

## NOTA TÉCNICA 6399

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara de Família, da Infância e Juventude e Violência Doméstica e Familiar contra Mulher

**COMARCA:** Ubá

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**IDADE:** 08 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** CANABIDIOL EASE LABS, CICLOSPORINA

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** F840

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** controle de agressividade e automutilação

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM-47123

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006399

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO

**O tratamento é eficaz e recomendado para o caso do paciente?**

**O tratamento é considerado urgente/imprescindível para a cura ou melhora do paciente?**

**Existem outros tratamentos considerados eficazes para o paciente?  
Eventuais esclarecimentos a maior ficam a cargo do órgão.**

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** De acordo com a Academia Brasileira de Neurologia, os dados científicos disponíveis até agora permitem concluir que o uso do **Canabidiol em quadros neurológicos de difícil controle poderá desempenhar um papel importante no tratamento**, em casos específicos, ainda não definidos cientificamente. Além disso, foi demonstrado que a sua aplicabilidade será dentro do cenário das epilepsias intratáveis e de difícil controle; e outros neurológicos como Doença de Parkinson possivelmente com excelente

resposta em alguns casos e, em outros, com razoável ou nenhuma resposta. A dose de 200 – 300mg/dia de canabidiol foi administrada em um pequeno número de pacientes e durante um curto período de tempo. **Portanto a segurança acerca do tratamento, a longo prazo, ainda precisa ser estabelecida.**

O Conselho Federal de Medicina, através da Resolução CFM nº 2.113, de 16 de dezembro de 2014, regulamentou o uso do Canabidiol como terapêutica médica, devendo este ser destinado exclusivamente para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais, e associado aos medicamentos que o paciente vinha utilizando anteriormente.

### **Revisão de literatura (dados compilados)**

#### **Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review**

**O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação social e na interação social, associados à presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A cannabis tem sido usada para aliviar os sintomas associados ao TEA.**

Método: Realizamos uma revisão sistemática de estudos que investigaram os efeitos clínicos do uso de cannabis e canabinóides no TEA, de acordo com os Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (lista de verificação PRISMA). A busca foi realizada em quatro bases de dados: MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus e Web of Science. Não foram estabelecidos limites de idioma durante o processo de seleção. Nove estudos foram selecionados e analisados.

Resultados: Alguns estudos mostraram que os produtos de cannabis reduziram o número e/ou a intensidade de diferentes sintomas, incluindo hiperatividade, ataques de automutilação e raiva, problemas de sono, ansiedade, inquietação, agitação psicomotora, irritabilidade, agressividade, perseverança e depressão. Além disso, eles encontraram uma melhora na cognição, sensibilidade sensorial, atenção, interação social e linguagem. Os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios do sono, inquietação, nervosismo e alteração do apetite.

**Conclusão: Cannabis e canabinoides podem ter efeitos promissores no tratamento de sintomas relacionados ao TEA, podendo ser utilizados como alternativa terapêutica no alívio desses sintomas. No entanto, ensaios clínicos randomizados, cegos e controlados por placebo são necessários para esclarecer os achados sobre os efeitos da cannabis e seus canabinóides em indivíduos com TEA.**

### **Cannabidiol for the treatment of autism spectrum disorder: hope or hype?**

**Justificativa: O transtorno do espectro do autismo (TEA) é definido como um grupo de transtornos do neurodesenvolvimento cujos sintomas incluem comunicação e interação social prejudicadas, padrões de comportamento restritos e repetitivos e níveis variados de deficiência intelectual. O TEA é observado na primeira infância e é um dos distúrbios crônicos mais graves da infância em prevalência, morbidade e impacto na sociedade. Geralmente é acompanhada por transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e epilepsia. O tratamento do TEA tem**

baixa eficácia, possivelmente por ser de natureza heterogênea e sua base neurobiológica não ser claramente compreendida. Medicamentos como a risperidona e o aripiprazol são os dois únicos medicamentos disponíveis reconhecidos pela Food and Drug Administration, principalmente para tratar os sintomas comportamentais desse distúrbio. Essas drogas têm eficácia limitada e alto potencial de induzir efeitos indesejáveis, comprometendo a adesão ao tratamento. Portanto, há grande interesse em explorar o sistema endocanabinoide, que modula a atividade de outros neurotransmissores, tem ações no comportamento social e parece estar alterado em pacientes com TEA. Assim, o canabidiol (CBD) surge como uma possível estratégia para o tratamento dos sintomas do TEA, uma vez que possui ações farmacológicas relevantes no sistema endocanabinoide e apresenta resultados promissores em estudos relacionados a distúrbios do sistema nervoso central.

