado com alto teor de substância não psicoativa poderia viabilizar o pedido excepcional de importação para uso pessoal junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e fomentar novos estudos que corroborem ou não o uso (ANVISA, 2014). Essa informação da ANVISA pode ser um primeiro passo para eliminar o estigma associado ao uso de *Cannabis sativa* e dificuldades legais em realizar pesquisas clínicas que explorem os potenciais benefícios terapêuticos da planta. Dessa maneira, o uso medicinal dos extratos da planta poderá ser investigado cientificamente.



Devido à indisponibilidade de evidências de qualidade sobre a eficácia e segurança do extrato de *Cannabis sativa* para o tratamento da epilepsia na doença de Rett, e à impossibilidade e inviabilidade de se extrapolar os resultados de eficácia dos estudos sobre epilepsia para esses pacientes, a recomendação é fraca contra a utilização do extrato da planta com alto teor de canabidiol e baixo teor de THC. Em razão dos relatos de ocorrência de eventos adversos como déficit no desenvolvimento cognitivo e convulsão em pacientes com epilepsia sem diagnóstico de síndrome de Rett, recomenda-se fortemente que o extrato não purificado da *Cannabis sativa* (alto teor de THC) não seja utilizado para o tratamento de epilepsia.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Importação de medicamentos sem registro no Brasil. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2013+noticias/importacao+de+medicamentos+sem+registro+no+brasil>. Acesso em 17 de julho de 2014.

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **Marijuana**. Disponível em: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/herbsvitaminsandminerals/marijuana>. Acesso em 11 de julho de 2014.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. — 5th ed. Disponível em: [http://helenum.ismt.pt/Psicopatologia/Bibliografia\\_files/DSM5.pdf](http://helenum.ismt.pt/Psicopatologia/Bibliografia_files/DSM5.pdf). Acesso em 07 de julho de 2014.

AMES, FR e CRIDLAND, S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. **South African Medical Journal** v.69, n.14, 1985.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SÍNDROME DE RETT (ABRETE). Disponível em [http://www.abrete.org.br/sindrome\\_rett.php#07](http://www.abrete.org.br/sindrome_rett.php#07). Acesso em 05 de julho de 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. O Secretário de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/anvisalegis/VisualizaDocumento.asp?ID=939&Versao=2>. Acessado em 07 de julho de 2014.

CILIO, MR; THIELE, EA e DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p.787–790, jun. 2014.

CUNHA, JM *et al.* Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v. 21, p. 175-185, 1980.

DEVINSKY, O. *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p.791–802, jun. 2014.

FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA and Marijuana: Questions and Answers**. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/ucm401890.htm#Q3>. Acesso em 11 de julho de 2014a.

FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Marinol (dronabinol)**. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>. Acesso em 11 de julho de 2014b.

GLOSS D e VICKREY B. Cannabinoids for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, CD009270, 2014.

GOODMAN, LS; GILMAN, A e BRUNTON, LL. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

HAGBERG, B *et al.* A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. **Ann Neurol**, v.14, p.471-9, 1983.

KOPPEL, BS *et al.* Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. **Neurology**, v.82, p. 1556-1563, 2014.

KRAJNC, N; ZUPANCIC, N e ORAZEM, J. Epilepsy Treatment in Rett Syndrome. **Journal of Child Neurology**, v. 26, n.11, p. 1429-1433, 2011.

MECHOULAM, R e CARLINI, EA. Toward drugs derived from cannabis. **Naturwissenschaften**, v. 65, p. 174-179, 1978.

National Health Service (NHS). **Rett syndrome**. Disponível em: <http://www.nhs.uk/conditions/Rett-syndrome/Pages/Introduction.aspx>. Acesso em: 10 de julho de 2014.

PORTER, BE e JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched *Cannabis* use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, p. 574-577.

REAL SCIENTIFIC HEMP OIL™ (RSHO). **Products**. Disponível em: <http://realscientifichempoil.com/products/#goldRSHO>. Acesso em 11 de julho de 2014.

ROSEMBERG, GS *et al.* Síndrome de Rett: análise dos primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil. **Arq Neuropsiquiat**, v.45, p. 143-58, 1987.

ROSEMBERG, GS; ARITA, FN; e CAMPOS CA. Brazilian girl with the Rett syndrome. **Brain Dev**, v.8, n. 554-6, 1986.

SCHWARTZMAN, JS. Síndrome de Rett. **Revista Brasileira Psiquiatria**, v. 25, n.2, p.110-113, 2003

SIMÕES, CMO. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. rev. ampl. Florianópolis: Ed. da UFSC; Porto Alegre: Ed. da UFRGS, 2003. 1102 p. ISBN 8570255373 : (Broch.)

TREMBLY, B e SHERMAN, M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids; **International Association for Cannabinoid Medicines**, p. 2-5, 1990.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP). **Centro de Pesquisas sobre o Genoma Humano e Células Tronco**. Disponível em [http://genoma.ib.usp.br/?page\\_id=922](http://genoma.ib.usp.br/?page_id=922). Acesso em 05 de julho de 2014.