



NOTA TÉCNICA NÚMERO 217

Solicitante: Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele Batista da 15ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0101754-76.2019.8.06.0001

Data: 05/02/2019

| | |
|--------------|---|
| Medicamento | x |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

SUMÁRIO

| TÓPICO | Pág |
|---|-------|
| 1. Tema ----- | 02 |
| 2. Considerações teóricas----- | 02 |
| 3. Eficácia do medicamento----- | 2-5 |
| 4. Evidências científicas----- | 6-7 |
| 5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS----- | 08 |
| 6. Sobre a liberação na ANVISA----- | 08 |
| 7. Sobre a incorporação pela CONITEC----- | 08 |
| 8. Do fornecimento da medicação pelo SUS----- | 08 |
| 9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público | 09 |
| 10. Custo da medicação----- | 09 |
| 11. Conclusões----- | 09-12 |
| 12. Referências----- | 12-14 |

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se do paciente J. A.R. Feijão, DN: 12/08/1995, do sexo masculino, residente em Fortaleza e portador de Autismo Infantil (CID 10-F84.0) e Retardo Mental Grave (CID 10- F72.1 - Retardo mental grave - comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento) sendo solicitado o uso de Canabidiol para controle de agressividade.

2) Considerações teóricas

O paciente vem em acompanhamento multidisciplinar na Fundação Casa da Esperança em Fortaleza apresentando segundo relatório médico refratariedade ao múltiplo tratamento medicamentoso utilizado, com várias internações psiquiátricas sendo solicitado o uso de canabidiol (Charlotte Web Hemp Extract®) 10ml cada 12h de forma contínua.

3) Eficácia do medicamento

O Canabidiol(CBD) é uma substância química que corresponde à 40% dos extratos da planta *Cannabis sativa*, sendo o principal constituinte da planta. Nos últimos anos vem surgindo um grande interesse nos efeitos terapêuticos do CBD isolado, em diversas condições neurológicas como



epilepsia, esclerose múltipla, Doença de Parkinson, dor neuropática, cefaléia e enxaqueca.

Há evidências de que o CBD pode ser um tratamento útil para uma série de condições clínicas. No entanto, as pesquisas são consideravelmente menos avançadas do que para o tratamento da epilepsia. **Para a maioria das indicações, há apenas evidências pré-clínicas, enquanto para algumas há uma combinação de evidências clínicas e pré-clínicas limitadas.** A gama de condições para as quais o CBD foi avaliado é diversa, consistente com suas propriedades neuroprotetora, antiepiléptica, hipóxia-isquemia, ansiolítica, antipsicótica, analgésica, anti-inflamatória, antiasmática e antitumoral.

Pisanti et al (2017) revisaram algumas aplicações terapêuticas do canabidiol:

Doença de Alzheimer (ação Antiinflamatória, antioxidante, antiapoptótico em modelos in vitro e in vivo de respostas neuroinflamatórias e neurodegenerativas induzidas por A β .)

Mal de Parkinson (Atenuação do comprometimento dopaminérgico in vivo; neuroproteção; melhora da avaliação psiquiátrica e redução da agitação, pesadelo e comportamento agressivo nos pacientes.)

Esclerose múltipla (Sinais melhorados de EAE em camundongos, propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras.)

Doença de Huntington (Neuroprotetores e antioxidantes em modelos transgênicos de camundongos; não há diferenças clinicamente importantes nos pacientes.)

Lesão por hipóxia-isquemia (Efeitos neuroprotetores de curta duração; inibição da excitotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação in vitro e em modelos de roedores.)

Dor (Efeito analgésico em pacientes com dor neuropática resistente à outros tratamentos.)



Psicose (Atenuação das mudanças comportamentais e gliais em modelos animais de esquizofrenia; propriedades anti-psicóticas em sintomas induzidos por quetamina)

Ansiedade (Redução da tensão muscular, inquietação, fadiga, problemas de concentração, melhora das interações sociais em modelos de ansiedade e estresse em roedores; ansiedade social reduzida em pacientes.)

Depressão (Efeito antidepressivo no modelo de roedores genéticos da depressão.)

Câncer (Ações antiproliferativas e anti-invasivas em uma ampla gama de tipos de câncer; indução de morte por células cancerígenas mediada por autofagia; efeitos quimiopreventivos.)

Náusea (Supressão de náusea e gaping condicionado em ratos) Doenças inflamatórias (Propriedades antiinflamatórias em vários modelos in vitro e in vivo; inibição de citocinas e vias inflamatórias.)

Artrite reumatóide (Inibição do TNF- α em modelo animal)

Infecção (Atividade contra o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina)

Doença Intestinal inflamatória e doença de Crohn (Inibição do recrutamento de macrófagos e secreção de TNF- α in vivo e ex vivo; redução no índice de atividade da doença em pacientes com Crohn.)