Objetivos: Revisar os dados pré-clínicos e clínicos que suportam o potencial do CBD como tratamento para os sintomas e comorbidades associados ao TEA, bem como discutir e fornecer informações com o objetivo de não banalizar o uso deste medicamento.

### **Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder**

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é caracterizado por déficits persistentes na comunicação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades e, muitas vezes, deficiências intelectuais. O TEA tem uma série de comorbidades prevalentes, como distúrbios do sono, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e epilepsia. Nenhum tratamento eficaz para os principais sintomas do TEA

está disponível atualmente. Há um interesse crescente em canabinóides, especialmente canabidiol (CBD), como monoterapia ou tratamento complementar para os principais sintomas e comorbidades do TEA. Nesta revisão, resumimos os dados pré-clínicos e clínicos disponíveis sobre a segurança e a eficácia da cannabis medicinal, incluindo o CBD, em pacientes jovens com TEA. **O canabidiol parece ser um candidato para o tratamento do TEA. No momento, no entanto, não há dados pré-clínicos ou clínicos convincentes que mostrem a eficácia e a segurança do tratamento com canabinóides em pacientes com TEA.**

### **Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis**

Cannabis e seus derivados para o uso de sintomas motores na doença de Parkinson: uma revisão sistemática e metanálise

Antecedentes: Mudanças recentes no status legal da cannabis em vários países renovaram o interesse em explorar seu uso na doença de Parkinson (DP). O uso de canabinóides para alívio de sintomas motores tem sido amplamente explorado em estudos pré-clínicos.

Objetivo: Nosso objetivo é revisar sistematicamente e meta-analisar a literatura sobre o uso de cannabis medicinal ou seus derivados (MC) em pacientes com DP para determinar seu efeito na função motora e seu perfil de segurança.

Métodos: Revisamos e analisamos ensaios clínicos randomizados (ECRs) originais e de texto completo e estudos observacionais. Os desfechos primários foram alteração na função motora e discinesia. Os desfechos secundários incluíram eventos adversos e efeitos colaterais. Todos os estudos foram analisados quanto ao risco de viés.

Resultados: Quinze estudos, incluindo seis ECRs, foram analisados. Destes, 12/15 (80%) mencionam tratamento concomitante com medicamentos antiparkinsonianos, mais comumente levodopa. Os desfechos primários foram mais frequentemente medidos usando a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) entre os ECRs e o autorrelato do paciente sobre a melhora dos sintomas foi amplamente utilizado entre os estudos observacionais. A maioria dos dados observacionais sem controles apropriados teve estimativas de efeito favorecendo a intervenção. No entanto, os estudos controlados não demonstraram melhora significativa dos sintomas motores em geral. A meta-análise de três ensaios clínicos randomizados, incluindo um total de 83 pacientes, não demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na variação do escore UPDRS III (MD -0,21, IC 95% -4,15 a 3,72;  $p = 0,92$ ) com o uso de MC. Apenas um estudo relatou melhora estatisticamente significativa na discinesia ( $p < 0,05$ ). A intervenção foi geralmente bem tolerada. Todos os RCTs tiveram um alto risco de viés.

Conclusão: Embora estudos observacionais estabeleçam alívio de sintomas subjetivos e interesse em CM entre pacientes com DP, não há evidências suficientes para apoiar sua integração na prática clínica para tratamento de sintomas motores. Isso se deve principalmente à falta de dados de boa qualidade.

### **Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review**

Canabinóides no manejo de sintomas comportamentais, psicológicos e motores de distúrbios neurocognitivos: uma revisão sistemática de estudos mistos

**Objetivo:** Realizamos esta revisão sistemática para determinar a eficácia e segurança da medicina à base de cannabis como tratamento para sintomas comportamentais, psicológicos e motores associados a distúrbios neurocognitivos.

**Métodos:** Realizamos uma revisão sistemática guiada pelo PRISMA para identificar estudos usando medicamentos à base de cannabis para tratar sintomas comportamentais, psicológicos e motores em indivíduos com demência da doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e doença de Huntington (DH). Foram considerados artigos em língua inglesa que fornecessem dados originais de três ou mais participantes, independentemente do design.

**Resultados:** Identificamos 25 estudos de 1991 a 2021 compostos por 14 ensaios controlados, 5 estudos piloto, 5 estudos observacionais e 1 série de casos. Na maioria dos casos, os canabinóides testados foram dronabinol, cannabis inteira e canabidiol, e os diagnósticos incluíram AD (n = 11), DP (n = 11) e HD (n = 3). Os desfechos primários foram sintomas motores (por exemplo, discinesia), distúrbios do sono, cognição, equilíbrio, peso corporal e ocorrência de eventos adversos decorrentes do tratamento.

