

NOTA TÉCNICA Nº 4089/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 24ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5022665-30.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 13/09/2023
- 1.5. Data da Resposta: 22/09/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/11/2018
- 2.2 Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Encefalopatia Epilética e Síndrome de Menkes – CID G40.3, G80.1 e F71

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
CANABIDIOL 200mg
SOLUÇÃO DE CLORIDRATO DE HISTIDINA 5,7ml
SULFATO DE COBRE PENTAHIDRATADO 3,4mg/ml
- 4.2. Princípio Ativo: especificados acima
- 4.3. Registro na ANVISA:
SOLUÇÃO DE CLORIDRATO DE HISTIDINA e SULFATO DE COBRE PENTAHIDRATADO têm registro na Anvisa
Quanto ao canabidiol: autorização sanitária
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não estão disponíveis no SUS.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:
Como anti epiléticos: Ácido valproico (valproato de sódio); Carbamazepina; Clobazam; clonazepam, Etossuximida; Fenitoína; Fenobarbital; Gabapentina; Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina.
Para tratar síndrome de Menkel não há opções disponíveis no SUS
- 4.6. Recomendações da CONITEC:

R: Os membros do plenário presentes à 97a Reunião Ordinária da deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do Canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, no SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação no 616/2021.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O canabidiol, também conhecido por CBD, é um dos constituintes químicos de uma planta denominada Cannabis, que apresenta potencial terapêutico para algumas doenças, dentre essas a epilepsia. O CBD atua em uma parte do cérebro chamada “sistema endocanabinoide”, que, entre outras coisas, exerce funções reguladoras no Sistema Nervoso Central (SNC). Vale ressaltar que a substância não promove a alteração da consciência, pois não possui propriedade psicoativa. O uso do CBD vem sendo estudado como alternativa ao tratamento cirúrgico e à estimulação elétrica do nervo vago para pacientes refratários aos medicamentos antiepiléticos, que representam cerca de 30% das pessoas com epilepsia.

O óleo da Cannabis sativa, que apresenta como um dos seus principais componentes o canabidiol (CBD), substância com ação ansiolítica (reduz a ansiedade), antipsicótica, neuroprotetora, anti-inflamatória, antiepilética e hipnótica que não apresenta reações de dependências: nota da SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2015, relatório da ANVISA.

Embora com resultados promissores, ainda não existem estudos a longo prazo que avaliem risco/ benefício em adolescentes e jovens. Os resultados até então não são conclusivos.

Os estudos mostram resultados positivos no tratamento de epilepsia de difícil controle com medicamentos à base de canabidiol, porém com um número pequeno de pacientes.

Ainda há a necessidade de mais estudos, com um número maior de pacientes para uma avaliação da eficácia terapêutica do canabidiol em curto e longo prazo, bem como a avaliação de seus efeitos adversos nestes períodos.

Segundo a Conitec: “ a evidência disponível incluiu poucos pacientes, benefício clínico questionável, aumento de eventos adversos e suspensão do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados.”

Quanto ao Cobre:

Os estudos encontrados em literatura mostram que a abordagem farmacológica da DM consiste em terapia de reposição de cobre em que se deve ter em consideração que a absorção intestinal é praticamente nula; os doentes devem ser identificados e o tratamento iniciado o mais cedo possível na vida, o cobre circulante deve ser fornecido ao cérebro e deve estar disponível nas células para a síntese de cuproenzimas. A administração oral de cobre é pouco eficaz pelo fato de que o cobre ser fracamente

absorvido, sendo a administração mais habitual por via parenteral: subcutânea e intravenosa. Vários complexos de cobre - incluindo cobre-histidina; acetato, gluconato e sulfato de cobre e cobreEDTA – têm sido utilizados para o tratamento.

Nenhum destes tratamentos foi considerado como tratamento benéfico para a deterioração neurológica, embora eles melhorem os níveis séricos de cobre e ceruloplasmina. Entre as diferentes formas de cobre, foi relatado que o complexo cobre-histidina atravessa a barreira hematoencefálica de forma mais eficiente, portanto tem sido utilizada para o tratamento.

Contudo, o início do tratamento poderá determinar a sua eficácia para os efeitos neurológicos, por isso, quanto mais cedo for iniciado maior poderá ser o benefício para o indivíduo. O tratamento precoce, entre os 10 a 28 dias de vida com injeções subcutâneas de cobre-histidina durante três anos tem sido associado a melhores desfechos clínicos, reduzindo a mortalidade de menores de três anos em comparação com indivíduos não tratados.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

R: Controle de crises convulsivas quanto a intensidade e freqüência e melhora da qualidade de vida.

5.3. Parecer

(x) Favorável para SOLUÇÃO DE CLORIDRATO DE HISTIDINA e SULFATO DE COBRE PENTAHIDRATADO

(x) Desfavorável para canabidiol

5.4. Conclusão Justificada:

O relatório médico encaminhado informa que se trata de uma criança com 4 anos e diagnóstico de doença de Menkel, que é déficit de cobre que compromete neurodesenvolvimento. Informa ainda que a criança apresenta crises convulsivas mal controladas com medicação.

Não existe ainda cura para esta doença, pelo que o tratamento é essencialmente sintomático. O objetivo de um tratamento específico para a DM é fornecer cobre extra aos tecidos e enzimas dependentes deste metal. A DM não tratada está associada a um declínio neurológico que começa na primeira infância o qual, uma vez estabelecido, é irreversível. O tratamento com reposição de cobre injetável deve ser iniciado nos primeiros dias de vida. Consideramos favoravelmente a essa solicitação.

Quanto ao canabidiol, o relatório médico informa que as crises convulsivas da criança são diárias mesmo em uso de medicações anticonvulsivantes, inclusive canabidiol. Existem vários medicamentos disponíveis no SUS como anticonvulsivantes que podem ser

associados ao esquema terapêutico da criança, e não temos informação de seu uso. Porém a informação de persistência das crises convulsiva em uso do canabidiol e o consenso não estabelecido em literatura da eficácia real do canabidiol em quadros convulsivos, concluímos desfavoravelmente à solicitação de canabidiol.

5.5. Referências bibliográficas:

Tümer Z, Møller LB. Menkes Disease. *European Journal of Human Genetics*. 4 de Maio de 2010;18:511–8. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ejhg2009187>

Sarkar B. Treatment of Wilson and Menkes Diseases. *Chemical Reviews*. 8 de Setembro de 1999;99(9):2535–44. Disponível em:
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr980446m>

Vairo FP e., Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Diagnosis and Treatment of Menkes Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. Janeiro de 2019;126:6–13.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.005>

Møller LB, Tümer Z, Lund C, Petersen C, Cole T, Hanusch R, et al. Similar Splice-Site Mutations of the ATP7A Gene Lead to Different Phenotypes: Classical Menkes Disease or Occipital Horn Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. Abril de 2000;66(4):1211–20. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707601505>

Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical Manifestations and Treatment of Menkes Disease and its Variants. *Pediatrics International* Agosto de 1999;41(4):423–9.
Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1442-200x.1999.01095.x>

Haddad MR, Choi E-Y, Zerfas PM, Yi L, Martinelli D, Sullivan P, et al. Cerebrospinal Fluid-Directed rAAV9-rsATP7A Plus Subcutaneous Copper Histidinate Advance Survival and Outcomes in a Menkes Disease Mouse Model. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. Setembro de 2018;10(September):165–78.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2018.07.002>

Prasad AN, Ojha R. Menkes Disease: What a Multidisciplinary Approach Can Do. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. Agosto de 2016;9:371–85. Disponível em:
<https://www.dovepress.com/menkes-disease-what-a-multidisciplinary-approach-cando-peer-reviewed-article-JMDH>

Horn N, Møller LB, Nurchi VM, Aaseth J. Chelating Principles in Menkes and Wilson Diseases. *Journal of Inorganic Biochemistry*. Janeiro de 2019;190(August 2018):98–112. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.10.009>

RESOLUÇÃO CFM No 2.324/2022

(Publicada no D.O.U. de 14 de outubro de 2022, Seção I, p. 189) Aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa.

NASCIMENTO, A. G. T. P. do; DALCIN, M. F. Uso terapêutico da Cannabis sativa: UMA BREVE REVISÃO. Vol. 27, n. 2, p. 164-169, Jun – Ago 2019, *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*.

http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20210614_ata_97_Conitec.pdf

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Epilepsia.

<http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, Conitec:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_621_Canabidiol_EpilepsiaRefrataria.pdf

The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy.

Gray RA, Whalley BJ. *Epileptic Disord*. 2020 Jan 1;22(S1):10-15. doi: 10.1684/epd.2020.1135. MID: 32053110

Arca Fiocruz, maio 2020 informe técnico:

O uso de Cannabis Medicinal para transtornos mentais: evidências de eficácia e segurança.

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/41228/2/Informe%20Cannabis%20-%20transtorno%20mental.pdf>

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/43710/2/glauco_kruse_et_all.pdf

Discussão sobre o acesso aos medicamentos derivados da Cannabis à luz da Inovação em Saúde no Brasil; 2020

Villas Bôas, Glauco de Kruse^{1*}; Rezende, Mayara de Azeredo

Cannabinoids: A New Perspective on Epileptogenesis and Seizure Treatment in Early Life in Basic and Clinical Studies.

Vega-García A, Feria-Romero I, García-Juárez A, Munguia-Madera AC, Montes-Aparicio AV, Zequeida-Muñoz E, Garcia-Albavera E, Orozco-Suárez S.

Front Behav Neurosci. 2021 Jan 12;14:610484. doi: 10.3389/fnbeh.2020.610484.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Peltola J, Roulet E, et al.

Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Epilepsia. Portaria Conjunta SAS/SCTIE no 17. Brasília, DF.: Diário Oficial da União, 27 jun 2018; 2018. p. 1–68.

Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Newton CR. Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1005–12.

Gomes M. Mortality from epilepsy. Brazil (capitals), 1980-2007. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2-A):166–9.

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