

# Nota Técnica 72930

Data de conclusão: 19/04/2022 15:34:39

## Paciente

---

**Idade:** 7 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Camaquã/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 72930

---

**CID:** G37 - Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

**Diagnóstico:** Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, Outras esfingolipidoses, Tetraplegia espástica.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Produto

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Descrição:** Alpinia Zerumbet

**O produto está inserido no SUS?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** Alpinia Zerumbet

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** toxina botulínica A (6).

### Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** Alpinia Zerumbet

**Custo da tecnologia:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** Alpinia Zerumbet

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A Alpinia zerumbet (também referida como Alpinia speciosa K.) é uma planta de origem asiática e membro da família Zingiberaceae. Encontra-se amplamente distribuída no Brasil, onde é popularmente chamada de “colônia”. Alguns estudos pré-clínicos, conduzidos em roedores, demonstraram: (i) efeitos anticolinérgicos, antiespasmódicos e miorrelaxantes no intestino delgado (7,8); (ii) bloqueio dose-dependente do nervo ciático (9); (iii) efeito vasorrelaxante endotélio-dependente (10,11), e (iv) efeito cardiodepressivo (12). O mecanismo de ação envolvido no efeito miorrelaxante dos músculos espásticos parece estar relacionado à ação do Ca<sup>2+</sup>. Embora não totalmente esclarecido, sugere-se mecanismo de bloqueio dos canais de Ca<sup>2+</sup> tipo L, por diminuir a condutância às correntes de Ca<sup>2+</sup> (12).

Os estudos clínicos, contudo, são escassos. Considerando sua atividade miorrelaxante, recuperamos apenas um estudo clínico, conduzido com 15 pacientes com história de acidente vascular cerebral (AVC) e que tiveram, como seqüela, hemiparesia unilateral e espasticidade do músculo gastrocnêmio, porém com flexão plantar e marcha independente preservadas. Pacientes com comorbidades como epilepsia foram excluídos do estudo. Todos os 15 pacientes foram submetidos à eletromiografia de superfície do músculo gastrocnêmio, antes e após 10 aplicações tópicas diárias (0,05mL, equivalente a 2 jatos do produto) de óleo essencial de Alpinia zerumbet na panturrilha. Os músculos contralaterais saudáveis sem aplicação do óleo foram usados como controles. A análise mostrou que, tanto no gastrocnêmio lateral quanto no medial, os valores de todas as variáveis estudadas (raiz quadrada média, amplitude máxima e frequência de potência mediana) foram significativamente diminuídos nas pernas patológicas durante a contração muscular ( $P < 0,05$ ). Além disso, os músculos espásticos apresentaram resultados diferentes antes e após a aplicação dérmica do óleo essencial: os valores médios da raiz quadrada média e da frequência de potência mediana aumentaram significativamente no gastrocnêmio lateral e medial, e também, a amplitude máxima aumentou no gastrocnêmio medial ( $P < 0,05$ ) (13). Estes resultados sugerem que o produto pleiteado tenha potencial atividade na contração muscular espástica esquelética promovendo relaxamento e melhora do desempenho muscular. Entretanto, é importante considerar que foi conduzido em adultos, sem acometimento neuromotor primário, com marcha independente preservada e que não apresentavam epilepsia ou histórico convulsivo, ou seja: população de características antagônicas àquelas apresentadas pela parte autora.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** indeterminado.

