

**Estudo de Fase III para Avaliação da
capacidade analgésica do Extrato de
Canabidiol / Delta-9-tetra-hidrocanabinol em
pacientes portadores de Dor Neuropática
Crônica refratária**

Dr Antonio Santos de Araújo Júnior
Pesquisador responsável
Neurocirurgião Hospital Sírio-Libanês e Neurocientista

Dor neuropática

Definição (International Association for the Study of Pain):

- “Uma experiência sensorial e emocional desagradável, associado a uma lesão tecidual atual ou potencial, ou descrita em termos de tais lesões”
- “Dor iniciada ou causada por lesão primária no Sistema Nervoso”
- “Dor provocada ou causada por estímulo não-doloroso”
- É um tipo de dor crônica de difícil tratamento

Dor aguda vs Dor crônica

Característica	Dor Aguda	Dor Crônica
Causa	Conhecida	Desconhecida
Duração da dor	Rápida, bem localizada	Persiste após a cicatrização, > 6 meses
Plano de Tratamento	Tratar a doença de base	Tratar a doença de base e a dor
Fenômeno doloroso	É um sintoma de alguma doença	É uma doença à parte da doença de base

Efeitos da dor crônica

Performance física

- Incapacidade de realizar atividades de vida diária
- Problemas do sono

Morbidade psicológica

- Depressão
- Ansiedade
- Angústia
- Perda da auto-estima

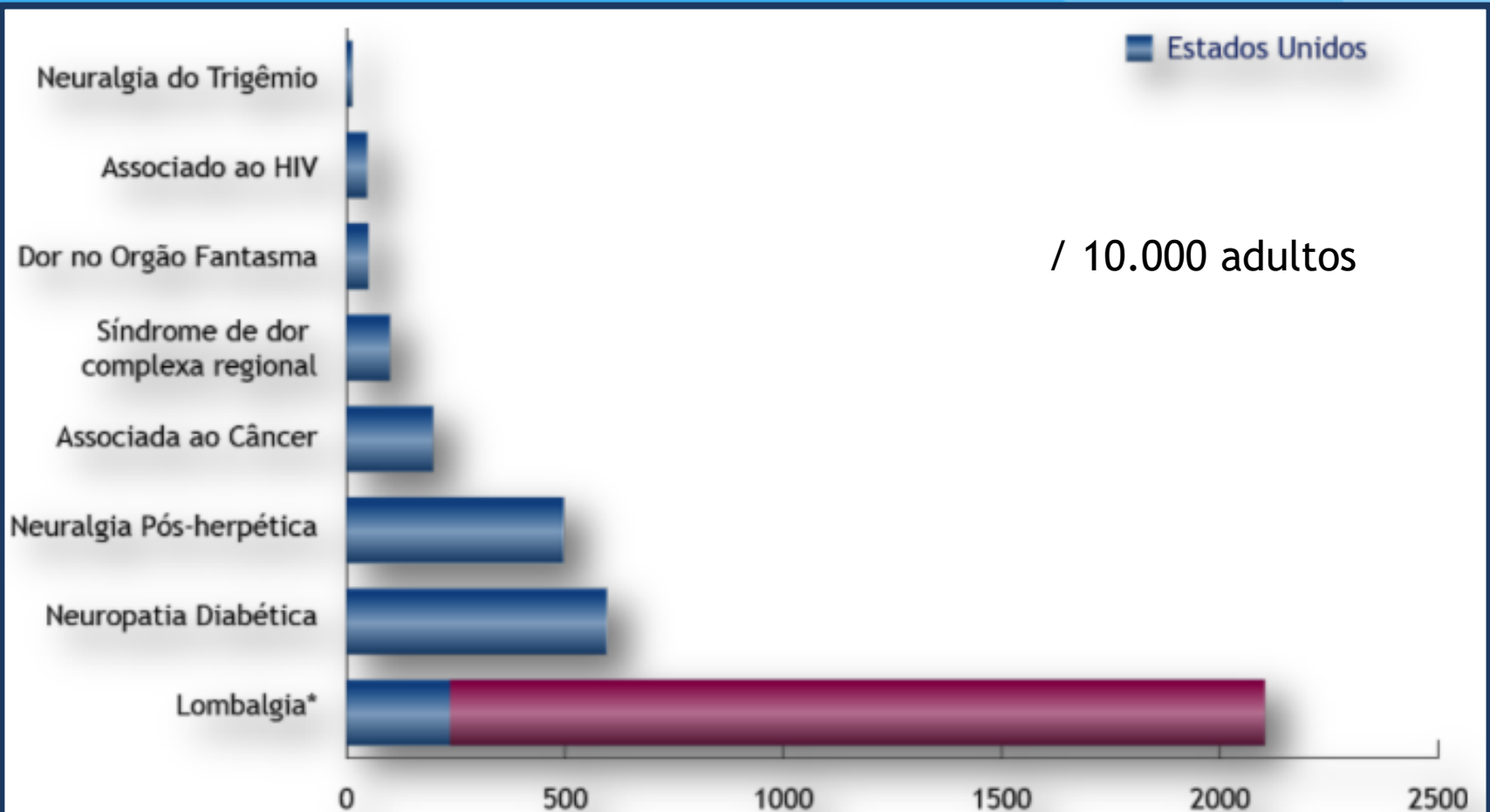
Consequências sociais

- Relacionamento com amigos e familiares
- Atividade sexual
- Isolamento social

Consequências laborais

- Custos previdenciários e com convênios médicos
- Incapacidade
- Ausência no trabalho