Doenças cardiovasculares (Redução do tamanho do infarto através de propriedades anti-oxidantes e antiinflamatórias in vitro e in vivo.)

Complicações diabéticas (Atenuação de fibrose e disfunção miocárdica)



De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS) em Relatório do Comitê de Experts em Dependência às Drogas, **o uso do canabidiol tem estudos clínicos limitados com pouca evidência em ensaios clínicos controlados em humanos.** Segundo ainda relatório da OMS, não existem produtos medicinais puros do canabidiol (CBD) comercializados, embora dois estejam em desenvolvimento.(2017)

Segundo a Associação Americana de Neurologia existem preocupações importantes de segurança sobre o uso de cannabis: Todos os produtos de cannabis têm efeitos colaterais e alguns podem ser sérios.

Os efeitos colaterais incluem:

- Dificuldade com atenção ou concentração
- Tonturas ou desmaios
- Sonolência ou cansaço
- Boca seca
- Sentimentos de intoxicação
- Alucinações
- Julgamento ou coordenação prejudicada
- Espasticidade aumentada
- Maior fraqueza
- Perda de equilíbrio e quedas
- Náusea, vômito e constipação
- Problemas psicológicos, como depressão ou psicose
- Problemas de pensamento (cognição) e memória



4) Evidências científicas

Em revisão da Academia Americana de Neurologia onde se examinaram apenas os estudos que atenderam aos padrões de qualidade e com evidências da segurança e eficácia da *C. sativa* medicinal, foram validados o uso para estas condições:

- Vários sintomas de esclerose múltipla (EM)
- Movimentos temporários e descontrolados como efeito colateral de drogas na doença de Parkinson (DP)
- Sintomas motores na doença de Huntington (HD)
- Tiques na síndrome de Tourette
- Distonia cervical (movimentos anormais do pescoço)
- Convulsões na epilepsia

A segurança a longo prazo da cannabis é desconhecida. A maioria dos estudos foi de curta duração. Mais pesquisas são necessárias sobre as complicações do uso a longo prazo. Estes incluem sérios problemas psicológicos, como depressão, pensamentos suicidas e psicose.

Penny F. Whiting, Robert F. Wolff, Sohan Deshpande, *et al* conduziram uma revisão sistemática e meta-análise “Canabinoides para uso clínico” sobre os benefícios e eventos adversos de canabinóides através de fontes de vinte e oito bancos de dados desde o início até abril de 2015. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados de canabinoides para as seguintes indicações: náusea e vômito devido à quimioterapia, estimulação do apetite em HIV / AIDS, dor crônica, espasticidade devido à esclerose múltipla ou paraplegia, depressão, transtorno de ansiedade, distúrbio do sono, psicose, glaucoma ou Síndrome de Tourette. **Houve evidência de qualidade moderada em apoiar o uso de canabinóides para o tratamento da dor crônica e espasticidade. Havia evidências de baixa qualidade sugerindo que os canabinóides estavam associados a melhorias nas náuseas e vômitos devido à quimio-**



rapia, ganho de peso no HIV, distúrbios do sono e síndrome de Tourette.

Os canabinoides foram associados a um risco aumentado de efeitos adversos de curto prazo.

Eva Hoch *et al* conduziram uma análise de revisões sistemáticas (RS) e ensaios controlados randomizados (ECR) para verificar a eficácia e segurança de medicamentos à base de cannabis em pacientes com transtornos mentais como demência, dependência de cannabis e opióides, psicoses / esquizofrenia, ansiedade social geral, transtorno de estresse pós-traumático, anorexia nervosa, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno de Tourette. As variáveis de resultado foram muito heterogêneas para conduzir uma meta-análise. Medicamentos à base de THC e CBD, administrados como adjuvantes à farmacoterapia e à psicoterapia, foram associados à melhora de vários sintomas de transtornos mentais, mas não com remissão. Efeitos colaterais ocorreram, mas efeitos adversos graves foram mencionados em casos únicos. **A fim de fornecer recomendações de tratamento confiáveis, mais e maiores ensaios controlados randomizados (RCTs) com avaliações de acompanhamento, medidas de resultados consistentes e comparações ativas são necessárias.**

Não há evidências robustas do uso do Canabidiol em controle da agressividade em pacientes com autismo e retardo mental.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza uma abordagem com intervenções não medicamentosas, descritas nas “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da



Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” e na “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde”, além de tratamento medicamentoso com risperidona, solução oral de 1 mg/mL(para doses que exigem frações de 0,5 mg); comprimidos de 1, 2 e 3 mg.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Segundo RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 17, de 6 de MAIO de 2015(ANVISA-MS) o produto Charlotte Web Hemp Extract® da empresa CW Botanicals® não é registrado no país e, portanto, não possui eficácia e segurança avaliadas pela ANVISA.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há no momento, recomendação da CONITEC para o uso do canabidiol no tratamento da agressividade associada ao autismo e retardo mental.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O canabidiol não é disponibilizado pelo SUS

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo do Ministério da Saúde



de 2016. Não há relato sobre o uso do canabidiol no protocolo (PCDT) acima do MS. Na classe dos antipsicóticos “atípicos”, a risperidona é a opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com autismo, ainda segundo o protocolo.