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Alpinia Zerumbet

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Apesar dos resultados promissores, estes são escassos e restritos a um grupo populacional específico, destoante das características apresentadas pela parte autora. Em outras palavras, não há evidência científica robusta o suficiente para sustentar a indicação do produto pleiteado à parte autora.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221.
2. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1099-109.
3. Liaw HR, Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Late infantile metachromatic leukodystrophy: Clinical manifestations of five Taiwanese patients and Genetic features in Asia. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 9;10:144.
4. Tardieu M, Zérah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S, Husson B, Zafeiriou D, Parenti G, Bourget P, Poirier B, Furlan V, Artaud C, Baugnon T, Roujeau T, Crystal RG, Meyer C, Deiva K, Heard JM. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):712-720.
5. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 7;10:94.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espasticidade [Internet]. 2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/PCDT\\_Espasticidade\\_29\\_05\\_20](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/PCDT_Espasticidade_29_05_20)

7. Bezerra MA, Leal-Cardoso JH, Coelho-De-Souza NA, Criddle DN, Fonteles MC. Myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Alpinia speciosa* on rat ileum. *Phytother Res* 2000;14:549–51.
8. Nascimento NR, Leal-Cardoso JH, Lessa LM, Roriz-Filho JS, Cunha KM, Fonteles MC. Terpinen-4-ol: mechanisms of relaxation on rabbit duodenum. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:467–74.
9. Leal-Cardoso JH, Moreira MR, da Cruz GM, de Moraes SM, Lahlou MS, Coelho-De-Souza AN. Effects of essential oil of *Alpinia zerumbet* on the compound action potential of the rat sciatic nerve. *Phytomedicine* 2004;11:549–53.
10. Lahlou S, Galindo CA, Leal-Cardoso JH, Fonteles MC, Duarte GP. Cardiovascular effects of the essential oil of *Alpinia zerumbet* leaves and its main constituent, Terpinen-4-ol, in rats: role of the autonomic nervous system. *Planta Med* 2002;68:1097–102.
11. Pinto NV, Assreuy AM, Coelho-de-Souza NA, Ceccatto VM, Magalhães PJ, Lahlou S et al. Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of *Alpinia zerumbet* and its main constituent 1,8-cineole in rats. *Phytomedicine* 2009;16:1151–5.
12. Santos BA, Roman-Campos D, Carvalho MS, Miranda FM, Carneiro DC, Cavalcante PH et al. Cardiodepressive effect elicited by the essential oil of *Alpinia speciosa* is related to L-type Ca<sup>2+</sup> current blockade. *Phytomedicine* 2011;18:539–43.
13. Maia MO, Dantas CG, Xavier Filho L, Cândido EA, Gomes MZ. The Effect of *Alpinia zerumbet* Essential Oil on Post-Stroke Muscle Spasticity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Jan;118(1):58-62. doi: 10.1111/bcpt.12439. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26132090.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora, hoje com cinco anos de idade, tem histórico de alteração posicional de marcha desde os primeiros passos. Aos 1 ano e seis meses esta alteração foi relacionada à sinovite (inflamação na membrana sinovial - que reveste a articulação), embora sem qualquer sinal ecográfico. Aos dois anos e cinco meses, após vacinação anti-meningocócica B, apresentou episódio epilético, seguido de piora da marcha. Passou por internação para investigação de meningite, descartada após exames diagnósticos negativos. Na semana seguinte à internação, evoluiu com piora progressiva da marcha associada com ataxia (sintomas que afetam a coordenação desses movimentos, derivados de diversas condições médicas ou neurológicas degenerativas do sistema nervoso que comprometem os

movimentos de várias regiões do corpo) e diagnóstico clínico de encefalomielite aguda disseminada após exame de neuroimagem, motivo que levou a uma nova internação. Ao episódio da alta foi encaminhada para avaliação com geneticista, que diagnosticou clínica, laboratorial e geneticamente, Leucodistrofia Metacromática (MLD) em sua forma infantil sintomática. Hoje, encontra-se com lentidão de fala, dependência de apoio para a marcha, alimentando-se por gastrostomia, em uso de fraldas e dos seguintes medicamentos: gabapentina, diazepam, clonazepam, oxcarbazepina, baclofeno e canabidiol. Pleiteia, em processo, acesso ao canabidiol, a adesivos transdérmicos de escopolamina, e ao fitoterápico Esta nota versará sobre o pleito do medicamento fitoterápico de alpinia zerumbet para o alívio da distonia muscular.