Prevalência da dor neuropática (EUA)



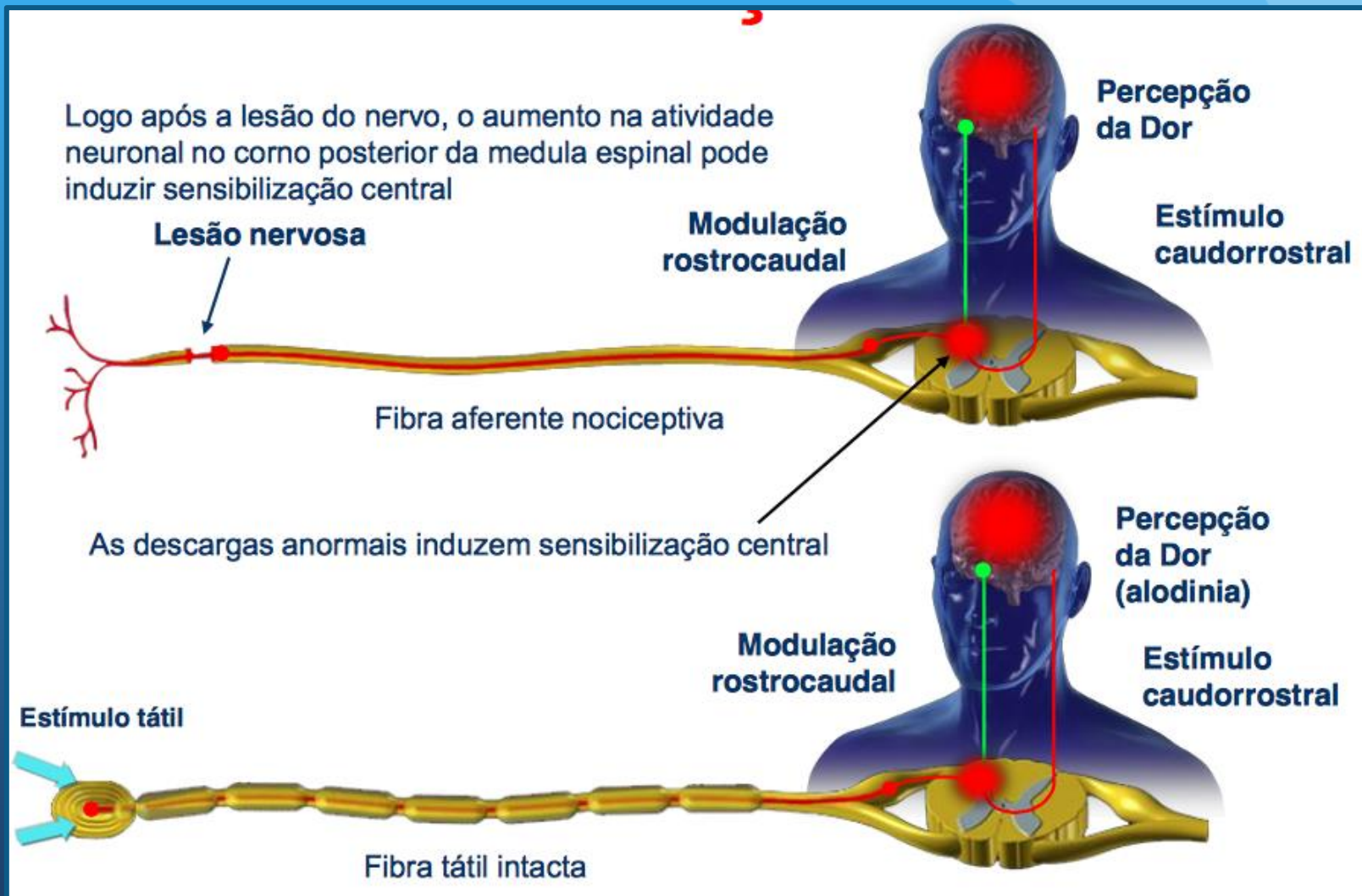
*Assume-se que 1 de cada 10 pacientes com dor de coluna tem um componente de dor neuropática

