Nota Técnica 297558

Data de conclusão: 30/12/2024 14:35:27

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 10ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 297558

CID: F32 - Episódios depressivos

Diagnóstico: Episódios depressivos.

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: antidepressivos tricíclicos, antiepilépticos e opioides, conforme PCDT (2). Há, ainda, intervenções não farmacológicas. Não há, contudo, tratamento equivalente àquele pleiteado considerando sua classe farmacológica e alvo terapêutico.

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 canabidiol (CBD) e? um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do ge?nero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2, bem como inibidor da recaptac?a?o e metabolismo da anandamida, com efeito na modulação da dor através de propriedades anti-inflamatórias (17).
Com relação ao uso de CBD para alívio da dor crônica, encontrou-se revisão sistemática publicada em 2017 e conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança de medicamentos à base de Cannabis em comparação com placebo ou medicamentos convencionais para tratamento da dor neuropática crônica (18). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECRs), duplo-cegos, comparando tratamento de Cannabis medicinal (medicamentos derivados de plantas e sintéticos à base de Cannabis) com placebo ou outros tratamentos para dor neuropática crônica em adultos, com uma duração de tratamento de, pelo menos, duas semanas e, ao menos, 10 participantes por grupo de tratamento. De um total de 1.881 estudos, apenas 16 apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. O percentual de pacientes que relataram alívio da dor de 50% ou mais foi maior nos pacientes em tratamento com medicamentos à base de Cannabis (20,9% vs. 17,3%; diferença de risco de 0,05; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,00 - 0,09 e P=0,04; I2=29%). Em paralelo, mais participantes saíram dos estudos devido a eventos adversos com medicamentos à base de Cannabis do que com placebo ou com medicamentos convencionais para tratamento da dor (10% vs. 5%; diferença de risco de 0,04; IC 95%: 0,02 - 0,07; P=0,0009; I2=25%). Não houve diferença entre os grupos na melhora da qualidade de vida relacionada com a saúde, no abandono dos medicamentos por falta de efeito e na frequência de eventos adversos graves. Os canabinóides foram associados a um risco aumentado de eventos adversos de curto prazo. Concluiu-se que alguns eventos adversos (particularmente sonolência ou sedação, confusão, psicose) podem limitar a utilidade clínica de medicamentos à base de cannabis. Cabe ressaltar que os estudos incluídos foram, em geral, de baixa qualidade metodológica e que não foram usadas escalas validadas para avaliação da dor em diversos deles, o que implica em cuidado na interpretação dos resultados (18).
Em revisão sistemática (19) de “uso medicinal de canabinóides", publicada em 2018, foram revisadas evidências para 79 estudos, 28 deles com avaliação para desfechos relacionados à dor crônica (apenas dois apresentavam baixo risco de viés). Treze estudos avaliaram

nabiximols; 5, nabilona; 4, fumo de THC; 3, spray oral de THC; 2, dronabinol; 1, Cannabis vaporizado (incluído 2 doses); 1, cápsulas de ácido ajuvenico; e 1, THC oral. Como resultados principais, o número médio de pacientes que relataram uma redução na dor de, pelo menos, 30% não atingiu significância estatística na comparação entre canabinóides e placebo (odds ratio de 1,41; IC95% 0,99 a 2,00; 8 estudos incluídos na análise). Outras análises demonstraram ganhos modestos em escores de dor e na impressão subjetiva de melhora dos pacientes, mas não houve diferença nos escores médios de qualidade de vida medidos pelo índice de estado de saúde EQ-5D (diferença média ponderada de -0,01; IC95% de -0,05 a +0,02; 3 estudos incluídos na análise). Os pacientes tratados com canabinóides apresentaram risco aumentado para eventos adversos graves a curto prazo (19).

