

Nota Técnica 181126

Data de conclusão: 24/11/2023 09:38:00

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canela/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 181126

CID: F84.0 - Autismo infantil

Diagnóstico: E 29 - Disfunção testicular / E03 - Hipotireoidismo congênito / F84.0 - Autismo infantil / G 40 - Epilepsia / G 80 - Paralisia cerebral / I 15.2 - Hipertensão secundária a afecções endócrinas.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): densitometria óssea, de julho de 2022, evidenciando densidade mineral óssea abaixo do esperado para a idade cronológica; eletroencefalograma, de maio de 2020, com atividade potencialmente epileptiforme generalizada; e laudos médicos.

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: para tratamento de epilepsia, há múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina), bem como cirurgia da epilepsia (7). Para manejo de agressividade no contexto do TEA, risperidona e aripiprazol aparecem entre alternativas farmacológicas descritas em PCDT (6). Por fim, para o alívio da dor, tem-se antidepressivos tricíclicos, antiepilépticos e opioides (11). 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 CBD é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero *Cannabis* (19). 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 CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides.

Acerca do uso de CBD no tratamento de epilepsia, uma revisão sistemática, publicada em 2018, foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança do CBD como tratamento adjuvante de pacientes com epilepsia através de busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials e US National Institutes of Health Clinical Trials Registry (20). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo ou uni-cegos, controlados por placebo, com o CBD (ou o placebo) como droga de adição a um esquema de fármacos antiepilépticos já em uso. O desfecho primário foi a redução percentual e a proporção de pacientes com 50% ou mais de redução da frequência mensal de qualquer tipo de crise. De um total de 164 estudos, apenas três apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. A intervenção em todos esses estudos foi com uma formulação farmacêutica específica (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) e todos os estudos apresentavam como critérios de inclusão ter o diagnóstico de síndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut. Para essas condições, o uso da formulação específica com CBD resultou em melhora do controle das crises: 37,2% apresentaram melhora de pelo menos

50% na frequência mensal de crises com o uso da intervenção, contra 21,2% no grupo placebo (razão de risco 1,76, intervalo de confiança de 95% entre 1,07 a 2,88 e $P=0,025$). Estudo observacional (de qualidade metodológica inferior aos incluídos na revisão descrita anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento (21). A dose média de CBD utilizada foi de 25 mg/kg/d. Após 96 semanas de seguimento, 24% dos participantes interrompeu o tratamento, predominantemente por ausência de eficácia (15%) e por eventos adversos (5%). Cerca de metade dos participantes apresentou redução de, pelo menos, metade das crises epiléticas ao longo do tempo. Em contrapartida, 88% dos participantes experimentaram algum evento adverso associado ao tratamento, como diarreia (29%), sonolência (22%) e convulsão (17%). Dentre eles, 33% apresentou evento adverso grave, como convulsão (9%), estado de mal epilético (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%).

Com relação ao uso de CBD no TEA, revisão sistemática, publicada em 2022, avaliou o uso de Cannabis e canabinóides no TEA (22). Foram identificados seis estudos, com o número amostral de um a 188 participantes (crianças, adolescentes e adultos) com diagnóstico de TEA. Dentre eles, cinco avaliaram a eficácia e segurança do extrato de Cannabis na apresentação de óleo rico em CBD; dois, do extrato de Cannabis na apresentação de CBD em solução; um, do dronabinol, que é um análogo sintético de THC dissolvido em óleo de gergelim; e um, da canabivarina (CBDV). Além das diferentes apresentações, a proporção de CBD e de THC variou entre os estudos, de 6 a 75% de CBD combinado a de 1 a 1,5% de THC. São estudos, por ora, metodologicamente frágeis: relato de caso (23), análises retrospectivas de casos (24); estudos de seguimento antes e depois do tratamento sem comparador (25–27); ensaios clínicos explorando o mecanismo de ação do CBD (28–30).

Há, portanto, na literatura poucos estudos observacionais (relatos e séries de caso) com tamanho amostral pequeno, critérios de inclusão e medidas de desfecho pouco definidos e que utilizaram proporções e apresentações diversas de CBD. Além desses estudos observacionais, não há evidência que sustente o benefício da medicação pleiteada, tornando-a, no momento, tão somente uma hipótese e uma intervenção experimental para a condição em questão. Da mesma forma, não há evidência de que seja superior aos tratamentos disponíveis pelo SUS, entre eles a risperidona, recomendada no protocolo do Ministério da Saúde (6). Ainda que não fosse suficiente essa ausência de conhecimento sobre a eficácia, a segurança, especialmente em longo prazo, não foi comprovada.

A questão está longe de ser encerrada. Com o tempo, ensaios clínicos randomizados e controlados, que acompanhem os pacientes por longo período de tempo, devem avaliar a eficácia e a segurança do CBD no manejo comportamental de pacientes com TEA (31,32).