†Considera-se que os estimados são conservadores obs

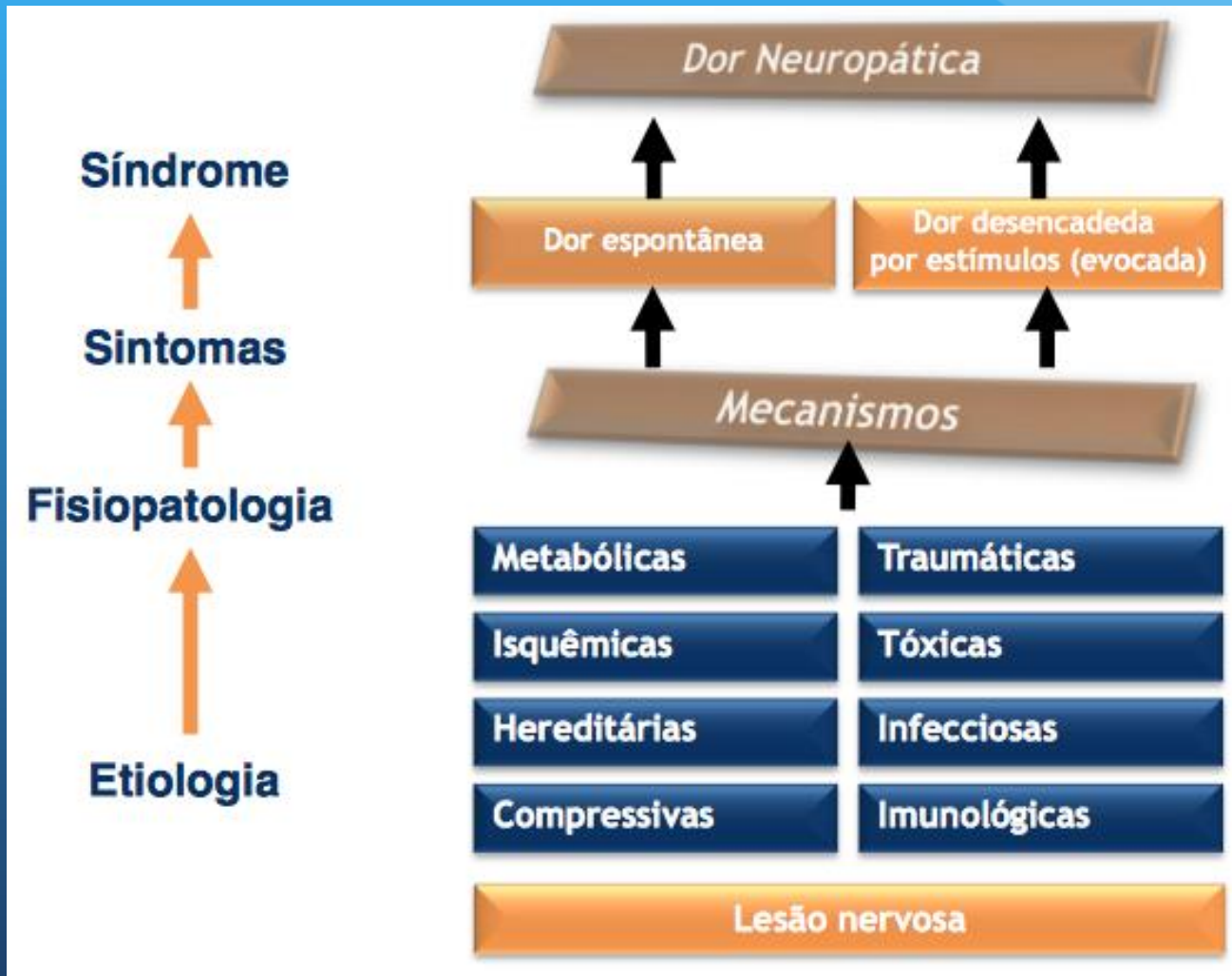
Prevalência dor neuropática (Brasil)

- Estima-se que de 4-8% da população brasileira têm dor crônica
- Destes, cerca de 50% são decorrentes de Dor neuropática - cerca de 5 milhões de brasileiros

