

RESPOSTA TÉCNICA Nº 5817/2024 - NAT-JUS/SP elaborada conforme notas técnicas anteriormente emitidas relacionadas à tecnologia solicitada

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5017444-32.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 09/09/2024
- 1.4. Data da Resposta: 10/09/2024

2. Enfermidade

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) – CID 10 F84.0
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) – CID 10 F90.0
TRANSTORNO Opositor-Desafiador (TOD) – CID 10 F91.3

3. Descrição da Tecnologia solicitada

MEDICAMENTO – GOLDEN CBD PLUS 200MG/ML - FRASCO 30ML FULL SPECTRUM (CANABIDIOL)

4. Discussão e Conclusão

4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

O **Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH)** também chamado de Transtorno Hipercinético, é considerado a desordem neurocomportamental mais comum na infância. A tríade sintomática caracteriza-se por: sintomas de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade, que é mais frequente e grave do que o normal para a idade dessa criança ou adolescente, promovendo um prejuízo funcional significativo no desempenho escolar ou no trabalho e dificuldades com interações sociais e nas atividades cotidianas. A fisiopatologia do TDAH é multifatorial, porém, seus mecanismos ainda não estão totalmente definidos. Estudos de imagem estruturais e funcionais do cérebro, no entanto, sugerem que a disfunção das regiões cingulada, frontal e regiões parietal corticais e de desequilíbrio dos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos contribuem para seus sintomas. Parece haver um consenso do ponto de vista neuroquímico de que a dopamina e a noradrenalina participam de maneira predominante e exercem intensa influência nos centros motores e na atenção, respectivamente. A realização do tratamento farmacológico de TDAH, principalmente administrado por substâncias psicoestimulantes, que atuam como agonistas indiretos desses neurotransmissores, são essenciais, possibilitando diminuição dos sintomas motores, impulsividade e desatenção, bem como melhoria das interações sociais e desempenho acadêmico. Os psicoestimulantes são considerados farmacoterapia de primeira linha para o tratamento de TDAH, representados no Brasil pelos fármacos metilfenidato e lisdexanfetamina. Inicialmente esta preferência deveu-se ao rápido início de ação e perfil de eficácia e segurança mais conhecidos. As formulações de liberação prolongada são úteis também em caso de falha terapêutica ou efeitos indesejáveis (efeito rebote ou reações adversas) com as formulações de metilfenidato de

liberação imediata. Em alguns casos, a combinação das duas formulações de MFD com ajustes em diferentes horários do dia também pode ser benéfica. No entanto, são formulações que possuem custo mais elevado e por isso, alguns critérios de prescrição devem ser estabelecidos. No que tange ao gerenciamento do TDAH, dada à complexidade dessa condição, recomenda-se a intervenção multimodal, incluindo intervenções não medicamentosas (precisamente intervenções cognitivas e comportamentais) para melhora dos sintomas deste transtorno, no controle executivo e no funcionamento ocupacional e social. As diretrizes propostas pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) preconizam que, no plano de tratamento, os profissionais devem enfatizar o valor de uma dieta equilibrada, boa nutrição e exercício físico regular para crianças, jovens e adultos com TDAH. Os estudos com canabidiol não tem consenso estabelecido, nem quanto à eficácia e indicação terapêutica, nem quanto à segurança para a médio e longo prazos. Existe um PCDT para TDAH que não recomenda medicamentos, mas metilfenidato e aripirazol são medicamentos indicados. Para tratar TDAH, CID-10 F90 o SUS oferece acompanhamento médico, psicoterápico e educacional, segundo o PCDT de TDAH. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) para orientar o tratamento de pacientes com TDAH não inclui terapia medicamentosa e sim estratégias psicopedagógicas e atividades físicas. A porta de entrada para o cuidado em saúde mental são os serviços da Atenção Primária à Saúde, os CAPS e os serviços de urgência e emergência, onde as pessoas são acolhidas, sejam elas referenciadas ou por demanda espontânea. A Conitec não tem recomendação para uso de canabidiol para tratar TDAH. Quanto às alternativas integrantes do RENAME e disponíveis no SUS, estudos controlados confirmam a superioridade em relação ao placebo dos antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, a nortriptilina e a amitriptilina no tratamento do TDAH, apesar de sua eficácia ser geralmente inferior àquela observada com as medicações de primeira linha, especialmente ao metilfenidato. A imipramina, nortriptilina e a amitriptilina integram o componente básico do RENAME e são disponibilizadas pelo SUS.

