

NOTA TÉCNICA Nº 3329/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5012697-58.2023.4.03.6105
- 1.3. Data da Solicitação: 04/06/2024
- 1.4. Data da Resposta: 10.06.2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 82 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Polineuropatia Sensitiva Motora – CID 10 G60.3

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**
Canabidiol 1Pure 6000mg CBD Broad Spectrum
- 4.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA:

R: Em abril de 2020 a ANVISA autorizou a produção e comercialização do produto à base de Canabidiol.

O regulamento prevê que o comércio será feito exclusivamente mediante receita médica de controle especial. As regras variam de acordo com a concentração de tetra-hidrocanabinol (THC). Nas formulações com concentração de THC de até 0,2%, o produto deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação de receita em até 60 dias.

Já os produtos com concentrações de THC superiores a 0,2% só poderão ser prescritos a pacientes terminais ou que tenham esgotado as alternativas terapêuticas de tratamento. A permissão de comercialização concedida pela Anvisa (Agência de Vigilância Sanitária) ao canabidiol da Prati-Donaduzzi (200 mg/ml) não é propriamente um registro, mas uma autorização sanitária. Ela tem 5 anos de validade e não pode ser estendida.

EM Maio 2022:

Lista dos 18 produtos de Cannabis aprovados pela Anvisa até o momento, conforme dispõe a RDC 327/2019. Destaca-se que, desses 18 produtos, oito são à base de extratos de Cannabis sativa e dez do fitofármaco canabidiol:

- Extrato de Cannabis sativa Greencare (160,32 mg/mL).

- Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa (160,32 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa (79,14 mg/mL).
- Canabidiol Prati-Donaduzzi (20 mg/mL; 50 mg/mL e 200 mg/mL).
- Canabidiol NuNature (17,18 mg/mL).
- Canabidiol NuNature (34,36 mg/mL).
- Canabidiol Farmanguinhos (200 mg/mL).
- Canabidiol Verdemed (50 mg/mL).
- Canabidiol Belcher (150 mg/mL).
- Canabidiol Aura Pharma (50 mg/mL).
- Canabidiol Greencare (23,75 mg/mL).
- Canabidiol Verdemed (23,75 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Promediol (200 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Zion Medpharma (200 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Cann10 Pharma (200 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Greencare (79,14 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Ease Labs (79,14 mg/mL).
- Canabidiol Active Pharmaceutica (20 mg/mL).
- Canabidiol Ease Labs 100 mg/mL;
- Canabidiol Collect (20 mg/mL);
- Canabidiol Mantecorp Farmasa (23,75 mg/mL); e
- Extrato de Cannabis sativa Cannabr 10 mg/mL.

Nota técnica da Anvisa, de 2019:

<https://www.gov.br/anvisa/pt.br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/nota-tecnica-39-de-2021-produtos-cannabis>

Cabe esclarecer que os produtos aqui listados foram analisados pela Anvisa unicamente no que diz respeito a critérios mínimos de regularidade do estabelecimento produtor e distribuidor junto à autoridade competente em seu país de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização, conforme determina o Art. 4º da RDC nº660/2022, abaixo transcrito.

Ressalta-se que se tratam de produtos sem registro na Anvisa e que não tiveram sua eficácia, qualidade ou segurança avaliada pela Agência. Sua importação foi autorizada de forma excepcional, para uso próprio de pessoa física previamente cadastrada na Agência.

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS:

R: Não está disponível no SUS.

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Existe um PCDT para dor crônica:

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica vigente para o tratamento da dor neuropática, publicado em 2012, recomenda-se o uso de

antidepressivos tricíclicos (que normalizam as funções do sistema nervoso central) e antiepiléticos (que diminuem a ação rápida e excessiva dos neurônios) como opções iniciais. No caso da ausência de respostas à ação desses medicamentos, é indicado o uso de opióides (medicamentos que também atuam no sistema nervoso, com o objetivo específico de alívio da dor).

Existe a orientação específica para a prática de exercícios físicos regulares.

http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/sas/2012/anexo/anexo_prt1083_02_10_2012.pdf

- Ácido acetilsalicílico: comprimido de 500 mg.
- Dipirona: comprimido de 500 mg; solução oral de 500mg/ml.
- Paracetamol: comprimido de 500 mg; solução oral de 200 mg/ml.
- Ibuprofeno: comprimidos de 200 e 300 mg; solução oral de 50 mg/ml.
- Amitriptilina: comprimidos de 25 e 75 mg.
- Nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg.
- Clomipramina: comprimidos de 10 e 25 mg.
- Fenitoína: comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.
- Ácido valproico: cápsulas ou comprimidos de 250 mg; comprimidos de 500 mg; solução oral ou xarope de 50 mg/ml.
- Codeína: solução oral de 3 mg/ml frasco com 120 ml; ampola de 30 mg/ml com 2 ml; comprimidos de 30 e 60 mg.
- Morfina: ampolas de 10 mg/ml com 1 ml; solução oral de 10 mg/ml frasco com 60 ml; comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100 mg .
- Metadona: comprimidos de 5 e 10 mg; ampola de 10 mg/ml com 1 ml.