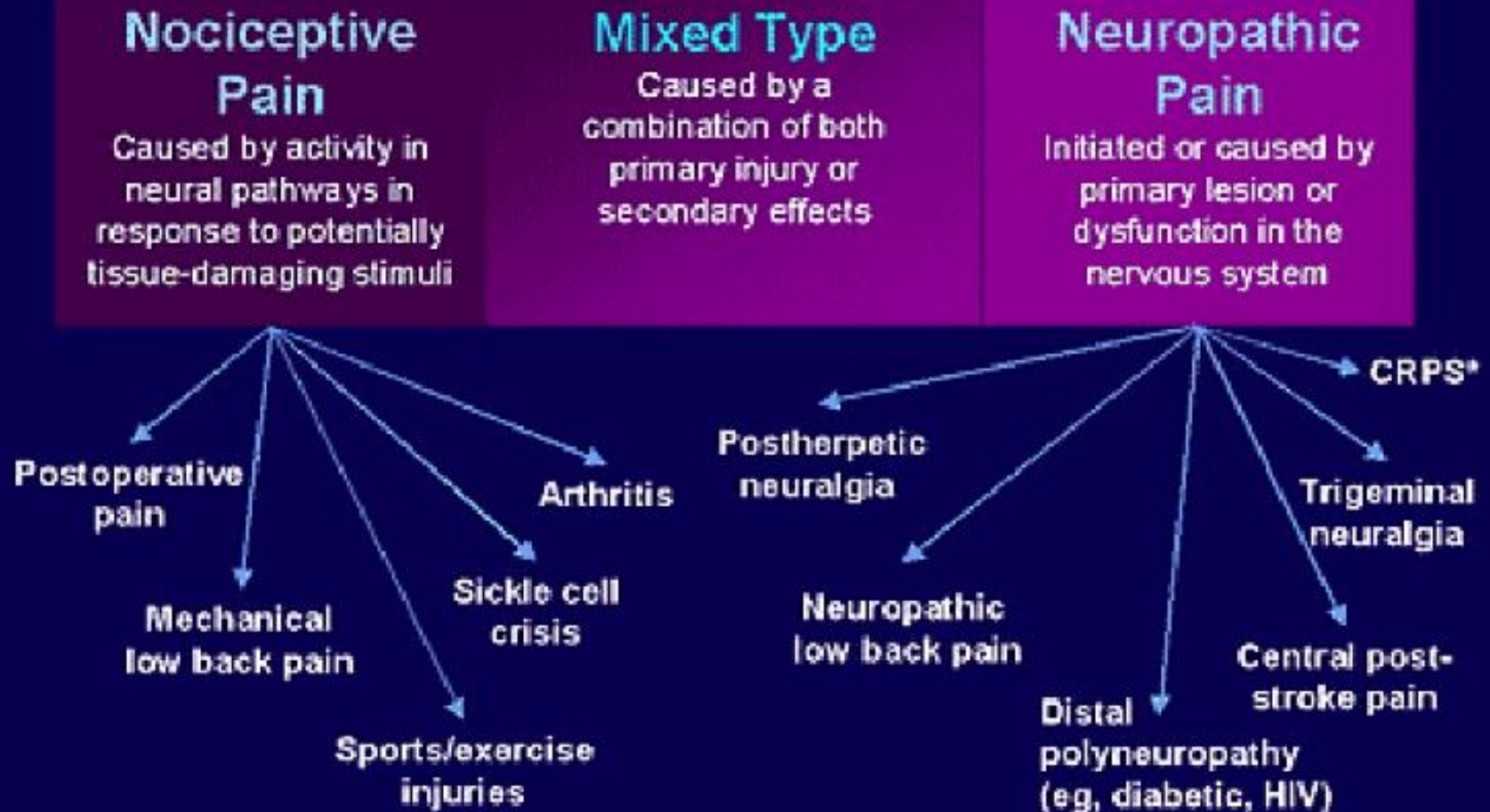
Fisiopatologia da dor neuropática (sensibilização central)



Etiologia da dor neuropática



Etiologia da Dor nociceptiva vs Dor neuropática



*Complex regional pain syndrome

Etiologias da Dor neuropática no Brasil

- Síndrome dolorosa diabética
- Neuralgia pós-herpética (pós infecção por herpes zoster)
- Neuralgia por vírus do HIV
- Pós-traumática / Iatrogênica (síndrome radicular pós-laminectomia, lesão intraoperatória do nervo torácico longo em cirurgia de mama)

Síndrome dolorosa Diabética

- É a neuropatia periférica mais comum na humanidade!!
- Responde por mais hospitalizações em pacientes diabéticos do que qualquer outra complicação da doença!
- Responde por 50-70% das amputações não-traumáticas no mundo!
- É causada pela desmielinização (perda do encapsamento) dos nervos periféricos por obstrução do *vasa nervorum*

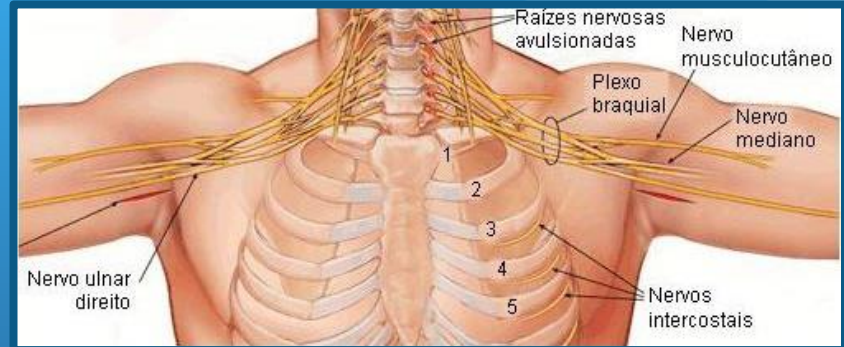
Neuralgia pós-herpética

- Infecção por vírus neurotrópico - varicela zoster
- Dor de difícil tratamento!!



Neuropatia traumática

- Fraturas
- Lesões do plexo braquial (quedas de motocicletas)

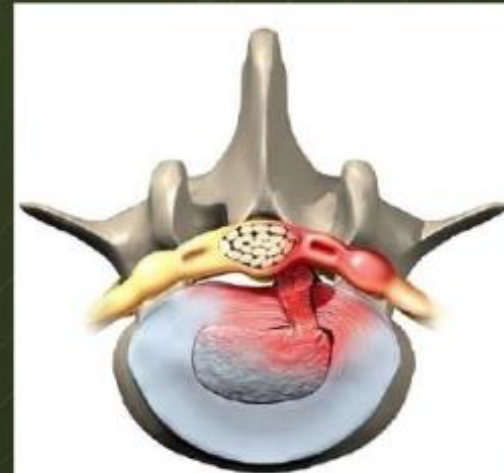


- Síndrome compartimental
 - Lesão de nervo fibular - pé caído após fratura da perna (acidentes automobilísticos)