Em 2019, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, publicou uma revisão de evidências buscando responder, entre outras questões, qual a eficácia clínica e a custo-efetividade de medicamentos à base de Cannabis para indivíduos com dor crônica (20). Extensa revisão da literatura foi conduzida, com mais de 19.000 estudos inicialmente selecionados e 20 ensaios clínicos randomizados incluídos na avaliação final. Foi encontrada pouca evidência de alta qualidade. A maioria dos estudos foram para CBD em combinação com THC. Houve apenas um ECR para THC sozinho e dois para nabilona. Não foi encontrada evidência para CBD sozinho e estudo que considerava uma preparação que continha CBD com uma pequena quantidade de THC (<1 mg) era de má qualidade. Como resultados principais, o comitê responsável concluiu que existe alguma evidência de baixa qualidade de que algumas preparações à base de Cannabis reduzam dor, porém mesmo nas situações em que se encontrou benefício o ganho foi considerado modesto (20). O NICE não recomenda o uso de canabidiol para controle da dor crônica em adultos, a menos que seja parte de um ensaio clínico (21).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
ALMA LAB CBD 3.000 MG FULLSPECTRUM - canabidiol	Solução oral na concentração de 50 mg/ml em frasco com 30mL	12	R$ 660,00*	R$ 7.920,00

* Cálculo com base em orçamento anexo (Evento 1, ORÇAM6, Página 1).

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. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possi?vel estimar o custo.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para o uso de canabidiol na condição em questão para a realidade brasileira, apenas para a realidade de países de alta renda como o Reino Unido (20).

Na revisão de evidências conduzidas pelo NICE previamente mencionada (20), foi elaborado modelo econômico para avaliar a custo-efetividade do fármaco pleiteado no cenário do tratamento da dor. Para todos os subgrupos específicos de tratamentos e condições avaliadas, o modelo produziu razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) muito acima da faixa geralmente aceita de £ 20.000 a £ 30.000 por QALY (anos de vida ajustados para qualidade) ganho. Isso deveu-se principalmente aos efeitos modestos do tratamento e ao custo alto e contínuo do tratamento. O modelo tinha uma série de limitações, incluindo a falta de dados de longo prazo em quase todos os parâmetros, mas nenhuma variação plausível em qualquer um dos parâmetros de entrada do modelo produziu RCEI’s perto de £20.000-£30.000/QALY ganho. No caso-base da comparação de spray de THC:CBD para dor crônica os custos

incrementais foram de £24.474 e os QALYs incrementais de 0,162, produzindo portanto uma RCEI de £151.431/QALY ganho.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se espera eficácia no alívio da dor com impacto relevante na qualidade de vida da parte autora.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Revisões sistemáticas e metanálises de estudos, incluindo variadas populações e formulações de canabinóides, relataram benefícios modestos ou inexistentes com uso de derivados de Cannabis para o tratamento da dor crônica e fibromialgia. Particularmente para a apresentação prescrita, de canabidiol, a evidência é escassa e não se pode afirmar benefícios com base nos estudos publicados na literatura.
Mesmo quando se assume o modesto benefício da intervenção, os produtos derivados de Cannabis apresentam relação de custo-efetividade desfavorável; mesmo um país de alta renda, como o Reino Unido, não recomenda uso para o tratamento da dor crônica, considerando seu custo excessivo e benefício incerto. Pode-se inferir, portanto, que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.
Compreende-se o desejo de buscar novas opções para o quadro clínico em tela. Os produtos derivados de Cannabis são promissores no tratamento de diversas condições de saúde; seguem, contudo, em fases iniciais de investigação científica.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Treede R-D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain reports. 2018;3.

2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2012. Available from: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf

3. Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonica's management of pain. 2010;

4. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of "nociplastic pain" by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. Pain. 2018;159:1176–1177. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001184. Cited: in: : PMID: 29768305.

5. Kosek E, Cohen M, Baron R, Mico J-A, Rice ASC. Reply. Pain. 2018;159:1177–1178. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001185. Cited: in: : PMID: 29768306.

6. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, Franco H, Ho K-Y, Lara-Solares A, Li CC-F, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. Curr Med Res Opin. 2019;35:1011–1018. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042. Cited: in: : PMID: 30479161.

7. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70:1630–1635. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59. Cited: in: : PMID: 18003941.

8. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Disponível em: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

9. Goldenberg D. Initial treatment of fibromyalgia in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromialgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H265051009

10. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. Jama. 1998;280:147–151.

11. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain. 2000;84:95–103.

12. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. The Lancet. 2011;377:2226–2235.

13. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.

14. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 8 de maio de 2017;5(2).

15. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reum. 2010;50(1):56–66.

16. Tauben D, Stacey BR. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. [Internet]. UpToDate; 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults.

17. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, Abate M, Faggiana G, Proto MC, Fiore D, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for

therapeutic applications. Pharmacol Ther. 2017;175:133–150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. Cited: in: : PMID: 28232276.

18. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2. Cited: in: : PMID: 29513392.

19. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015;313:2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358. Cited: in: : PMID: 26103030.

20. National Institute for Health and Care, Excellence. Cannabis-based medicinal products [B] Evidence review for chronic pain. Guidance. [Internet]. 2019. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/evidence/b-chronic-pain-pdf-6963831759.

21. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline. [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/resources/cannabisbased-medicinal-products-pdf-66141779817157.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo (Evento 1, LAUDO 4, Página 1) onde consta pela história clínica apresentada que é portador de dor crônica intratável e fibromialgia, apesar dos CID's divergentes. Também relata ansiedade e depressão pelas dores, mialgia difusa, artralgia lombar e artrose. Utiliza escitalopram 10mg, pregabalina, fluoxetina, naproxeno, tramadol, rivotril, amitriptilina, duloxetina, dipirona 1g e tizanidina. Realizou bloqueio para dor em 2001 e rizotomia occipital em dezembro de 2023, além de outros tratamentos (terapia neural, estimulação elétrica transcraniana, hidrogênio molecular e modulação hormonal). Desenvolveu síndrome do intestino irritável. Nesse contexto solicita o uso de Canabidiol 3.000mg Fullspectrum 0,25 ml pela manhã e 0,25 ml à tarde, por tempo indeterminado.
A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (1). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (2). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesa?o de tecidos o?sseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesa?o ou disfunc?a?o do sistema nervoso) ou mista (3).
Há três mecanismos biológicos implicados na dor: o nociceptivo, o nociplástico e o neuropático (4–6). Estes frequentemente coexistem, o que por vezes culmina na denominação de dor mista. A dor nociceptiva é a dor na qual há dano tecidual demonstrável, como ocorre na osteoartrose, na artrite reumatóide e nas dores músculo-esqueléticas em geral (2). A dor nociplástica caracteriza-se por hipersensibilidade em tecido não lesionado, manifestando-se

por sensação de peso e tensão. Por exemplo, a fibromialgia, a síndrome de dor regional complexa e a síndrome do intestino irritável (4). Por fim, a dor neuropática é a dor em que existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso periférico ou central. O paciente comumente descreve a dor neuropática como "queimação, agulhadas, dormências" em uma distribuição anatômica específica (7). Para o diagnóstico de dor neuropática, além das características específicas da dor, faz-se necessário o diagnóstico de uma condição de base predisponente, como diabetes ou quimioterapia.

A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (8,9) . Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (10), resultando em significativo impacto econômico (10–12).

As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisiatria, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (13). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que o medicamento não é foco único do tratamento.

Para a fibromialgia não há um consenso quanto ao tratamento dentre os protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais (14,15). O seu tratamento se dá de forma multidisciplinar combinando intervenções não-farmacológicas e farmacológicas, sendo a prática de exercícios físicos o tratamento mais eficaz para esta condição.

Para a maioria dos pacientes com dor neuropática crônica, o tratamento inicial envolve antidepressivos selecionados (antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, ou inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina, como a venlafaxina e a duloxetina) ou medicamentos anticonvulsivantes (como a gabapentina ou pregabalina), com terapia tópica adjuvante (por exemplo, a lidocaína tópica e o adesivo de capsaicina) quando a dor é localizada. Nessa linha, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (PCDT) de dor crônica, elaborado pelo Ministério da Saúde em 2012, opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento da dor neuropática englobam medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (2).

Menos da metade dos pacientes com dor neuropática responderá a um único agente (10). No entanto, as evidências são escassas sobre a eficácia de combinações específicas e a segurança do tratamento combinado. Os opióides devem ser considerados uma opção de segunda ou terceira linha, especialmente quando há expectativa de que possam ser prescritos a longo prazo (16). O uso de Cannabis e derivados da Cannabis é controverso (2).