



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT N° 579/2021

Vitória, 02 de junho de 2021.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
representada por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 5ª Vara Federal Cível de Vitória – MM. Juíza de Direito Dra. Maria Cláudia de Garcia Paula Allemand – sobre o medicamento: **Canabidiol 200 mg/ml**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial a Requerente é portadora de síndrome demencial decorrente de ALZHEIMER, já há 13 (treze) anos em diagnóstico definitivo, com declínio cognitivo, transtorno de linguagem, apraxia de marcha, disfagia, controle esfíncteriano prejudicado, estando totalmente dependente de terceiros para realização de suas atividades diárias, tais como alimentação, mobilidade, autocuidado, higiene. Em decorrência de sua doença vem em tratamento regular com uso de inibidor de acetilcolinesterase (donepezil 10 mg/dia), em associação com a memantina, 20 mg/dia, com refratariedade clínica (ausência de melhoras nos sintomas). Em razão da ausência de evolução no tratamento, então, possui indicação terapêutica para o uso de Cannabidiol, visando desacelerar o processo de perda de qualidade funcional e melhora das alterações de comportamento, sendo-lhe prescrito, 50mg/dia de Cannabidiol, com ajustes semanais de 50mg/dia. Frisa-se que o limite da dose diária máximo a se atingir sem o aparecimento de efeitos colaterais é de 400 MG por dia.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Consta laudo médico emitido em 30/04/21, proveniente da rede privada, com as seguintes informações: a paciente possui 87 anos e foi diagnosticada com Doença de Alzheimer há 13 anos, em uso de inibidor de acetilcolinesterase (donepezil 10mg/dia) associado a memantina 20 mg/dia, apresentando clinicamente dependência funcional severa, apraxia de marcha, disfagia, controle esfíncteriano prejudicado e transtorno de linguagem. Tendo em vista a refratariedade clínica, foi proposto o uso de canabidiol 50 mg/dia, observando-se melhora da linguagem, resposta à reabilitação motora com ganho de capacidade de marcha independente e melhora do controle esfíncteriano após 2-3 semanas de uso.
3. Consta prescrição do medicamento Canabidiol 200 mg/ml.
4. Consta Ofício da SESA/GEAF informando os possíveis substitutos padronizados no SUS para tratamento da Doença de Alzheimer.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. A **doença de Alzheimer (DA)** responde por cerca de 60% de todas as demências, o que a torna a causa principal de demência. Quanto ao curso clínico, apresenta-se com início insidioso e deterioração progressiva. O prejuízo de memória é o evento clínico de maior magnitude.
2. Esta se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos.
3. Os fatores de risco bem estabelecidos são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados). A etiologia



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

de DA permanece indefinida, embora progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento da **Doença de Alzheimer** e outras síndromes demenciais degenerativas, deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.
2. Os inibidores da colinesterase, que retardam a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo no tratamento das síndromes demenciais degenerativas.
3. A donepezila, rivastigmina e galantamina têm propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todas inibem a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, por bloquear a enzima acetilcolinesterase. Ao contrário da donepezila, a rivastigmina inibe a butilcolinesterase e a acetilcolinesterase. A galantamina, além de inibir a acetilcolinesterase, tem atividade agonista nicotínica. A significância clínica destas diferenças ainda não foi estabelecida. A donepezila tem meia-vida mais longa, sendo a administração feita 1 vez ao dia.
4. A conclusão geral das revisões sistemáticas, mesmo considerando as limitações e os tamanhos de efeito, é a de que, para o tratamento da DA, os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos domínios cognitivos e na função global, sendo indicados em demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO PLEITO