Os transtornos invasivos do desenvolvimento cursam com graves dificuldades ao longo da vida nas habilidades sociais e comunicativas – além daquelas atribuídas ao atraso global do desenvolvimento – como também comportamentos e interesses limitados e repetitivos. Um dos principais exemplos de transtorno global do desenvolvimento é o **transtorno do espectro autista**. Os principais sintomas do espectro autista (TEA) são: irritabilidade, desatenção, hiperatividade/impulsividade, agressividade (auto e hetero), insônia e comportamentos estereotipados.

Até o presente, não há medicamentos com benefícios que justifiquem sua indicação para o tratamento dos sintomas nucleares do TEA, como os déficits sociais e de comunicação, assim como para os déficits de aprendizado do retardo mental. Em outras palavras, não existem ainda medicamentos específicos para autismo ou para o retardo mental, contudo, há medicações que podem auxiliar na melhora comportamental e do quadro, quando presente, de sofrimento mental.

O Ministério da Saúde possui o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo(PCDT-CA-TEA)

publicado na PORTARIA Nº 324, de 31 de março de 2016 que possui um enfoque mais farmacológico, uma abordagem completa sobre as intervenções, sobretudo não medicamentosas é descrita 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”. As intervenções psicofarmacológicas têm benefício unicamente no tratamento de sintomas não nucleares que acabam interferindo na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida. Nessa situação, os antipsicóticos demonstram um benefício no tratamento de condutas agressivas ou autolesivas de pessoas com TEA, quando há baixa resposta ou não adesão às intervenções não medicamentosas. Nesta classe, o protocolo do Ministério da Saúde (PCDT-CA-TEA) recomenda o uso de risperidona, um antipsicótico atípico, justamente pelo maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA. A resposta ao tratamento medicamentoso com a risperidona ocorre de forma gradual, geralmente em 30 a 60 dias de tratamento, podendo em casos específicos ocorrer antes ou mesmo após este período. O canabidiol (CBD) é um dos principais fitocannabinóides presentes na planta Cannabis sativa e diferentemente do seu principal constituinte, o Δ 9-tetraidroca-nabinol (delta-9-THC), é desprovido de efeitos psicomiméticos. O CBD foi isolado no início da década de 40, contudo, sua estrutura química foi elucidada apenas na década de 60 por Raphael Mechoulam e colaboradores. O uso de CBD tem sido considerado e avaliado para diversos quadros psiquiátricos como no tratamento da esquizofrenia e transtornos ansiosos, sendo considerado uma possível alternativa para melhora do quadro comportamental dos pacientes com TEA, com aumento na frequência do seu uso nos últimos anos, contudo com indicação restrita a casos refratários, após uso de múltiplos esquemas medicamentosos com um grau maior de evidência científica de eficácia e segurança clínica de longo prazo.

O **transtorno opositivo desafiador (TOD)** é definido por um padrão de comportamento questionador/desafiante, humor irritável/raivoso ou de índole vingativa com duração de pelo menos seis meses. É mais comum no sexo masculino e a prevalência varia entre 2-10%. Tem como características principais: irritabilidade crônica, impulsividade, baixo limiar à frustração, impaciência, dificuldade em aceitar regras, postura desafiadora, vingança e tendência a responsabilizar os outros pelos seus atos. O transtorno positivo desafiador não costuma incluir agressões a pessoas ou animais, padrão de furto, falsidade ou destruição de propriedade.