**Conclusões:** Um resumo narrativo dos achados do número limitado de estudos na área destaca uma aparente associação entre produtos à base de canabidiol e alívio de sintomas motores em HD e DP e uma aparente associação entre canabinóides sintéticos e alívio de sintomas comportamentais e psicológicos de demência na DA, DP e DH. Essas conclusões preliminares podem orientar o uso de canabinóides à base de plantas versus sintéticos como tratamentos alternativos seguros para o

gerenciamento de sintomas neuropsiquiátricos em populações de pacientes neurocognitivos vulneráveis.

### **Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial**

**Antecedentes:** A disfunção endocanabinóide em modelos animais de transtorno do espectro do autismo (ASD) e o acúmulo, embora anedótico, de evidências de eficácia em humanos motivaram esta comparação duplo-cega controlada por placebo de duas soluções orais de canabinóides em 150 participantes (idade 5-21 anos) com ASD.

**Métodos:** Testamos (1) BOL-DP-O-01-W, um extrato de planta inteira de cannabis contendo canabidiol e  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol na proporção de 20:1 e (2) BOL-DP-O-01, canabidiol purificado e  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol na mesma proporção. Os participantes (N = 150) receberam placebo ou canabinóides por 12 semanas (testando a eficácia), seguidos por um washout de 4 semanas e um cross-over predeterminado por mais 12 semanas para avaliar melhor a tolerabilidade. As medidas de resultado primário de eficácia registradas foram a melhora nos problemas comportamentais (diferenças entre o extrato da planta inteira e o placebo) no Home Situation Questionnaire-ASD (HSQ-ASD) e na escala Clinical Global Impression-Improvement com pontos ancorados de comportamento disruptivo (CGI-I). As medidas secundárias foram a Escala de Responsividade Social (SRS-2) e o Índice de Estresse Parental com Autismo (APSI).

**Resultados:** As mudanças nas pontuações totais do HSQ-ASD (desfecho primário) e APSI (desfecho secundário) não diferiram entre os grupos. O comportamento disruptivo no CGI-I (resultado co-primário) melhorou muito ou muito em 49% no extrato da planta inteira (n = 45) versus 21% no

placebo (n = 47; p = 0,005). A pontuação total mediana de SRS (resultado secundário) melhorou em 14,9 no extrato da planta inteira (n = 34) versus 3,6 pontos após o placebo (n = 36); p = 0,009). Não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Os eventos adversos comuns incluíram sonolência e diminuição do apetite, relatados em 28% e 25% no extrato da planta inteira, respectivamente (n = 95); 23% e 21% em canabinóides puros (n = 93), e 8% e 15% em placebo (n = 94). Limitações A falta de dados farmacocinéticos e uma ampla gama de idades e níveis funcionais entre os participantes justificam cautela ao interpretar os resultados.

Conclusões: Este estudo intervencional fornece evidências de que BOL-DP-O-01-W e BOL-DP-O-01, administrados por 3 meses, são bem tolerados. As evidências de eficácia dessas intervenções são confusas e insuficientes. Testes adicionais de canabinóides em TEA são recomendados. Registro do estudo ClinicalTrials.gov: NCT02956226. Registrado em 06 de novembro de 2016, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956226>.

### **Ciclosporina**

A ciclosporina pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como agentes imunossupressores. Estes medicamentos são utilizados para diminuir as reações imunológicas do organismo. O tempo médio de início da ação para psoríase: 4 semanas e para artrite reumatoide: 4 a 8 semanas. Não foi encontrada na literatura indicação de ciclosporina para tratamento do TEA. Ciclosporina está disponível no SUS para doenças abaixo relacionadas