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença neurodegenerativa hereditária autossômica recessiva pertencente ao grupo das doenças de armazenamento lisossomal. É causada por mutações no gene que codifica a enzima arilsulfatase A (ARSA), que causam deficiência da mesma. Por sua vez, esta deficiência causa acúmulo de lipídios que contêm sulfato (sulfatídeo), predominantemente no sistema nervoso central e periférico, causando destruição da camada protetora de gordura (bainha de mielina) que circunda os nervos (desmielinização), dano microglial e neurodegeneração, levando a deficiência motora e cognitiva progressiva (1). Trata-se de doença rara, com taxa de prevalência de 1 em 40.000 - 160.000 em todo o mundo. Em algumas populações isoladas, a incidência é maior, como por exemplo no grupo dos Habbanitas (judeus) com prevalência estimada em 1 em 75, entre os índios Navajo em 1 em 2.500, e entre os grupos árabes de Israel é estimado em 1 em 8.000 (1).

Clinicamente, três formas principais de LDM podem ser distinguidas com base na idade de início: infantil (sintomas clínicos começando antes dos 30 meses de idade); juvenil (sintomas entre 2,5 e 16 anos) e adulto (sintomas após os 16 anos de idade). As manifestações clínicas e o grau de neurodegeneração na LDM são diversas e dependem do tipo de mutação e do nível de deficiência enzimática (2). A hipótese é que quanto menor a atividade enzimática mais precocemente a doença se manifesta, porém tal associação ainda não foi totalmente demonstrada. A forma mais comum é a infantil, encontrada em 50–60% de todos os pacientes. As manifestações clínicas deste tipo de LDM iniciam até os 30 meses de idade e esta forma de LDM é considerada a mais grave, caracterizada pela falta ou mínima atividade residual de ASA, o que acarreta rápida neurodegeneração. A doença geralmente começa com anormalidades da marcha ou atraso nos marcos motores iniciais. Os estágios iniciais podem ser caracterizados por fraqueza muscular, movimentos patológicos, neuropatia, bem como regressão do desenvolvimento. Observa-se neuropatia periférica, que está associada à diminuição da condução nervosa motora e sensorial (1,3). Posteriormente, ocorrem frequentemente neuropatia periférica, regressão da fala, das habilidades cognitivas, motoras, deterioração das habilidades motoras finas, espasticidade, ataxia, convulsões, deficiência visual e auditiva. A fase terminal é caracterizada pelo desenvolvimento de retardo psicomotor grave e frequentemente ocorre atrofia do nervo óptico, paralisia pseudobulbar e bulbar e alteração da deglutição e respiração. A morte de pacientes com forma infantil tardia ocorre ainda na infância, após cerca de 5 anos do início dos sintomas (a sobrevivência após 5 anos após o início dos sintomas é de 25% e a sobrevivência após 10 anos é zero) (1).

Atualmente, não existe um tratamento eficaz para LDM. A terapia de reposição enzimática intratecal está sendo investigada em estudos clínicos (4), mas no momento não está aberta para recrutamento de novos pacientes. Para pacientes pré-sintomáticos, o transplante de medula óssea (TMO) ou de células-tronco hematopoéticas (HSC) pode ser útil, mas o potencial terapêutico desse procedimento permanece controverso (5). É possível que a quantidade de ARSA secretada pelas células normais após o transplante não seja suficiente para corrigir de

forma cruzada uma deficiência nas células do sistema nervoso dos pacientes (1). Resultados encorajadores vêm sendo obtidos usando terapia gênica para entrega do gene ARSA de tipo selvagem usando vetores baseados em vários sorotipos de vírus, bem como usando células-tronco mesenquimais, porém estas terapias ainda carecem de resultados conclusivos quanto à sua eficácia e segurança em longo prazo. Nos pacientes com sintomas mais graves, restam as terapias de reabilitação paliativas, com intuito de tentar diminuir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.