Por fim, com relação ao uso de CBD para alívio da dor crônica, 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 (33). 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 (33). O NICE não recomenda o uso de canabidiol para controle da dor crônica em adultos, a menos que seja parte de um ensaio clínico (34).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Argumentos que sustentam a presente conclusão técnica:

- Existe evidência de benefício da associação do CBD ao esquema terapêutico em uso para o controle de crises epilépticas refratárias em duas situações clínicas específicas: síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. De acordo com os laudos médicos e demais documentos juntados ao processo, a parte autora não apresenta nenhuma das duas condições (síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet). Mesmo nessas condições, a CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado ao SUS por considerar que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes, apresentando benefício clínico questionável com aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento;
- Até o momento, a evidência disponível, acerca do uso de CBD no tratamento de TEA e de dor crônica, é insuficiente. Ou seja, não podemos garantir nem a segurança nem a eficácia do produto;
- Por fim, caso venha a se comprovar a eficácia de superioridade ao placebo e segurança do CBD, para justificar seu custo elevado, faz-se necessário evidência de eficácia superior às alternativas disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. [Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-Spectr-Disord--ThebasicAccessed Sept 5 2017. 2020;](#)
2. [Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45\(3\):601–13.](#)
3. [Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.](#)
4. [Martins M, de Freitas Coelho NPM, Nogueira VC, Filho ALMM, Sena CL, da Costa MTP. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo \(TEA\). 2014;](#)
5. [Ministério da Saúde. Linha de Cuidado para Atenção às Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de](#)

- Saúde. [Internet]. 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2016 mar [citado 4 de abril de 2020]. Report No.: PORTARIA No 324. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf>
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf
8. Fernandes J, Schmidt M, Monte T, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia*. 1992;33(Suppl 3):132.
9. Steven C Schachter. UpToDate. 2020 [citado 10 de janeiro de 2021]. Overview of the management of epilepsy in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
10. Treede RD. 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 Rep*. 2018;3(2).
11. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>
12. 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(2):147–51.
13. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*. 2000;84(1):95–103.
14. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet*. 2011;377(9784):2226–35.
15. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.
16. Ministério Da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. [Internet]. 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>
17. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 8 de julho de 1998;280(2):147–51.
18. Tauben D, Stacey BR. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. [Internet]. UpToDate; 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>
19. 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.
20. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791–804.
21. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540–8.
22. Silva Junior EA da, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM de, Almeida IBCM de, Costa FB da, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021;44:e20200149.
23. Kurz R, Blaas K. Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: a prospective single-case-study

with an early infantile autistic child. *Cannabinoids*. 2010;5(4):4–6.

24. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief report: Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—A retrospective feasibility study. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(3):1284–8.

25. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2019;9:1521.

26. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7.

27. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-enriched Cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol*. 2019;10:1145.

28. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(8):1398–405.

29. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2019;33(9):1141–8.

30. Pretzsch CM, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, Wichers R, et al. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):313.

31. Loss CM, Teodoro L, Rodrigues GD, Moreira LR, Peres FF, Zuardi AW, et al. Is cannabidiol during neurodevelopment a promising therapy for schizophrenia and autism spectrum disorders? *Front Pharmacol*. 2020;11.

32. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1).

33. 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>

34. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline. [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/resources/cannabisbased-medicinal-products-pdf-66141779817157>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED10, Página 1), de novembro de 2022, o caso em tela possui diagnóstico de paralisia cerebral, associado a Epilepsia e ao Transtorno do Espectro do Autismo. Possui também diagnóstico de hipotireoidismo, de disfunção testicular e de hipertensão secundária a afecções endócrinas. Em setembro de 2022 (Evento 1, LAUDO20, Página 1), estava em investigação genética para possível síndrome que possa justificar o atraso do

desenvolvimento, alterações de motricidade, dor crônica, déficit visual e epilepsia. Em laudo mais recente, de julho de 2023, descreve-se tratamento prévio com os anticonvulsivantes disponíveis no SUS: ácido valpróico e carbamazepina, interrompidos por "piora no hipotireoidismo, aumento de peso, refluxo gastroesofágico e gastrite", bem como levetiracetam, cessado porque "provocou piora da ansiedade, irritação e depressão" (Evento 84, ATESTMED2, Página 1). Para controle das crises convulsivas e de dor crônica, faz uso de canabidiol, "com boa resposta e sem efeitos colaterais".

O presente parecer versará sobre a utilização de canabidiol no manejo de crises convulsivas e no alívio da dor crônica em usuário com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA).

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central caracterizada por déficits na comunicação e interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. Os sintomas estão presentes em fase bem precoce, mas usualmente se tornam aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis e podem estar presentes outras condições comórbidas, como epilepsia, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (1). A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos (2).

O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (3–5). O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada com melhor prognóstico.

A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional. As diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconizam o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (5). O PTS deve envolver profissionais/equipes de referência com trabalho em rede e pluralidade de abordagens e visões, levando em consideração as necessidades individuais e da família, os projetos de vida, o processo de reabilitação psicossocial e a garantia de direitos.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (6). Mesmo nesse caso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais. Naqueles pacientes que necessitarão de tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o uso de risperidona para controle da agressividade. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto que representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.

Já a epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (7). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epiléticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em

convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência. Em Porto Alegre, estimou-se que epilepsia acometa 16,5 indivíduos para cada 1.000 habitantes (8).

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epiléticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (7,9). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento. Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epiléticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado. Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago. Canabidiol (CBD) não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências. Por fim, a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (10). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (11). Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (12), resultando em significativo impacto econômico (12–14).

As opções terapêuticas para manejo de dor crônica enquadram-se em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (15). 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 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 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 antiepiléticos na maioria dos casos (16).

Menos da metade dos pacientes com dor neuropática responderá a um único agente (17). 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 (18). O uso de Cannabis e derivados da Cannabis é controverso (2).