O Conselho Federal de Medicina em resolução de 2014 aprovou o uso compassivo do canabidiol exclusivo para o tratamento de epilepsia da criança e do adolescente refratária aos tratamentos convencionais.

10) Custo da medicação

O produto CHARLOTE’S WEB HEMP EXTRACT OIL® em cotação de Dez/2018 custava R\$ 2.390,00 (dois mil, trezentos e noventa reais) o frasco com 100 ml. Conforme prescrição médica, o uso de 10 ml a cada 12h (600 ml/mês - 06 frascos/mês) custaria R\$ 14.730,00 (catorze mil, setecentos e trinta mil reais) mensais e R\$176.760,00 (cento e setenta e seis mil, setecentos e sessenta reais) ao ano.

11) Conclusões

Em resposta às questões do Magistrado:

A) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?



Não foram encontradas evidências científicas robustas em relação ao emprego do canabidiol no controle da agressividade em paciente portador de autismo e retardo mental.

B) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

No tratamento farmacológico do comportamento agressivo associado ao retardo mental podem-se utilizar fármacos estabilizadores do humor, lítio, anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos “atípicos”, beta-bloqueadores, metilfenidato, buspirona e clonidina.

C) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

O PCDT do Ministério da Saúde recomenda que na presença de condutas com excessiva agressividade, a equipe de saúde deve, primeiramente, considerar a possibilidade de serem relacionados a alguma comorbidade ou, ainda, uma estratégia do indivíduo para lidar com suas próprias dificuldades em circunstâncias específicas. Assim, torna-se essencial para essa avaliação a identificação de potenciais fatores desencadeantes de reações agressivas, como:

- Deficiências na comunicação que podem resultar em situações de dificuldade na compreensão ou na expressão de necessidades e desejos
- Problemas coexistentes (físicos), tais como dor e distúrbios gastrintestinais.
- Transtornos mentais coexistentes, tais como ansiedade e depressão.
- O ambiente físico, como os níveis de iluminação e ruído.
- O ambiente social, incluindo o lar, escola e atividades de lazer.
- Alterações em rotinas ou contextos
- Mudança do próprio desenvolvimento



- Situações de exploração ou abuso por outros

D) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

O produto CHARLOTE'S WEB HEMP EXTRACT OIL® não tem registro na ANVISA nem é disponibilizado pelo SUS.

E) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

O SUS disponibiliza através da RENAME 2018 os medicamentos (estabilizadores do humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos) abaixo relacionados com possibilidade para o tratamento de sintomas comportamentais em pacientes com deficiência mental: risperidona, carbamazepina, carbonato de lítio, clobazam, clonazepam, bupropiona, clorpromazina, haloperidol, diazepam, fenobarbital, quetiapina, lamotrigina, bromocriptina, midazolam, olanzapina, topiramato.

F) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Não existem estudos comparativos sobre o uso do canabidiol com outros psicofármacos no tratamento da agressividade em pacientes com autismo e retardo mental.

G) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da



enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

O canabidiol não é imprescindível ao tratamento do paciente em questão.

12) Referências

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-2473.

MEDICAL MARIJUANA IN CERTAIN NEUROLOGICAL DISORDERS. Summary of Systematic Review. American Academy of Neurology. 2014

Ministério da Saúde – MS, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 6 DE MAIO DE 2015 (Publicada em DOU nº 86, de 8 de maio de 2015)

Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(Supl II):58-65.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA Nº 324, de 31 de março de 2016. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo.



Medicinal Use of Marijuana. N Engl J Med 2013; 368:866-868. February 28, 2013

Hoch, E., Niemann, D., von Keller, R. et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2019). <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00984-4>

RESOLUÇÃO CFM nº 2.113/14. Regulamentação sobre o uso do canabidiol no tratamento de epilepsia. Conselho Federal de Medicina. 2014

Pisanti, S., et al., Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacol Ther, 2017. 175: p. 133-150.

CANNABIDIOL (CBD) Pre-Review Report Agenda Item 5.2 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting. WHO. Geneva, 6-10 November 2017