

Nota Técnica 27170

Data de criação: 18/02/2021 09:15:32

Data de conclusão: 18/02/2021 09:23:05

Paciente

Idade:

32 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

M79.7 Fibromialgia, F41.1 Ansiedade generalizada e F33.1 Transtorno depressivo recorrente episódio atual moderado.

CID:

M79.7 - Fibromialgia

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Canabidiol

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Uso interno Hempflex 3000 CBD 50mg/ml 2fr. Tomar 20 gotas 2x ao dia.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Não

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Estão disponíveis diversas alternativas de estabilizadores do humor, antipsicóticos e antidepressivos para o manejo de pacientes com THB. Em paralelo, estão disponíveis antidepressivos (amitriptilina, fluoxetina, nortriptilina) e anticonvulsivantes (carbamazepina e gabapentina) para tratamento de Fibromialgia.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

O medicamento pleiteado não está previsto na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, portanto, não existem genéricos e similares disponíveis na lista supracitada.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Canabidiol

Laboratório:

GreenCare / FarmaUSA

Marca Comercial:

Hempflex

Apresentação:

Hempflex 3000 CBD 50mg/ml

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Canabidiol

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

ORÇAMENTO DE IMPORTAÇÃO JUNTADO AO PROCESSO

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Canabidiol

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptção e metabolismo da anandamida [\(22\)](#). No Brasil, atualmente, há dois produtos que derivam da cannabis com registro ativo na ANVISA: apenas o Mevatyl® (Canabidiol 25 mg + Tetraidrocanabinol 27 mg) está registrado como medicamento, o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/mL possui uma autorização sanitária como produto de cannabis. Estudos da América do Norte sugerem benefícios do CBD no manejo de dor crônica [\(23\)](#), dor neuropática [\(24,25\)](#) e náuseas [\(26\)](#).

Com relação ao uso de CBD para alívio da dor crônica, parte importante da Fibromialgia, encontrou-se revisão sistemática 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 [\(27\)](#). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, comparando tratamento de cannabis medicinal (medicamentos derivados de plantas e sintéticos à base de cannabis) contra placebo ou outros tratamentos para dor neuropática crônica em adultos, com uma duração de tratamento de pelo menos duas semanas e pelo 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 a base de cannabis (20,9% vs. 17,3%; diferença de risco de 0,05; intervalo de confiança de 95% entre 0,00 a 0,09 e $P=0,04$; $I^2=29\%$), ao mesmo tempo mais participantes saíram dos estudos devido a eventos adversos com medicamentos à base de cannabis do que com placebo ou medicamentos convencionais para tratamento da dor (10% vs. 5%; diferença de risco de 0,04; intervalo de confiança de 95% entre 0,02 a 0,07; $P=0,0009$; $I^2=25\%$). 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 efeitos adversos graves. Alguns efeitos adversos, particularmente sonolência, sedação, confusão e psicose, podem limitar a utilidade clínica dos medicamentos à base de cannabis. Cabe ressaltar que os estudos incluídos foram de baixa qualidade metodológica e também não foram usadas escalas validadas para avaliação da dor, o que exige cuidado na interpretação dos resultados.

Em outra revisão sistemática, foram incluídos 79 estudos e 6.462 pacientes foram randomizados para o uso de canabinóides ou placebo para tratamento da dor crônica, não mostrando diferença significativa na redução da dor entre os grupos (37% vs. 31%; odds ratio 1,41; intervalo de confiança de 95% entre 0,99 a 2,00 e $P=0,64$; $I^2=47$). Entretanto, os pacientes tratados com canabinóides apresentaram risco aumentado para eventos adversos graves a curto prazo (28).

No caso da parte autora especificamente, o uso de CBD traz importante risco associado. Meta-análise sugere que os sintomas de mania, característicos do THB, podem ser exacerbados após o uso de cannabis em pacientes com diagnóstico de THB (29). Foram incluídos na meta-análise dois estudos com 4.815 e 705 participantes, que acompanharam pacientes com diagnóstico de THB, usuários de cannabis, por 3 e 8 anos. O uso de cannabis triplicou o risco de aparecimento de sintomas de mania ($OR=2,97$; $IC95\%=1,80-4,90$). Soma-se o risco aumentado de psicose e de agravamento dos sintomas de ansiedade (30,31).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Revisão sistemática e metanálise de estudos, incluindo variadas populações e formulações de canabinóides, relataram benefícios modestos ou inexistentes para o tratamento da dor crônica (importante sintoma da Fibromialgia), oriundos de estudos de baixa qualidade metodológica. Ademais, um país de alta renda como o Reino Unido, não recomenda canabidiol para o tratamento da dor crônica e considera seu custo excessivo. 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.