1. **Canabidiol 200 mg/ml:** O canabidiol é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero *cannabis* e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida. Nos últimos anos, estudos *in vitro* e *in vivo* sugeriram efeito antiepiléptico do canabidiol, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides.
- CBD é um dos 80 canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa* e não produz os efeitos psicoativos típicos da planta. A farmacologia do CBD é complexa, envolvendo interação direta e/ou indireta com receptores de diversos sistemas de controle celular. Os efeitos ansiolíticos, antidepressivos, antiaversivos e antipsicóticos do CBD são bem estabelecidos, e parecem envolver a facilitação da transmissão serotoninérgica, ativação de receptores de serotonina do tipo 5-HT1 e o acúmulo do endocanabinoide anandamida. Além da ação ansiolítica, vários efeitos farmacológicos do CBD *in vivo* decorrem de sua ação inibitória sobre o sistema de recaptação e degradação da anandamida, fazendo-a acumular nas sinapses. O CBD possui baixa afinidade de ligação por receptores de canabinoides dos tipos CB1 e CB2, podendo, porém, mesmo em baixas concentrações, agir como antagonista destes receptores em experimentos *in vitro*.
- De acordo com protocolo de utilização do **CBD** elaborado pelo Conselho Federal de Medicina, o **CBD** deverá ser utilizado em adição às medicações que o paciente vinha utilizando anteriormente e o tratamento com o **CBD** pode começar com doses de 2,5mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias. A dose pode ser aumentada em 5mg/kg/dia a cada sete dias, até a dose máxima de 25mg/kg/dia, em duas doses ao longo de, no mínimo, cinco semanas a partir do início do tratamento, a fim de determinar a dose ideal com garantia de segurança e tolerabilidade.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Ao prescrever o **CBD**, é importante o médico estar atento às possíveis interações medicamentosas com drogas metabolizadas pelo sistema de citocromos P-450, especialmente se envolverem os citocromos 3A, 2C, 1A, 2D6 e 2B, o que ocorre com várias drogas antiepiléticas. Portanto, é recomendado que seja feita a dosagem dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes antes e durante o tratamento com o CBD, bem como a monitoração das enzimas hepáticas e hemograma.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente cabe esclarecer que o medicamento **Canabidiol 200 mg/ml** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. No entanto, cumpre informar que estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Doença de Alzheimer **os medicamentos Donepezila (comprimidos de 5 e 10 mg), Galantamina (capsula de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg), Rivastigmina (cápsulas de 1,5mg, 3mg, 4,5mg e 6 mg; solução oral de 2 mg/ml) e adesivos transdérmicos (9 e 18 mg) e Memantina 10 mg comprimido**, disponibilizados pela rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem. **Ou seja, a rede pública de saúde disponibiliza diversas alternativas terapêuticas para tratamento da condição da Requerente.**
3. Em relação ao Canabidiol, uma extensa revisão dos estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em animais e poucos em humanos, sugere que este **canabinoide** é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico. **Todavia, não há estudos posteriores**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

suficientes em humanos, que possam ser caracterizados como das Fases 2 (dois) e 3 (três) dos estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia. Os estudos existentes envolvem número limitado de participantes de pesquisa.

4. Ao lado do perfil favorável de efeitos adversos, nos últimos 40 anos vêm sendo acumuladas evidências experimentais que apontam o CBD como uma substância com um amplo espectro de ações farmacológicas. Muitas dessas ações têm um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles: a epilepsia, a esquizofrenia, a doença de Parkinson, a **doença de Alzheimer**, isquemias, diabetes, náuseas, câncer, como analgésico e imunossupressor, em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento. As evidências de eficácia foram observadas em diferentes níveis, do pré-clínico em animais, aos ensaios clínicos em pacientes, dependendo de cada doença estudada. Para as epilepsias refratárias da criança e do adolescente, existem evidências em todos os níveis, até os ensaios clínicos controlados e duplo-cegos, todavia, com número restrito de pacientes.
5. Uma revisão sistemática, publicada em 2009 pelo grupo Cochrane, buscou averiguar se os canabinoides (entre eles, o canabidiol) são clinicamente eficazes no tratamento da demência. Para isso, buscou-se estudos randomizados e controlados por placebo. Apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão. Trata-se de um ensaio clínico randomizado desenhado para avaliar os efeitos do tetra-hidrocanabinol (THC) em anorexia em pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer. Foram incluídos 15 pacientes, diagnosticados com doença de Alzheimer, que se recusavam a se alimentar. O peso corporal dos participantes do estudo aumentou mais durante o tratamento com THC do que durante os períodos de placebo ($P=0,006$). Ademais, o tratamento com THC aliviou sintomas comportamentais ($P=0,050$), como agressividade e afeto negativo ($P=0,045$). Euforia, sonolência e cansaço ocorreram mais frequentemente durante o tratamento com THC do que com placebo.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6. Cabe ressaltar que uma revisão sistemática, publicada em 2019, acerca do uso de canabinóides para o tratamento de doenças mentais encontrou apenas o ensaio clínico randomizado descrito acima avaliando a eficácia e a segurança do uso de canabinóides no tratamento da doença de Alzheimer.
7. Em 2020 foi publicada uma revisão sistemática, que explorou a eficácia e segurança do uso de canabinoides para manejo de sintomas neuropsiquiátricos da doença de Alzheimer, mais precisamente de agitação e agressividade. Foram incluídos seis ensaios clínicos, somando 422 pacientes. O tratamento utilizado foi o THC em 171 pacientes (cinco estudos) e a nabilona (canabinóide sintético) em 38 pacientes (um estudo). A duração do tratamento variou de três dias a sete semanas. Os estudos incluídos exibiram baixa qualidade metodológica de forma que não foi possível concluir acerca da efetividade e segurança dos canabinoides para tratamento de sintomas neuropsiquiátricos da doença de Alzheimer.
8. Atualmente os estudos fornecem “prova de princípio” de que o CBD e possivelmente as combinações de CBD-THC são candidatos válidos para novas terapias de DA. **No entanto, investigações adicionais devem abordar o potencial de longo prazo do CBD e avaliar os mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos.**
9. Esclarecemos que em 22/04/20 foi publicada a autorização sanitária do primeiro produto à base de *Cannabis* para ser comercializado no país. De acordo com a autorização divulgada no Diário Oficial da União (D.O.U.), o produto é um fitofármaco, com concentração de THC de até 0,2% e, portanto, deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B. A autorização, conforme solicitação da empresa, é para produção no Brasil do produto à base de canabidiol. Com a autorização concedida, as empresas podem iniciar a fabricação e a comercialização do produto. **Conforme a autorização, o canabidiol poderá ser prescrito quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