Novo PCDT dor crônica de 2022: Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Ácido acetilsalicílico: comprimidos de 500 mg;

Ácido valproico: comprimidos de 250 ou 500 mg; cápsulas de 250 mg; xarope 50 mg/mL;

Carbamazepina: comprimidos de 200 ou 400 mg; suspensão oral 20 mg/mL;

Cloridrato de amitriptilina: comprimidos de 25 ou 75 mg;

Cloridrato de clomipramina: comprimidos de 10 ou 25 mg;

Cloridrato de metadona: comprimidos de 5 ou 10 mg; solução injetável de 10 mg/mL;

Cloridrato de nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 ou 75 mg;

Dipirona: comprimidos de 500 mg; solução oral de 500 mg/mL;

Fenitoína: comprimidos de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/mL;

Fosfato de codeína: comprimidos de 30 ou 60 mg; solução oral de 3 mg/mL; solução injetável de 30 mg/mL;

Gabapentina: cápsulas de 300 ou 400 mg;
Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 ou 600 mg; suspensão oral de 50 mg/mL;
Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg;
Omeprazol: comprimidos de 10 e 20 mg;
Paracetamol: comprimidos de 500 mg; solução oral de 200 mg/mL;
Sulfato de morfina: comprimidos de 10 ou 30 mg; cápsulas de liberação prolongada de 30, 60 ou 100 mg; solução oral de 10 mg/mL; solução injetável de 10 mg/mL; Valproato de sódio: comprimidos de 250 ou 500 mg; cápsulas de 250 mg; xarope de 50 mg/mL.
Disponível também tratamento fisioterápico, psicoterapia, atividade física orientada, acupuntura.

4.7. Recomendações da CONITEC:

Não há recomendação da Conitec para uso de canabidiol em tratamento de dor crônica neuropática ou de outra etiologia. Existe um PCDT para dor crônica e não indica canabidiol.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

R: Existem vários estudos sobre utilização de canabidiol para tratamento de dor com resultados que indicam ação terapêutica, mas pobres ainda e com tempo restrito de utilização. Não se tem resultados bons sobre segurança a longo prazo.

“Apesar da crescente produção de conhecimento científico, os dados atualmente disponíveis ainda carecem de evidências de alta qualidade para definição da eficácia e poder analgésico dos canabinoides. São necessários maiores estudos pré-clínicos e clínicos para que se possa compreender melhor o status dos canabinoides no manejo da dor, assim como gerar evidências de alta qualidade para incluir ou não o uso da CM e dos canabinoides nos guidelines de manejo das diversas síndromes dolorosas”. (Morais, M.V., Almeida, M.; Oliveira Junior, J. O. de, 2023)

“As principais limitações dos estudos aqui revisados são a curta duração (para uma condição crônica), populações heterogêneas de pacientes e falta de comparadores ativos. Embora o conjunto de dados para o spray oromucoso de THC:CBD (nabiximols) na dor crônica incluía dois estudos de extensão, apenas um número limitado de pacientes recebeu tratamento a longo prazo.

Para concluir, como as taxas de melhoria parecem ser mais baixas em pacientes com outros tipos de dor que não a dor neuropática crônica, o diagnóstico adequado é fundamental para identificar os pacientes com maior probabilidade de beneficiar do spray oromucoso de THC:CBD (nabiximols) como adjuvante de outro tratamento.” (J Pain Res. 2020; 13: 399–410. Überall)

Em relação à dor neuropática, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos para redução da dor, mas todos foram melhores do que placebo (buprenorfina: MD = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44], tapentadol: MD = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53], oxicodona: MD = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]). O uso do tapentadol está associado a menor chance de eventos adversos em geral do que oxicodona. Para incidência de eventos adversos graves, constipação, tontura e sonolência, não houve diferença estatisticamente significativa entre tratamentos ativos.

Ressalta-se o alerta da Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain, IASP) de que apesar da terapia com opioides de baixa dose em médio prazo em pacientes com dor crônica cuidadosamente selecionados e monitorados ser útil, o seu uso contínuo a longo prazo, a tolerância, dependência e outras adaptações comprometem a eficácia e a segurança destes medicamentos. Os opioides afetam vários sistemas corporais e podem causar várias complicações graves como dependência medicamentosa, depressão respiratória, intoxicação e morte.