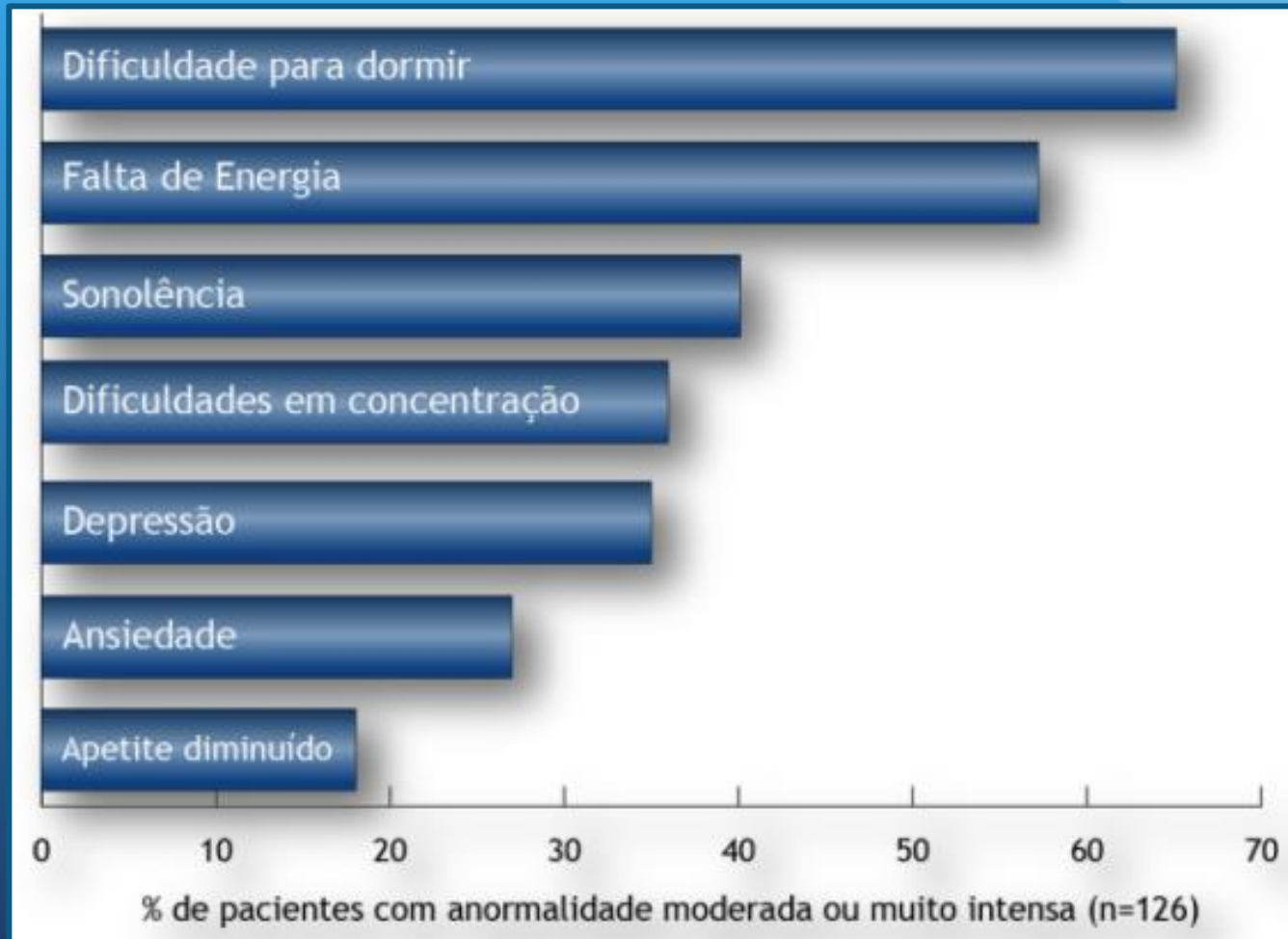


Neuropatia iatrogênica (síndrome radicular pós-laminectomia)

- Compressão de raízes da coluna lombar ou cervical
- Traumatismo intra-operatório com fibrose de raiz
- Perda de força muscular e perda de sensibilidade no local de inervação da raiz nervosa