10. A indicação e a forma de uso dos produtos à base de *Cannabis* são de responsabilidade do médico assistente, sendo que os pacientes devem ser informados sobre o uso dos produtos em questão. As informações fornecidas devem contemplar: os riscos à saúde envolvidos; a condição regulatória do produto quanto à comprovação de segurança e eficácia, informando que o produto de *Cannabis* não é medicamento; os possíveis efeitos adversos, tomando como exemplo, mas não se restringindo a isso, a sedação e o comprometimento cognitivo, que podem impactar no trabalho, no ato de dirigir e operar máquinas ou em outras atividades que impliquem riscos para si ou terceiros; e os cuidados na utilização. Além disso, o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) sobre a utilização do produto de *Cannabis*.
11. O regulamento prevê que o comércio será feito exclusivamente mediante receita médica de controle especial. As regras variam de acordo com a concentração de tetra-hidrocanabinol (THC). Nas formulações com concentração de THC de até 0,2%, o produto deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação de receita em até 60 dias. Já os produtos com concentrações de THC superiores a 0,2% só poderão ser prescritos a pacientes terminais ou que tenham esgotado as alternativas terapêuticas de tratamento. Nesse caso, o receituário para prescrição será do tipo A, com validade de 30 dias, fornecido pela Vigilância Sanitária local, padrão semelhante ao da morfina, por exemplo. Cabe ressaltar que as importações de produtos derivados de *Cannabis*, como o canabidiol, continuam autorizadas de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 335/2020.
12. De acordo com laudo médico juntado aos autos, trata-se paciente idosa, com 87 anos, diagnosticada com Doença de Alzheimer há 13 anos, em uso de inibidor de acetilcolinesterase (donepezil 10mg/dia) associado a memantina 20 mg/dia, apresentando clinicamente dependência funcional severa, apraxia de marcha, disfagia, controle esfíncteriano prejudicado e transtorno de linguagem.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

13. **Ocorre que não constam informações pormenorizadas sobre todas as associações utilizadas, o tempo de uso com cada medicamento, bem como sobre os manejos clínicos e demais tomadas de decisões clínicas realizadas e sinais e sintomas apresentados que caracterizem a refratariedade ao tratamento disponível na rede pública. Cabe ressaltar que de acordo com exposto em laudo médico, pode-se inferir que não foram utilizadas todas as alternativas terapêuticas padronizadas e disponíveis na rede estadual de saúde para tratamento da condição da Requerente.**
14. Reforçamos ainda que os procedimentos e medicamentos disponíveis no SUS, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências científicas disponíveis e acompanhadas por estudo de impacto financeiro para o Sistema público de Saúde brasileiro, porém acima de qualquer mérito visando sempre o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam eficazes e seguros.
15. Frente ao exposto e considerando que não há informações a respeito da tentativa prévia de utilização de todas as alternativas terapêuticas padronizadas supracitadas (dose utilizada, período de tratamento, associações medicamentosas, bem como possíveis intolerâncias/falhas terapêuticas com o uso dos mesmos), e principalmente considerando que as evidências quanto a eficácia e segurança do medicamento Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer são limitadas, necessitando de estudos mais robustos, este Núcleo entende que, com base apenas nos documentos anexados aos autos, não ficou demonstrada de forma técnica pormenorizada a refratariedade da paciente frente a todas as opções de tratamento disponíveis na rede pública de saúde.





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer. Disponível em:
<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>. Acesso em 02/06/21.

Nota Técnica CNJ 27628. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados-pdf.php?output=pdf&token=nt:27628:1614627683:fabd993f5b9a0077fbd3734coeffa8a33add9d3b8f77b45b6e9f31700e6a0568>. Acesso em 02/06/21.

In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217094/>. Acesso em 02/06/21.

The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448595/>. Acesso em 02/06/21.

Chronic Treatment with 50 mg/kg Cannabidiol Improves Cognition and Moderately Reduces A β 40 Levels in 12-Month-Old Male A β PP^{swe}/PS1 Δ E9 Transgenic Mice. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116258/>. Acesso em 02/06/21.