Além da eficácia duvidosa e do custo excessivo, é fundamental considerar os potenciais danos à saúde da parte autora. Há evidências sugerindo que o uso de CBD exacerbe sintomas de mania em pacientes com diagnóstico de THB, como o caso em tela (29). Mesmo que a prescrição de CBD especificasse a finalidade de controlar dor crônica, comorbidade

apresentada pela parte autora, o risco de agravamento do THB supera qualquer benefício potencial.

Em acréscimo, há alternativas medicamentosas com eficácia e segurança comprovadas, disponíveis pelo SUS, tanto para manejo de THB quanto de fibromialgia.

Por fim, apesar de a ANVISA conceder a autorização especial para a importação do fármaco em situações especiais, o produto pleiteado não está devidamente registrado em nossa agência sanitária, de forma que sua eficácia e segurança não foram adequadamente avaliadas.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2013;28\(5\):421–7.](#)
- [2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) and International Society for Bipolar Disorders \(ISBD\) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20\(2\):97–170.](#)
- [3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
- [4. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68\(3\):241–51.](#)
- [5. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
- [6. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129\(5\):383–92.](#)
- [7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59\(6\):530–7.](#)
- [8. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6\(2\):127–37.](#)
- [9. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2008;108\(1–2\):49–58.](#)
- [10. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord.* 2008;10\(5\):625–34.](#)
- [11. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016;18\(5\):440–50.](#)
- [12. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo](#)

Bipolar do tipo I [Internet]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>

13. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;

14. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;

15. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;

16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf

17. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3

18. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3

19. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5(2):20.

20. Heymann RE, Paiva E dos S, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50(1):56–66.

21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: <https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0>

22. 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.

23. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. Pain Med. 2009;10(8):1353–68.

24. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. Curr Med Res Opin. 2007;23(1):17–24.

25. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. PloS One. 2010;5(12):e14433.

26. Machado Rocha FC, Stefano S, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira L, Da Silveira D. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl). 2008;17(5):431–43.

27. 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).

28. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2015;313(24):2456–73.

- [29. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2015;171:39–47.](#)
- [30. Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? Depress Anxiety. 2017;34\(11\):1006–17.](#)
- [31. National Academies of Sciences E and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press; 2017.](#)
- [32. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products \[B\] Evidence review for chronic pain. Guidance. \[Internet\]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/evidence/b-chronic-pain-pdf-6963831759>](#)
- [33. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products: summary of NICE guidance. \[Internet\]. 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1108>](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora foi diagnosticada com Fibromialgia aos 25 anos de idade, associada a Transtorno de Humor Bipolar (THB) e a Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) (Evento 1, LAUDO6, Página 1). Atualmente, encontra-se em uso de duloxetina 120 mg/dia, pregabalina 150 mg/dia, lamotrigina 200 mg/dia e de óleo de Canabidiol Hempflex 425mg/dia.

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássica envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade a despeito de normais sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia (falta de prazer). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de depressão bipolar consiste na combinação de tristeza e anedonia com, pelo menos, quatro outros sintomas (por exemplo, mudanças no padrão de sono, de apetite, de energia, de atividade psicomotora, de concentração e de pensamento) com duração mínima de duas semanas (3). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios.

Globalmente, o THB possui prevalência estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (4). No Brasil, encontrou-se prevalência estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (5). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (6). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (7,8) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (9). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (10). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o THB é responsável por 9,9 milhões de anos perdidos à incapacidade, o que representa a 16ª principal causa de anos perdidos à incapacidade no mundo (11). Estimou-se que, globalmente,

o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US\$ 1.904 a US\$ 33.090. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de THB em episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia (12). Como segunda linha, sugere-se o antipsicótico quetiapina. Finalmente, como terceira linha de tratamento, recomenda-se o estabilizador de humor lamotrigina. Indica-se também que o uso de antidepressivos (como a fluoxetina), quando em associação a estabilizadores de humor (como o ácido valproico) ou antipsicóticos (como a olanzapina), pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Depois da remissão do quadro depressivo, sugere-se estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina ou carbamazepina) ou antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina ou clozapina) para tratamento de manutenção. Diretrizes internacionais reforçam o tratamento indicado em diretriz nacional (2,13–16).

Importante comorbidade da parte autora, 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 (17,18). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para Fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (19). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos (19,20). O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição. Em metanálise executada pelo governo canadense, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes e 5,7 para ISRN (classe na qual está a duloxetina). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício (21). Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).