Medicações são utilizadas para reduzir sintomas e proporcionar condições para a prática de exercícios. O tratamento não medicamentoso tem papel fundamental na abordagem dos pacientes, sendo o exercício físico a estratégia mais respaldada na literatura mundial. Embora reconhecendo que haja dificuldades para a introdução e execução da atividade física na rotina dos pacientes, é essencial que sejam criadas condições para a sua realização.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

R: O tratamento da dor crônica tem como objetivo reduzir o sofrimento do paciente e, ao mesmo tempo, promover melhorias na qualidade de vida e na funcionalidade do indivíduo.
- Alívio da dor: será considerado tratamento bem-sucedido aquele que reduzir pelo menos 50% do escore de dor na EVA.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Os relatórios médicos encaminhados tem datas de abril de 2024 e de julho de 2023 com texto de conteúdo idênticos.

O relatório informa que trata-se de uma paciente com 82 anos e diagnóstico de Polineuropatia Sensitiva Motora – CID 10 G60.3 com dificuldade de locomoção e em uso de muletas.

Não informa etiologia ou comorbidades existentes. Relata que o uso de 4 medicações não levou a resultado satisfatório, porém não informa estratégia global de tratamento, intervenções não farmacológicas e comorbidades tratadas ou não.

O tratamento de dor neuropática pode difícil mas requer intervenções várias, como fisioterapia, atividade física, controle de comorbidades, como diabetes por exemplo e medicamentos.

O uso de canabidiol para controle de dor neuropática tem alguns estudos com resultados promissores, outros com resultados que indicam inefetividade e complicações, porém sem consenso quanto à real eficácia ou segurança do uso em médio e longo prazos de seu uso. Também não encontramos no relatório médico a razão para se indicar essa determinada marca de produto com canabidiol, pois existe no mercado nacional vários produtos com formulações diversas, com aval de produção da Anvisa e sem necessidade de importação. Os estudos com canabidiol não demonstram superioridade de um produto em relação a outros.

Consideramos que não foram esgotados as opções terapêuticas disponíveis e concluímos desfavoravelmente à solicitação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AAL, Elias Neto J. Dysautonomia: A Forgotten Condition - Part 1. Arq Bras Cardiol. 2021 Apr;116(4):814-835. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200420. PMID: 33886735; PMCID: PMC8121406.

Devigili G, Cazzato D, Lauria G. Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice. Expert Rev Neurother. 2020 Sep;20(9):967-80.

Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021 Sep;26(3):242-68.

Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136-154.

England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al; American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009 (reaffirmed Jan 2019);72:185-92.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/nota-tecnica-39-de-2021-produtos-cannabis>

PCDTdor crônica 2022 https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221101_pcdt_dor_cronica_cp74.pdf

IASP – International Association for the Study of Pain. IASP Task Force on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. IASP. 2017;

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9).

Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of “nociplastic pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. Vol. 159, *Pain*. United States; 2018. p. 1176–7.

Überall MA. A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *J Pain Res*. 2020 Feb 14;13:399-410. doi: 10.2147/JPR.S240011. PMID: 32104061; PMCID: PMC7027889.

Morais, M. V., Almeida, M., & Oliveira Junior, J. O. de .. (2023). Efficacy and analgesic potency of cannabinoids considering current available data. *Brjp*, 6, 12–18. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220071-en>

Ivan Urits, Kyle Gress, Karina Charipova, Kelly Habib, David Lee, Christopher Lee, Jai Won Jung, Hisham Kassem, Elyse Cornett, Antonella Paladini, Giustino Varrassi, Alan D. Kaye, Omar Viswanath, Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain, *Best Practice; Research Clinical Anaesthesiology*, Volume 34, Issue 3, 2020, Pages 463-477, ISSN 1521-6896,

Kosek E, Cohen M, Baron R, Mico JA, Rice ASC. Reply. Pain. 2018 Jun;159(6):1177–8. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, FernándezVillacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. Curr Med Res Opin. 2019 Jun;35(6):1011–8.

Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: are they safe and effective? T Gutierrez, AG Hohmann - Future Neurology, 2011 –

Future Medicine Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex (doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>), de Amanda J. Sales, Manoela V. Fogaça, Ariandra Sartim, Vitor S. Pereira, Gregers Wegener, Francisco S. Guimarães e Sâmia R. L. Joca, publicado na Molecular Neurobiology, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-018-1143-4>.

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP