Nota Técnica 260447

Data de conclusão: 10/09/2024 18:30:43

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 260447

CID: G20 - Doença de Parkinson

Diagnóstico: Doença de Parkinson.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: Canabidiol.

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Sim, há múltiplas alternativas previstas em PCDT (1). Entre elas, levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, biperideno estão disponíveis no Componente Básico, enquanto que bromocriptina, amantadina, pramipexol, triexifenidil, selegilina, tolcapona, entacapona e rasagilina estão disponíveis no Componente Especializado da Farmácia do Estado especificamente para tratamento de DP.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol.

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Canabidiol.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O CBD e? um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do ge?nero cannabis. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptac?a?o e metabolismo da anandamida (8,9). Nos u?ltimos anos, estudos in vitro e in vivo sugeriram efeito antiepile?ptico do CBD, por mecanismos de ac?a?o ainda na?o bem esclarecidos, possivelmente na?o relacionados com a interac?a?o com receptores canabinoides. Até o momento, o FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do CBD apenas para o controle de crises epilépticas na síndrome de Lennox-Gastaut e na epilepsia mioclônica da infância grave.
Chagas e colaboradores (2014) realizaram ensaio clínico para avaliar o impacto global do uso de CBD em pacientes com DP (10). Neste estudo, 21 participantes com diagnóstico de DP em tratamento com medicamentos antiparkinsonianos, idade acima de 45 anos, sem qualquer transtorno psiquiátrico anterior ou atual, comorbidade clínica relevante e uso prévio de Cannabis foram distribuídos em três grupos: placebo, CBD 75 mg/dia e CBD 300 mg/dia. Avaliou-se sintomatologia da DP por meio da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (do inglês, Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDRS), funcionamento e qualidade de vida do paciente com diagnóstico de DP por meio do Questionário da doença de Parkinson (do inglês, Parkinson’s Disease Questionnaire - PDQ) e ocorrência de eventos adversos associados ao tratamento. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no que tange a sintomatologia da DP, aferida por meio da UPDRS. Com relação ao funcionamento e qualidade de vida, avaliados por meio da PDQ-39, o grupo tratado com CBD 300 mg/dia diferiu do placebo (P=0,05). Sugeriu-se, então, que CBD seria capaz de aliviar sintomas não motores da DP, como ansiedade.
Nessa linha, em estudo brasileiro, Faria e colaboradores (2020) realizaram ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar o impacto de CBD 300 mg/dia no tratamento de ansiedade e tremores da DP (12). Foram randomizados 24 participantes com diagnóstico de DP em tratamento com medicamentos antiparkinsonianos, ausência de alterações cognitivas marcadas de acordo com uma avaliação clínica, sem uso de benzodiazepínicos ou antidepressivos, e sem diagnóstico concomitante de demência ou

transtornos psiquiátricos atuais. Ansiedade foi avaliada por meio de uma escala visual (ansiedade, sedação, deficiência cognitiva e desconforto), da escala Auto-Avaliação ao Falar em Público (do inglês, Self Statements during Public Speaking Scale - SSPS) e de marcadores fisiológicos (pressão arterial sistêmica, batimentos cardíacos, tremores, entre outros). CBD reduziu apenas a ansiedade aferida pela escala visual (P=0,021) sem impacto em cognição (P=0,396), sedação (P=0,119) e desconforto (P=0,838). É digno de nota que a comparação deu-se com placebo, não com os múltiplos fármacos ansiolíticos e antidepressivos disponíveis pelo SUS.

Bougea e colaboradores (2020) realizaram revisão sistemática para avaliar o uso de Cannabis como tratamento alternativo na DP (13). Foram encontrados 14 estudos explorando o impacto da Cannabis em sintomas motores (5 estudos) e não motores (4 estudos) da DP por meio predominantemente de estudos observacionais e sem grupo controle. Os cinco ensaios clínicos identificados apresentaram baixa qualidade metodológica com alto risco de viés. Concluiu-se que não há dados o suficiente para embasar a prescrição de Cannabis no tratamento de DP.

Uma segunda revisão sistemática, publicada em 2021, teve como objetivo avaliar a literatura sobre o uso de Cannabis medicinal ou seus derivados em pacientes com DP para determinar seu efeito na função motora e seu perfil de segurança (14). Foram incluídos 15 estudos, incluindo seis ensaios clínicos randomizados. Destes, 12/15 (80%) mencionam o tratamento concomitante com medicamentos antiparkinsonianos, mais comumente levodopa. Os desfechos primários foram avaliados com mais frequência usando a escala UPDRS nos ensaios clínicos randomizados e o auto-relato do paciente sobre a melhora dos sintomas nos estudos observacionais. A maioria dos estudos observacionais sem controles apropriados observaram estimativas de efeito que favorecem a intervenção. No entanto, os estudos controlados não demonstraram melhora geral significativa dos sintomas motores. A metanálise de três ensaios clínicos randomizados, incluindo um total de 83 pacientes, não demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na variação do escore UPDRS III com o uso de derivados de Cannabis. Apenas um estudo relatou melhora estatisticamente significativa na discinesia (P<0,05). A intervenção foi geralmente bem tolerada. Todos os ensaios clínicos randomizados apresentaram alto risco de viés. Frente a estes dados os autores da revisão sistemática concluíram que não há evidências suficientes para apoiar o uso desta intervenção na prática clínica para o tratamento dos sintomas motores.

Revisão sistemática recente, que incluiu estudos randomizados controlados e não randomizados, investigou o tratamento com Cannabis em pacientes com DP, identificando um potencial benefício em relação ao alívio do tremor, ansiedade, dor, melhora na qualidade do sono e na qualidade de vida (15). Já a revisão sistemática de Varshney e colaboradores (2023), em relação à eficácia e segurança dos canabinóides no tratamento da DP, demonstrou que Cannabis, CBD e nabilona [uma forma sintética do tetrahidrocanabinol (THC)] foram capazes de melhorar sintomas motores em comparação com placebo. Além disso, houve melhora em outros sintomas, como a intensidade da dor com o uso de Cannabis e sintomas psiquiátricos com o uso de CBD, sendo o uso tolerado, com poucos efeitos adversos, exceto em doses muito elevadas de CBD (16). Contudo, não foram encontradas evidências que sustentem o uso da Cannabis e seus derivados. Há a necessidade de ampliar a investigação nesta área para determinar a eficácia e segurança dos produtos, dada a escassez de estudos clínicos randomizados (15,16).

Dados de segurança cognitiva foram avaliados a partir de um estudo randomizado de fase 2b, duplo cego, de grupo paralelo e controlado por placebo sobre os efeitos do CBD em alta dose (100 mg/mL) e THC em baixa dose (3,3 mg/mL) (produto formulado CBD/THC) na DP em relação aos sintomas motores. Foram incluídos participantes com DP idiopática, idade entre 40 e 85 anos, escore ? 20 na escala UPDRS, uso fixo de medicamentos para DP há pelo menos

30 dias antes da consulta inicial, mantidos durante o estudo. O produto começou a ser utilizado uma vez ao dia, sendo aumentado para 2 vezes por 16,3 dias, devido ao limite de produto disponível. Testes neuropsicológicos foram realizados no início do estudo e 1 a 1 h30min da dose final. Os resultados demonstraram que o grupo placebo (n=29) apresentou melhor desempenho, sugerindo efeito prejudicial do CBD/THC na cognição após o seu uso no curto prazo. O principal efeito positivo apresentado pelos resultados dos testes para o grupo intervenção (n=29) foi maior concentração durante as atividades. Os dados sugerem que o impacto na cognição de indivíduos com DP que utilizam canabinóides deve ser monitorado com cautela (17).

Estudo observacional conduzido em uma amostra de pacientes com DP examinou a função cognitiva, sintomas associados da doença, efeitos nos sintomas motores, padrões de uso e efeitos colaterais. Um total de 15 participantes foram avaliados, sendo que 8 receberam tratamento com CBD/THC. Diante dos testes e questionários realizados, os resultados demonstraram que uma ampla gama de produtos são prescritos de formas variadas, bem como há variabilidade na percepção dos benefícios e dos efeitos adversos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos nos testes de função neuropsicológica. Indivíduos do grupo intervenção apresentaram pontuação inferior em relação à cognição global avaliada, apresentaram mais sintomas não motores da doença, não havendo diferença entre os sintomas motores. Qualitativamente, alguns participantes do grupo intervenção relataram melhora nos níveis de dor, sono, depressão e redução de ansiedade, e alguns relataram efeitos colaterais de sonolência e dificuldade cognitiva. O estudo é limitado, contudo demonstra a variabilidade dos efeitos do CBD para a DP, mesmo em um grupo pequeno, resultando em efeitos, inclusive, negativos em relação à cognição, como visto no estudo anterior (18).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Canabidiol Ease Labs	Solução oral na concentração de 100mg/mL Frasco com 30mL	18	R$ 712,50	R$ 12.825,00

* Conforme orçamento anexo ao processo (Evento 1, RECEIT11; Evento 1, ORÇAM14).

O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto de cannabis”, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Na?o existe, portanto, base oficial em que seja possi?vel estimar seu custo. Com base na prescrição médica e no orçamento de menor preço juntado ao processo, foi elaborada a tabela acima, estimando o custo de um ano de tratamento.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de CBD na condição em questão para a realidade brasileira.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado, uma vez que a evidência atualmente disponível tem qualidade limitada e resultados discodantes entre os estudos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível é insuficiente para embasar a prescrição de CBD no tratamento de DP. Ou seja, não há garantia nem de eficácia nem de segurança da tecnologia pleiteada no tratamento da condição clínica da parte autora.
Além da eficácia clínica duvidosa e dos eventos adversos, estima-se perfil de custo-efetividade desfavorável e impacto orçamentário elevado, em especial se comparado às inúmeras alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS. Apesar de existir um produto registrado junto à ANVISA, o próprio fabricante afirma, em bula, não haver estudos clínicos completos que comprovem a eficácia e segurança do item, além de incertezas quanto à sua segurança a longo prazo quando utilizado como terapia médica.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT_Doen%C3%A7a_de_Parkinson_31_10_2017.pdf
2. Kelvin L Chou. Clinical manifestations of Parkinson disease. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease/print?search=Parkinson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Joseph Jankovic. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease/print?search=Parkinson&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
4. David Oliver, Simone Veronese. Palliative approach to Parkinson disease and parkinsonian disorders. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/palliative-approach-to-parkinson-disease-and-parkinsonian-disorders?search=Parkinson%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Shulman LM, Gruber?Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, et al. The evolution of disability in Parkinson disease. Mov Disord. 2008;23(6):790–6.
6. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta?analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1615–22.
7. Meredith A Spindler, Daniel Tarsy. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease/print?search=Parkinson&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
8. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacol Ther. 2017;175:133–50.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Mevatyl® (canabidiol + tetraidrocanabinol) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf
10. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. J Psychopharmacol (Oxf). 2014;28(11):1088–98.
11. Perlmutter JS. Assessment of Parkinson disease manifestations. Curr Protoc Neurosci. 2009;49(1):10–1.
12. de Faria SM, de Morais Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, et al. Effects

of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. J Psychopharmacol (Oxf). 2020;34(2):189–96.
13. Bougea A, Koros C, Simitsi A-M, Chrysovitsanou C, Leonardos A, Stefanis L. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. Complement Ther Clin Pract. 2020;39:101154.
14. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:17562864211018560.
15. Urbi B, Corbett J, Hughes I, Owusu MA, Thorning S, Broadley SA, et al. Effects of Cannabis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Parkinsons Dis. 2022;12(2):495-508.
16. Varshney K, Patel A, Ansari S, Shet P, Panag SS. Cannabinoids in Treating Parkinson's Disease Symptoms: A Systematic Review of Clinical Studies. Cannabis Cannabinoid Res. 2023;8(5):716-730.
17. Domen CH, Sillau S, Liu Y, Adkins M, Rajkovic S, Bainbridge J, et al. Cognitive Safety Data from a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase IIb Study of the Effects of a Cannabidiol and ?9-Tetrahydrocannabinol Drug on Parkinson's Disease-Related Motor Symptoms. Mov Disord. 2023;38(7):1341-1346.
18. Sousa A, DiFrancisco-Donoghue J. Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol Use in Parkinson's Disease: An Observational Pilot Study. Cureus. 2023 Jul 24;15(7):e42391. doi: 10.7759/cureus.42391. PMID: 37621812; PMCID: PMC10446505.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDOAVAL9), a parte autora, com 68 anos, possui doença de Parkinson, em situação clínica evolutiva. Em uso de medicamentos vigentes para o tratamento da doença, como biperideno, levodopa + benserazida, pramipexol, safinamida, além de sertralina, quetiapina (Evento 15, ANEXO3). Contudo, diante da progressão da doença, foi-lhe prescrito canabidiol. Nesse contexto, pleiteia provimento jurisdicional do produto canabidiol.
A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa incurável, que acomete entre 100 e 200 pessoas a cada 100.000 habitantes com mais de 40 anos de idade (1,2). A DP é causada pela morte de neurônios dopaminérgicos, localizados em estruturas cerebrais específicas (denominadas de sistema extrapiramidal) (3). Inicialmente, pensava-se que a DP era basicamente uma doença motora. Atualmente, é reconhecida como uma doença complexa com ampla gama de manifestações não-motoras. Suas principais manifestações clínicas são tremor, bradicinesia (lentificação dos movimentos voluntários), rigidez e instabilidade postural. Dentre as manifestações clínicas não-motoras, destaca-se disfunção cognitiva e demência, alucinações, transtornos do humor e distúrbios do sono.
A progressão da DP é variável e não há sinais ou sintomas capazes de predizer com precisão o curso da doença (2,4). No entanto, sabe-se que alguns eventos, como dificuldade para engolir, deterioração cognitiva, infecções de repetição e perda de peso, são indicativos de terminalidade. Estudo observacional, incluindo 618 participantes com diagnóstico de DP, verificou que a incapacidade (definida pela dificuldade em realizar atividades diárias de forma independente), em geral, ocorre entre três e sete anos após o início da DP (5). Nessa linha, a

DP acarreta em aumento de mortalidade com sobrevida média, depois do diagnóstico, variando de seis a 22 anos (6).

O objetivo do tratamento é reduzir a progressão da doença e controlar os seus sintomas (1,7). Infelizmente, atualmente, não há fármacos capazes de mudar o curso da doença. Estão disponíveis, portanto, apenas tratamentos sintomáticos. Para tratamento de sintomas leves, que não acarretem em prejuízo funcional, recomenda-se avaliar individualmente custo-benefício e, quando o paciente desejar, é possível utilizar inibidores da MAO-B, amantadina ou anticolinérgicos. Diante de prejuízo funcional, tanto levodopa quanto os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados (como pramipexol e ropinirol). Para pacientes com DP em estágio avançado, já em uso de levodopa, há possibilidade de combinação com outros fármacos antiparkinsonianos. Por exemplo, bromocriptina, cabergolina, pramipexol, entacapona e tolcapona. Caso o tratamento medicamentoso seja insuficiente, a cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (do inglês, deep brain stimulation) deve ser considerada.