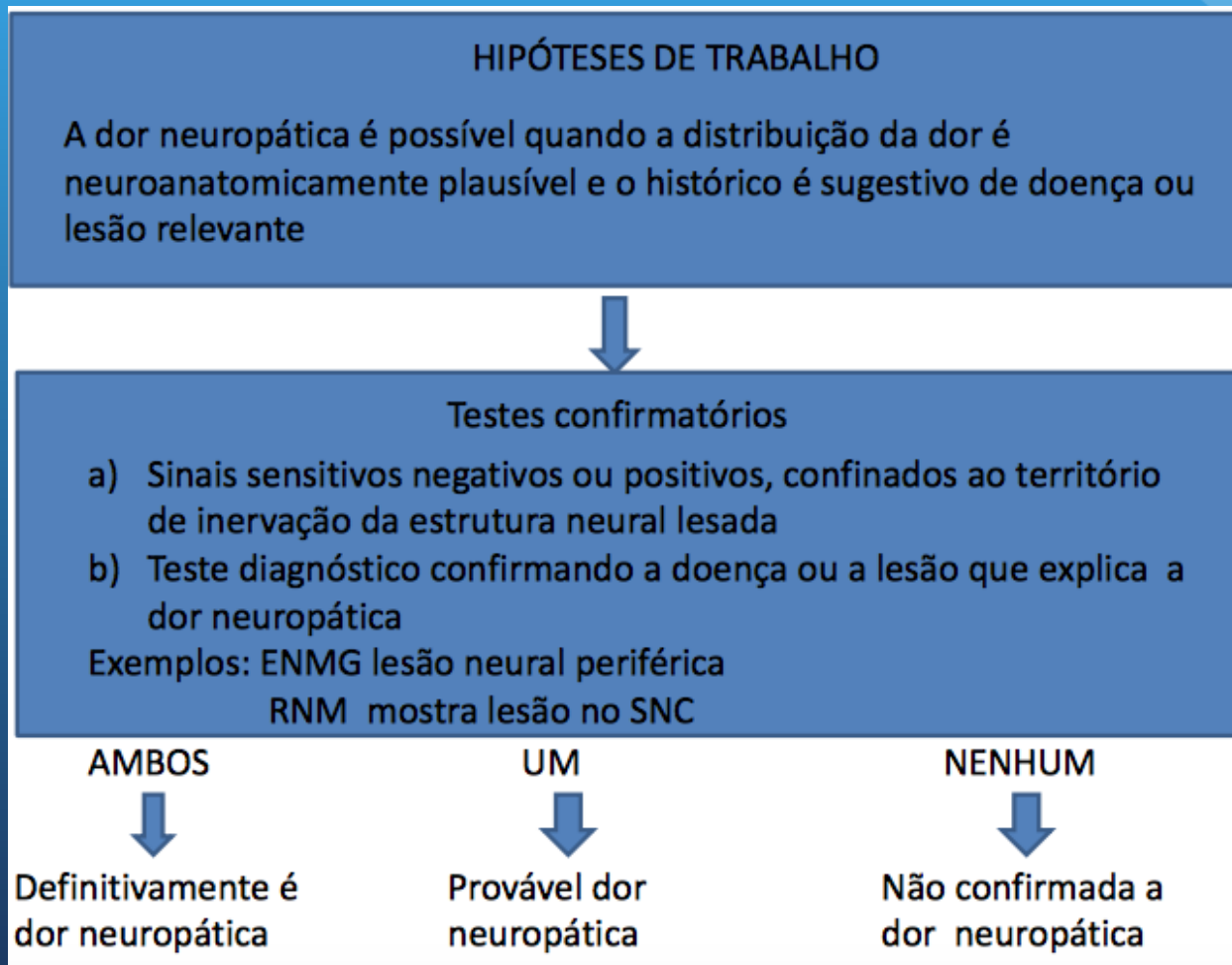


Sintomas associados à dor neuropática



Diagnóstico da dor neuropática

- Eminentemente clínico (vide organograma)
- Teste DN-4 com pontuação maior ou igual a 4 é diagnóstico!!



