

Nota Técnica 72569

Data de conclusão: 14/04/2022 15:02:58

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Novo Hamburgo/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 Federal da 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 72569

CID: F72.1 - Retardo mental grave - comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou trat

Diagnóstico: Retardo mental grave - comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento, Transtornos globais do desenvolvimento

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: Canabidiol

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para manejo especificamente de agressividade em pacientes com diagnóstico de TEA, conforme PCDT, recomenda-se o antipsicótico risperidona [\(13\)](#). Ainda, intervenções não farmacológicas.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol

Custo da tecnologia: 1.858,26

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. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida [\(14\)](#). 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. Até o momento, o FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do CBD apenas para o controle de crises epilépticas na síndrome de Lennox-Gastaut e na epilepsia mioclônica da infância grave.

O fato de que a epilepsia é uma comorbidade comum com o TEA proporcionou a observação de que pacientes com essa condição que usavam canabidiol para o tratamento das crises epilépticas apresentavam melhora comportamental. Foi levantada a hipótese de que esse fármaco pudesse ter ação no controle comportamental de crianças com autismo sem epilepsia. No entanto, em busca realizada no banco de dados Pubmed, em janeiro de 2022, por meio das palavras-chave (cannabidiol) AND (autism), bem como de (cannabidiol) AND (intellectual disability) e de (cannabidiol) AND (nonketotic hyperglycinemia) não encontramos ensaios clínicos que tenham avaliado essa hipótese em humanos.

Sobre o uso de CBD em pacientes com DI, foram localizados 19 estudos, sendo que destes somente dois abordavam o uso do canabidiol no tratamento de pacientes com DI e agressividade, como o caso em tela. Um dos estudos é um protocolo de um ensaio clínico de fase 1-2 [\(15\)](#) e segundo é a publicação dos resultados deste estudo [\(16\)](#). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em que crianças de 8 a 16 anos com DI e graves problemas comportamentais foram randomizadas para receber CBD em óleo (98%, Tilray, Canadá) ou placebo por via oral por 8 semanas. Até o momento da publicação, oito crianças haviam sido randomizadas e todas completaram o protocolo do estudo. Não houve eventos adversos graves ou desistências. Os pais relataram um alto grau de aceitabilidade com o desenho do estudo. Todos os pais relataram que recomendariam o estudo a outras famílias com filhos com problemas semelhantes. Ainda, segundo os autores, embora o estudo não tenha poder para avaliar a eficácia, houve um sinal a favor do CBD em

relação ao placebo neste estudo piloto (melhora de alguns escores clínicos, porém sem alcançar diferenças significativas do ponto de vista estatístico entre os dois grupos).

Acerca da utilização de CBD em pacientes com diagnóstico de TEA, há na literatura alguns poucos estudos observacionais (séries de casos) com tamanho amostral pequeno, critérios de inclusão e medidas de desfecho pouco definidos que observaram alguma melhora no comportamento, o que levanta a hipótese de haver algum benefício (17–19). No entanto, além das séries de casos, não há evidência que sustente o benefício da tecnologia 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 (13). Ainda que não fosse suficiente essa ausência de conhecimento sobre a eficácia, a segurança, especialmente em longo prazo, não foi comprovada. Essa questão é importante uma vez que há evidência sobre o impacto negativo em longo prazo do consumo de derivados da Cannabis no sistema nervoso, especialmente por crianças e adolescentes (20,21). A questão está longe de ser fechada e ensaios clínicos randomizados e controlados com acompanhamento de longo prazo precisam ser feitos para termos a certeza do benefício e da segurança da intervenção (19,22).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não há evidências que embasam a prescrição do canabidiol para as condições clínicas do caso em tela. Ou seja, trata-se de um produto experimental, sem evidência robusta de eficácia. Ademais, sua segurança, a longo prazo, é desconhecida.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Coughlin CR, Swanson MA, Kronquist K, Acquaviva C, Hutchin T, Rodríguez-Pombo P, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med*. 2017;19(1):104–11.
2. Krawiec C, Anastasopoulou C. Nonketotic Hyperglycinemia. [Internet]. StatPearls. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556140/>
3. Tada K, Narisawa K, Yoshida T, Konno T, Yokoyama Y, Nakagawa H, et al. Hyperglycinemia: a defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J Exp Med*. 1969;98(3):289–96.
4. Swanson MA, Coughlin Jr CR, Scharer GH, Szerlong HJ, Bjoraker KJ, Spector EB, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol*. 2015;78(4):606–18.
5. Baldor R. Primary care of the adult with intellectual and developmental disabilities. 2019;