Os primeiros sintomas costumam ocorrer em idade pré-escolar, sendo comum a alta reatividade e a dificuldade da criança em ser acalmada.

Embora não haja medicamento aprovado para o tratamento de transtorno opositivo desafiador, vários medicamentos podem ser usados para tratar alguns sintomas mais graves, como, por exemplo, a agressividade, ou tratar outros transtornos mentais que podem estar presentes, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou a depressão. Os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm sido estudados em vários transtornos disruptivos graves, agrupando transtorno de conduta (TC) e transtorno desafiador opositor (TOD).

O tratamento medicamentoso não exclui a necessidade de tratamento psicossocial e psicoterapêutico e tem por objetivo a diminuição dos sintomas de impulsividade, raiva e agressividade, característicos do transtorno.

Os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm sido estudados em vários transtornos disruptivos graves, agrupando transtorno de conduta e transtorno desafiador opositor. Os antipsicóticos atípicos são os mais utilizados atualmente.

4.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Diminuição dos sintomas, aumento das habilidades individuais para manejo da sua condição. Redução dos eventos disruptivos permitindo melhor adequação à escola, família e comunidade.

MINELLA, et al. (2021) através de uma revisão sistemática sobre o uso de CBD em quadros do espectro autista, encontrou 12 artigos, contudo somente quatro que preenchem critérios de elegibilidade para inclusão no estudo. A autora conclui em transcrição direta: "A partir do uso do CBD, as pesquisas analisadas mostram significativa melhora nos aspectos comportamentais, apresentando melhora no estudo placebo-comparativo (Aran, et al., 2021) de 28% no comportamento disruptivo (diferença entre dados de extrato da planta inteira versus placebo), até a melhora de mais de 90% nas categorias de inquietação e ataques de raiva (Schleider, et al., 2019)."

MOSTAFAVI et al. (2020) em um estudo revisão e descrição de experiência clínica do grupo de pesquisa conclui em tradução direta: "no momento, os dados de estudos pré-clínicos e clínicos sugerem um potencial benefício terapêutico do CBD entre algumas pessoas com TEA, além de ser de modo geral bem tolerado. São necessárias mais pesquisas identificar melhor os pacientes que podem se beneficiar do tratamento sem efeitos adversos."

HOLDMAN et al. (2021), através de uma revisão sistemática sobre o uso de CBD em quadros do espectro autista, publicada em agosto de 2021, conclui em tradução direta: "No momento deste estudo, não foram encontrados ensaios clínicos publicados controlados por placebo sobre o uso de cannabis medicinal para TEA e os estudos observacionais têm limitações. A cannabis medicinal rica em CBD parece ser uma opção eficaz, tolerável e relativamente segura para muitos sintomas associados ao TEA; no entanto, a segurança em longo prazo é desconhecida no momento."

4.3. Conclusão

O canabidiol tem sido estudado para tratar diversos quadros, e o TDAH não tem estudos consistentes, e não há consenso em literatura quanto a sua real eficácia ou segurança de uso em médio e longo prazos. Também não há consenso sobre parâmetros de prescrição e acompanhamento. Não há estudos que sugiram superioridade de um produto em relação a outros, e existem no mercado nacional, com aval da Anvisa, diversos produtos com canabidiol, inclusive os "fullspectrum", sem necessidade de importação, com menor custo.

O uso de CBD em quadros de TEA ainda carece de evidências científicas sólidas, de modo que sua prescrição rotineira não deve ser encorajada em detrimento de opções

medicamentosas com evidências científicas mais significativas em relação a eficácia e segurança.

Não há publicações de estudos clínicos, com uso de canabidiol em transtorno opositor desafiador, suficientes para que haja consenso em seu uso, quanto à eficácia e segurança. Poucos estudos e com baixa qualidade.

4.4. Quanto ao uso da tecnologia:

() Favorável

(x) Desfavorável

4.5. Outras Informações - conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município

PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.
Equipe NAT-Jus/SP