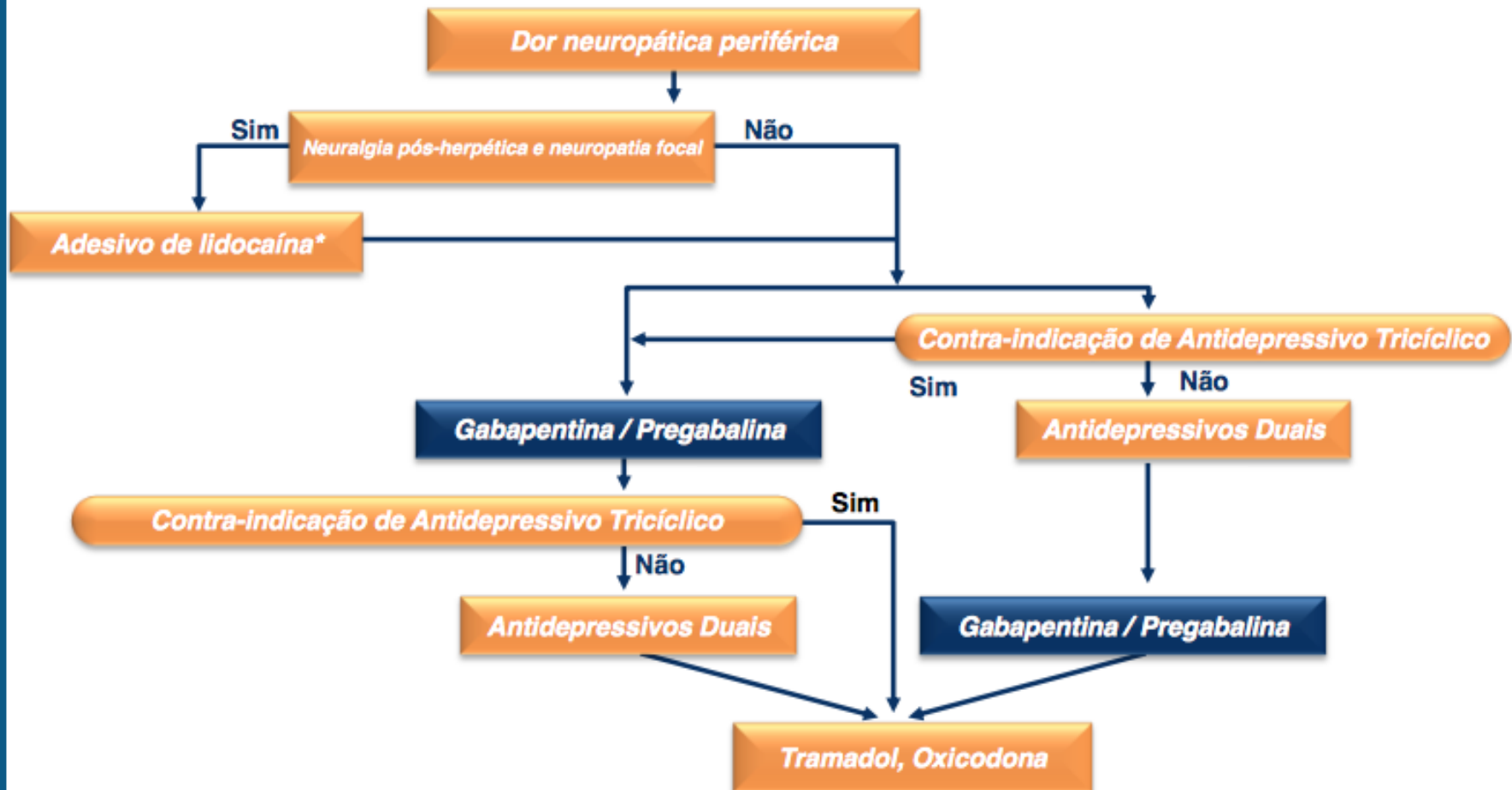
Descritores da dor

- Queimação
- Choque
- Formigamento
- Adormecimento
- Dor espontânea

Exame neurológico

- Perda de sensibilidade no local da lesão nervosa
- Alodínea (dor com estímulo tátil não doloroso)
- Hiperpatia (dor crescente com mesmo estímulo álgico)

Tratamento da Dor neuropática



*Demonstra-se um efeito de alívio da dor em pacientes com alodínea que tenham utilizado lidocaína tópica

Tratamento da Dor neuropática

Tratamentos de Primeira Linha

- Antidepressivos Tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina) - NNT 2,5
- Inibidores da recaptção de Serotonina e Noradrenalina (Duloxetina e Venlafaxina) - NNT 5,2
- Ligantes do canal de cálcio (Gabapentina e Pre-gabalina) - NNT 4

Tratamentos de Segunda Linha

- Lidocaína tópica - NNT 4,4
- Analgésicos opióides (Tramadol, Oxiconona e Morfina) - NNT 2,5

NNT (Number Needed to Treat) é um termo estatístico - número de pessoas que se necessita tratar para uma ter redução de 50% da dor!
- quanto menor o NNT maior a eficácia do tratamento!

Tratamento da Dor neuropática

Tratamentos de Terceira Linha

- Inibidores da recaptção de Serotonina (Paroxetina, Citalopram e Fluoxetina)
- Adesivos de capsaicina

Tratamentos de Quarta Linha

- Metadona - analgésico opióide forte sintético
- Canabinóides !!

Uso de canabinóides no tratamento da dor neuropática

Estudo de Meta-análise *Pain Physician* - Setembro 2017

- Inclusão de 24 ensaios clínicos randomizados e duplos-cego
- 1.334 pacientes !!
- Redução significativa da dor crônica, principalmente em pacientes portadores de dor neuropática (-0,78 à -0,43, $p < 0,0001$)

Aviram J, Samuelly-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E755-E796.

Legislação

Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo

Resolução CREMESP nº 268, de 7 de outubro de 2014

Regulamenta o uso do canabidiol nas epilepsias mioclônicas graves do lactente e da infância, refratárias a tratamentos convencionais já registrados na ANVISA.

Determina que o canabidiol poderá ser prescrito pelo médico mediante assentimento do paciente e consentimento livre e esclarecido assinado pelo seu responsável legal.

Legislação

Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo

Resolução CFM nº 2.113, de 16 de dezembro de 2014

O uso compassivo do canabidiol (CBD), foi autorizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) para crianças e adolescentes portadores de epilepsias refratárias a tratamentos convencionais.

Detalha os critérios para emprego do CBD com fins terapêuticos no País, veda a prescrição da cannabis in natura para uso medicinal, bem como de quaisquer outros derivados, e informa que o grau de pureza da substância e sua apresentação seguirão determinações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Legislação

Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo

A partir das RDCs 03/2015, 17/2015 e 66/2016 da ANVISA

Incluem o CBD da lista C1;

Define as modalidades de importação;

Permitem o uso de compostos contendo THC;

Permitem novas formas de administração.