6. Lunskey Y, Khuu W, Tadrous M, Vigod S, Cobigo V, Gomes T. Antipsychotic use with and without comorbid psychiatric diagnosis among adults with intellectual and developmental disabilities. *Can J Psychiatry*. 2018;63(6):361–9.
7. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8).
8. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Date Inc Updat Jan 17 2020 <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder--the-basics> Accessed Sept 5 2017. 2020;
9. 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.
10. Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.
11. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. [Internet]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf
12. 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
13. 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://portal.arquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf>
14. 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.
15. Efron D, Taylor K, Payne JM, Freeman JL, Cranswick N, Mulraney M, et al. Does cannabidiol reduce severe behavioural problems in children with intellectual disability? Study protocol for a pilot single-site phase I/II randomised placebo controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(3):e034362.
16. Efron D, Freeman JL, Cranswick N, Payne JM, Mulraney M, Prakash C, et al. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):436–46.
17. 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.
18. 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.
19. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1).
20. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):286–93.
21. Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the developing brain: insights into its long-lasting effects. *J Neurosci*. 2019;39(42):8250–8.
22. 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

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, LAUDO22, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de retardo mental e de transtorno do espectro do autismo. Ademais, em laudo de médico geneticista, consta diagnóstico de hiperglicinemia não-cetótica, realizado aos dois anos de idade (Evento 1, INF24, Página 1). Fez uso prévio de quetiapina, olanzapina, levomepromazina, risperidona, aripiprazol, ácido valpróico, entre outros. Sem maiores especificações acerca da dose utilizada, do tempo de uso em dose otimizada e de justificativa para interrupção. Nesse contexto, pleiteia o produto canabidiol.

A hiperglicinemia não cetótica é uma doença genética rara: com incidência global de um a cada 76.000 habitantes (1). Dá-se em função de um erro inato do metabolismo de glicina (2). Devido a uma mutação no sistema enzimático de clivagem da glicina, o paciente é incapaz de quebrar glicina, resultando em seu acúmulo em todo o corpo (3). O acúmulo de glicina ocorre principalmente na medula espinhal e no cérebro. Por esse motivo, as manifestações clínicas iniciais e as sequelas em longo prazo da doença são, mais frequentemente, neurológicas, como deficiência intelectual (DI). O prognóstico é variável, dependendo da magnitude da disfunção enzimática (4). Até o momento, não há tratamentos que modifiquem a história natural da doença. Restam, portanto, tratamentos sintomáticos para, por exemplo, controle de epilepsia associada (2).

A DI é um termo inespecífico que se refere a uma capacidade mental abaixo do normal devido a qualquer condição que prejudique o desenvolvimento do cérebro antes do nascimento, durante o nascimento ou na infância (5). O DI (também conhecido como deficiência cognitiva ou deficiência cognitiva adaptativa) substituiu a antiga terminologia "retardo mental". Os transtornos comportamentais são frequentes entre as pessoas com DI e variam de ações autolesivas a outras atividades agressivas que podem ser direcionadas a outros indivíduos e cuidadores (5). As formas mais comuns desses comportamentos incluem bater a cabeça, morder a mão e se esfregar e coçar excessivamente. Uma abordagem multidisciplinar é útil no tratamento de distúrbios comportamentais. Terapias de modificação comportamental devem ser tentadas, antes que os medicamentos sejam iniciados. As técnicas comportamentais incluem o fornecimento de opções alternativas para a escolha do indivíduo e o acompanhamento com recompensas ou consequências apropriadas.

Embora os antipsicóticos sejam comumente usados para tratar o comportamento agressivo de indivíduos não psicóticos com DI, o uso de antipsicóticos para controle comportamental deve ser reservado para comportamentos resistentes que resultam em autolesão significativa ou dano potencial a outras pessoas (6). Quando utilizados, estes medicamentos devem ser reduzidos às doses eficazes mais baixas, uma vez que os comportamentos estejam estabilizados. Os pacientes que são tratados com medicamentos psicotrópicos precisam de monitoramento frequente para efeitos colaterais potenciais. As taxas de uso de antipsicóticos são relatadas em até 45% dos indivíduos em instituições e 20% na comunidade. Uma revisão sistemática examinando o uso de antipsicóticos (risperidona, quetiapina) para pacientes com DI e comportamento agressivo encontrou apenas evidências limitadas de eficácia da risperidona na redução da agressividade e problemas de conduta e nenhuma evidência para apoiar o uso de quetiapina para tais doenças (7).

Por fim, 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 (8). A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos (9).

O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (10–12). 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 (11). 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 (10,11). 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 (13). 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 representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.