MEDICAMENTO	CID-10	CHECKLIST
<b>CICLOSPORINA 25 mg</b> <b>CÁPSULA</b> GRUPO 2 - 06.04.34.002-8 <b>CICLOSPORINA 50 mg</b> <b>CÁPSULA</b> GRUPO 2 - 06.04.34.003-6 <b>CICLOSPORINA 100 mg</b> <b>CÁPSULA</b> GRUPO 2 - 06.04.34.004-4 <b>CICLOSPORINA 100 mg/mL</b> <b>SOLUÇÃO ORAL - FRASCO 50 mL</b> GRUPO 2 - 06.04.34.005-2	D59.0, D59.1	Anemia Hemolítica Autoimune
	D60.0, D60.1, D60.8, D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8, Z94.8	Síndrome de Falência Medular
	G70.0, G70.2	Miastenia Gravis
	H15.0, H20.1, H30.1, H30.2, H30.8	Uveítes
	K51.0, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8	Retocolite Ulcerativa
	L20.0, L20.8	Dermatite Atópica
	L40.0, L40.1, L40.4, L40.8	Psoríase
	L93.0, L93.1, M32.1, M32.8	Lúpus Eritematoso
	M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8	Artrite Reumatoide (Idade mínima: 18 anos)
	M07.0, M07.2, M07.3	Artrite Psoriásica
	M08.0, M08.1, M08.2, M08.3, M08.4, M08.8, M08.9	Artrite Idiopática Juvenil
	M33.0, M33.1, M33.2	Dermatomiosite e Polimiosite
	N04.0, N04.1, N04.2, N04.3, N04.4, N04.5, N04.6, N04.7, N04.8	Síndrome Nefrótica Primária em adultos OU Síndrome Nefrótica Primária em crianças e adolescentes
	N04.9 (exceto CICLOSPORINA 100mg/mL sol. oral)	Síndrome Nefrótica Primária em adultos
	T86.2, Z94.1	Transplante Cardíaco
T86.1, Z94.0	Transplante Renal	
T86.4, Z94.4	Transplante Hepático Adulto OU Transplante Hepático em Pediatria	
Z94.2, Z94.3, Z94.8	Transplantes	
<b>CINACALCETE 30 mg</b>		

#### **IV – CONCLUSÕES:**

- ✓ Ainda não existe consenso na literatura quanto ao uso de canabidióides para tratamento do TEA, e de outros distúrbios com sintomas comportamentais, psicológicos, motores, neurocognitivos, neuropsiquiátricos como na doença de Alzheimer, doença de Parkinson
- ✓ Não existe evidências o suficiente na literatura para indicar uso da medicação solicitada
- ✓ Anexo nota técnica do Hospital Sírio Libanês sobre o tema
- ✓ Não foi encontrada na literatura indicação de ciclosporina para tratamento do TEA.
- ✓ Ciclosporina está disponível no SUS mas não para tratamento de TEA

#### **V – REFERÊNCIAS:**

Ministério da Saúde – Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Epilepsia. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-epilepsia-2013.pdf>. Acesso em 26 fev. 2021. [ix] ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EPILEPSIA. Uso do Cannabidiol para tratamento de epilepsia. Disponível em: <http://www.epilepsiabrasil.org.br/noticias/uso-docannabidiol-para-tratamento-de-epilepsia> Acesso em 26 fev. 2021.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Nota oficial da Academia Brasileira de Neurologia sobre o uso do Cannabidiol em Epilepsia. Disponível em: <https://amb.org.br/noticias/nota-oficial-da-academia-brasileira-de-neurologia-sobre-o-uso-canabidiol-em-epilepsia/> Acesso em: 26 fev 2021..

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2113/2014. Disponível em: . Acesso em: 11 dez. 2017. 10 MS/SCTI. Portaria nº56 de

01 de dezembro de 2017. Incorporação do Levetiracetam Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria\\_56\\_5\\_12\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Portaria_56_5_12_2017.pdf)>.

Acesso em: 26 fev 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sala de Imprensa. Notícias 2015. Canabidiol é reclassificado como substância controlada. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/canabidiol-e-reclassificado-como-substanciacontrolada/219201/pop\\_up\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/canabidiol-e-reclassificado-como-substanciacontrolada/219201/pop_up_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)>.

Acesso em: 26 fev. 2021.

### Conitec

Silva EAD Junior, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM, Almeida IBCM, Costa FBD, Pontes KM, Nunes ELG, Rosa MDD, Albuquerque KLG. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022 Jun 13;44:e20200149. doi: 10.47626/2237-6089-2020-0149. PMID: 34043900; PMCID: PMC9887656.

Poleg 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. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.030. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30171992.

Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 May 25;14:17562864211018561. doi: 10.1177/17562864211018561. PMID: 34104218; PMCID: PMC8161868.

Bahji A, Breward N, Duff W, Absher N, Patten SB, Alcorn J, Mousseau DD. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review.

J Cannabis Res. 2022 Mar 14;4(1):11. doi: 10.1186/s42238-022-00119-y.  
PMID: 35287749; PMCID: PMC8922797.

Schaaf RC, Dumont RL, Arbesman M, May-Benson TA. Efficacy of Occupational Therapy Using Ayres Sensory Integration®: A Systematic Review. Am J Occup Ther. 2018 Jan/Feb;72(1):7201190010p1-7201190010p10. doi: 10.5014/ajot.2018.028431. PMID: 29280711.

**VI – DATA**:10/09/2024

NATJUS - TJMG