Para que o paciente consiga a **autorização* da importação excepcional de produtos ricos em Canabidiol (CBD) na Anvisa**, precisará dos seguintes documentos:

I - Formulário para Importação e Uso de Produto à Base de Canabidiol - **Formsus**;

II - **Laudo de profissional** legalmente habilitado: contendo a descrição do caso, CID, justificativa para a utilização de produto não registrado no Brasil em comparação com as alternativas terapêuticas já existentes registradas pela Anvisa, bem como os tratamentos anteriores, nome do paciente, data, assinatura, carimbo e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe;

III - **Prescrição do produto** por profissional legalmente habilitado: prescrição receituário Tipo C (Branco em duas vias) contendo obrigatoriamente nome do paciente e do produto, posologia, quantitativo necessário, tempo de tratamento, data, assinatura, carimbo e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe; e

IV- **Declaração de Responsabilidade** e Esclarecimento para a utilização excepcional do produto. Este documento deve conter a assinatura e carimbo do profissional legalmente habilitado, assinatura do paciente ou responsável, local e data.

Medropharm GmbH - Greenfields Healthcare

Produtos e posologia

- Boas Práticas Agrícolas (GPA);
- Boas Práticas de Produção (GMP);
- Certificados orgânicos;
- Produção e extração Suíça;
- Presentes na Europa, Canadá, EUA, Uruguai, Argentina, Brasil e Austrália .

Produtos e posologia

Cápsulas



Genética: M-1661

Cápsulas CBD 60 unidades - 6000mg

Cada cápsula contém 100 mg de CBD e 3,5 mg de THC

Acompanha mento e ajustes terapêuticos

Caso haja alteração de quaisquer dados da prescrição inicial do produto durante a validade do cadastro e/ou o quantitativo autorizado de produto à base de Canabidiol, em associação com outros canabinóides, seja insuficiente para este período, o interessado deverá enviar nova prescrição e solicitar a alteração necessária

A renovação do cadastro deve ser realizada mediante a apresentação de novo laudo de profissional legalmente habilitado contendo a evolução do caso após o uso do produto à base de Canabidiol e, nova prescrição contendo obrigatoriamente nome do paciente e do produto, posologia, quantitativo necessário, tempo de tratamento, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe.

Proposta de Estudo

Estudo de Fase III para Avaliação da capacidade analgésica do Extrato de Canabidiol / Delta-9-tetra-hidrocanabinol em pacientes portadores de Dor Neuropática Crônica refratária

Estudo de Iniciativa do Pesquisador

Centro do Estudo - Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês

Aprovação requerida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Beneficente de Senhoras do Hospital Sírio-Libanês

Quatro centros recrutadores de pacientes

Proposta de Estudo

- Centro de Dor do Hospital Sírio-Libanês - Prof Dr João Valverde
- Centro de Dor neuropática do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Prof Dr Daniel Ciampi
- Ambulatório de Dor neuropática do Hospital Emílio Ribas - Dr Guilherme Sciascia Olival
- Ambulatório de Dor crônica do Instituto de Psiquiatria da FMUSP - Prof Dr Guilherme Lepski

Delineamento do estudo (I)

- Triagem e busca ativa de pacientes pelos 06 pesquisadores, 01 enfermeira e 01 acadêmico de Medicina da Liga da Dor - FMUSP
- Primeira abordagem, diagnóstico da dor neuropática
Teste DN-4 - pontuação maior que 4 !!
- Randomização segundo etiologia da dor (diabética, pós-herpética, HIV e pós-traumática/iatrogênica), pela idade do paciente e tempo de doença - realizada por estatístico - pesquisadores "cegos" !!
- Dois braços de intervenção - placebo e CBD 7,5%/THC 0,9%

Delineamento do estudo (II)

Primeira consulta com especialista, confirmar diagnóstico - enfermeira do estudo aplica testes/questionários :

- PainDetect - descritores da dor segundo as qualidades mais queixadas;
 - WHOQoL-bref - escala de qualidade de vida simplificada;
 - Escala de pensamento catastrófico sobre a Dor (B-PCS) - grau de impacto comportamental e emocional da dor;
 - Escala de Beck - avaliação de transtornos de humor tanto para espectro depressivo
-
- Aplicação do Termo de Consentimento Livre e esclarecido
 - Entrega de frasco com 30 cápsulas - placebo ou 25mg CBD/THC

Delineamento do estudo (III)

Retorno em 30 dias

- Avaliar aceitação de medicação e efeitos colaterais
- Aplicar teste de Morisky - adesão ao tratamento medicamentoso
- Se tratamento sem eventos adversos significativos - nova liberação de frasco com 60 cápsulas - placebo ou 100mg CBD/THC

Retorno em 60 dias

- Nova avaliação de adesão, Morisky
- Enfermeira aplica todos os testes novamente (PainDetect, WHOQoL-bref, etc)
- Estatístico realiza primeira análise de dados - avaliar eficácia analgésica - avaliar se intersecção de grupos
- Nova liberação de frasco com 90 cápsulas - placebo ou 100mg CBD/THC

Retorno em 90 dias

- Enfermeira aplica questionários
- Estatístico - análise final - fim do estudo - resultados significantes prolongar tratamento dos pacientes do estudo

Muito obrigado !

“ Só os olhos que
choram sabem ver ”

Teixeira de Pascoaes,
em *Divina tragédia*

