

Nota Técnica 89471

Data de conclusão: 10/08/2022 17:15:55

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Passo Fundo

Tecnologia 89471

CID: F84.1 - Autismo atípico

Diagnóstico: Autismo atípico, Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exames complementares.

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 o tratamento de TEA, há possibilidade de uso de risperidona em dose otimizada, bem como medidas não-farmacológicas (6). Não há, contudo, tratamento equivalente àquele pleiteado considerando sua classe farmacológica e alvo terapêutico

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol

Custo da tecnologia: 1.797,00

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Canabidiol

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2, bem como inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida, com efeito na modulação da dor através de propriedades anti-inflamatórias (13). No Brasil, existe apenas um produto que deriva da cannabis com registro ativo na ANVISA, o Mevatyl® (Canabidiol 25 mg + Tetraidrocanabinol 27 mg), cuja composição difere da pleiteada pela parte autora, e outros quatorze produtos com Autorização Sanitária como “Produtos da Cannabis”(14). 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 epiléticas na síndrome de Lennox-Gastaut e na epilepsia mioclônica da infância grave. No que tange ao TEA, em busca realizada no banco de dados Pubmed, em 17 de Abril de 2022, por meio das palavras-chave (cannabidiol) AND (autism) não encontramos ensaios clínicos que tenham avaliado melhora comportamental em pacientes com autismo em uso de CBD.

Há na literatura alguns poucos estudos observacionais (séries de caso) com tamanho amostral pequeno, critérios de inclusão e medidas de desfecho pouco definidos que observaram alguma melhora no comportamento, o que fortalece a hipótese de seu benefício (15–18). No entanto, além das séries de caso, 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.

Os dois estudos citados no processo pela parte autora são estudos observacionais, relatando experiências de vida real com o uso de canabidiol. O estudo de Poley (2018) conclui que, apesar de canabidiol parecer ser promissor para o tratamento do TEA, não há dados clínicos ou pré-clínicos convincentes mostrando eficácia e segurança do tratamento do TEA com o uso de canabinoides (19). O estudo de Schleider et al (2019), publicado na revista Nature, apesar de mostrar resultados promissores, é um estudo observacional, sem controle por placebo, sujeito a viés de seleção, aferição e confusão; os próprios autores discorrem que uma das

limitações do estudo é que a impressão de melhora por parte dos pais possa ter sido influenciada pela expectativa em relação à nova medicação (20).

Produto de mesma composição à pleiteada é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto de Cannabis”, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possível estimar o custo. Incluímos na tabela projeção de custos se considerado o produto de CBD fabricado pela Prati-Donaduzzi e comercializado em território nacional. Para esta estimativa de custo, consultamos o Banco de Preços em Saúde. Foram recuperadas compras federais do produto comercializado pela Prati-Donaduzzi entre os anos de 2020 e 2021. A média ponderada do preço de um frasco de 30ml de canabidiol 200 mg/mL foi de R\$ 1.797,00.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de canabidiol na condição em questão para a realidade brasileira.

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 a condição clínica do caso em tela. Ou seja, trata-se de um produto experimental, sem evidência robusta de eficácia e sem registro na ANVISA. Ademais, sua segurança, a longo prazo, é desconhecida.

É digno de nota que, para justificar os elevados custos, o CBD deveria mostrar-se superior ao placebo e às alternativas disponíveis pelo SUS. Não foram, contudo, encontrados estudos robustos avaliando a eficácia e segurança do uso de CBD no manejo do TEA.

Por fim, a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos, a decisão alicerça-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica e não da descrição do caso em tela, a fim de evitar vieses. Dentre eles, destaca-se o viés de causalidade, em que há um fator de confusão que distorce a associação real entre exposição e desfecho. Tal viés é reduzido em, por exemplo, estudos randomizados, nos quais as variáveis de confusão estão igualmente distribuídas entre grupos. Ou seja, no caso em tela, é possível que o produto canabidiol seja uma variável confundidora e que o benefício deva-se a, por exemplo, mudanças do ambiente, da alimentação, da trajetória natural da doença ou de outros medicamentos. Ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios. Dessa forma, ainda que a parte pleiteie a manutenção do tratamento com o qual há descrição de benefícios, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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--Thebasic. 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. [Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. \[Internet\]. 2014. Disponível em: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf\)](#)
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: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf\)](#)
6. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. \[Internet\]. 2016 mar. 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. [Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2018;32\(1\):3–29.](#)
8. [Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004;114\(5\):e634–41.](#)
9. [Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2011;53\(9\):783–92.](#)
10. [Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors \(SSRIs\) for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2013;\(8\).](#)
11. [Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\).](#)
12. [Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougale CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. J Autism Dev Disord.](#)

13. 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.
14. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Mevatyl® \(cannabidiol + tetraidrocannabinol\) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. \[Internet\]. 2017. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Sintese Evidencias/2017/SE_041 Mevatyl Espasticidade.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf\)](#)
15. [Fusar-Poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for people with ASD: a systematic review of published and ongoing studies. *Brain Sci.* 2020;10\(9\):572.](#)
16. [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.](#)
17. [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.](#)
18. [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.](#)
19. Poley S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Mar 8;89:90-96.
20. 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 Jan 17;9(1):200.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos informando que o paciente apresenta sinais e sintomas sugestivos de autismo. Informa já ter feito uso de risperidona, divalproato de sódio, clobazam, aripiprazol, ácido valproico, sertralina, fluoxetina, clonidina e olanzapina, sem sucesso no controle dos sintomas de agressividade e impulsividade. Outro laudo informa que

paciente iniciou recentemente o uso de canabidiol com resposta favorável, apresentando controle parcial das crises de agressividade e ansiedade.

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 preconiza o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (4). 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 (3,4). 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 (6). 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.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (9).

O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (7). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (10). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (11) e que o metilfenidato atenue sintomas atencionais em pacientes com TEA (12).