



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

NOTA TÉCNICA

CANABIDIOL+THC /TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

PROCESSO: 0718553-73.2023.8.07.0003

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: M.D S. F.

1.2. Data de nascimento: 18/04/1985

1.3. Sexo : Masculino

1.4. Diagnóstico: Transtorno de Ansiedade Generalizada

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados: Diagnóstico é clínico.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico emitido em 03 de junho de 2023 pelo médico Dr. Emerson Moraes, CRM-DF 5284, o requerente foi diagnosticado como portador de síndrome de ansiedade generalizada e histórico de traumatismo crânio encefálico (TCE). Informa que o requerente já foi submetido a tratamento para o controle das crises, porém apresenta resistência aos fármacos existente no mercado, o que poderá gerar a dependência destas medicações, agravando a sua saúde. Não foram pormenorizados tratamentos farmacológicos e não farmacológicos realizados. Alega que, além das crises de ansiedade, o requerente apresenta crises de dor de cabeça associadas ao histórico de TCE. Prescreve o uso de cannabidiol com maior teor de THC para alívio das dores.

CID10: G44.3 + F42.1 + F43.1

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

“Produto à base de cannabis”, segundo critério da ANVISA

O atual estágio técnico-científico em que se encontram os produtos à base de Cannabis no mundo não é suficiente para a sua aprovação como medicamentos.

2.2. Princípio Ativo:

Canabidiol + THC

2.3. Via de administração:

Via oral

2.4. Posologia

Segundo receita médica, o requerente deverá tomar 01 gota sublingual duas vezes ao dia do Tegra UsaLine CBD 6000 (200 mg/ml e 0,3%mg/ml), aumentando 01 gota a cada 5 dias, até nível terapêutico adequado.

2.5.Registro na ANVISA?

Sim, como produto a base de cannabis tem autorização sanitária.

2.6. Situação do registro :

Autorizado como produto. A autorização sanitária é uma forma de regularização de produto criada pela RDC nº 327/2019, que, de forma análoga a um registro, permite a comercialização e dispensação dos produtos de Cannabis no Brasil. O produto pode ser importado legalmente através da RDC 660/2022.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não, pois mesmo nos casos em que há registro como produto, não tem indicação restrita, mas sim dependendo de critérios médicos podem ser usados para várias patologias

2.8. Oncológico?

Não

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não. Não há PCDT para a patologia que acomete o autor.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Não.

O produto específico pleiteado não está disponível, somente via importação.

O SUS disponibilizado Produto à base de Canabidiol solução oral 200 mg/mL frasco 30 mL com seringa dosadora, porém para patologia diversa do requerente.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Clobazam, diazepam, clonazepam e midazolam, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, imipramina e nortriptilina.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Sim, existem opções similares, inclusive no mercado nacional, porém com concentrações diversas.

2.13. Custo da tecnologia :

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço vendido ao consumidor
Extrato medicinal, óleo de canabidiol e THC	Tegra UsaLine	Tegra Usaline	CBD 6000 200 mg/ml + THC 0,3% mg/ml	O Preço é dolarizado, não disponível

Custo anual do tratamento

Não tivemos acesso ao orçamento do medicamento importado.

2.14. Fonte de custo da tecnologia:-

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1. Sobre o transtorno de ansiedade

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma situação comum, caracterizada por preocupação excessiva e crônica sobre diferentes temas, associada a tensão aumentada. É o transtorno de ansiedade mais comum na atenção primária, estando entre os dez motivos gerais mais comuns de consulta. Uma pessoa com transtorno de ansiedade generalizada normalmente se sente irritada e tem sintomas físicos, como inquietação, fadiga fácil e tensão muscular. Pode ter problemas de concentração e de sono. Para fazer um diagnóstico, os sintomas devem estar presentes por pelo menos seis meses e causar desconforto

cl clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes.

Um aspecto essencial é a preocupação constante concomitante aos sintomas somáticos e psíquicos. Os receios mais frequentes são: medo de adoecer, de que algo negativo aconteça com seus familiares, de não conseguir cumprir com compromissos profissionais ou financeiros. No curso do transtorno, é comum a preocupação mudar de foco. É especialmente comum entre donas de casa e, entre os homens, mais comum entre os solteiros/separados e desempregados.

3.2. Sobre o tratamento geral

A escolha do fármaco a ser usado é individual e deve se basear na tolerabilidade dos efeitos adversos, preferência do paciente, custo, além de levar em consideração os resultados de estudos clínicos realizados e a qualidade destes. As principais opções para o manejo da ansiedade são os medicamentos com efeitos ansiolíticos e a terapia cognitivo-comportamental (TCC). Para indivíduos com ansiedade que necessitam de tratamento, a escolha do tratamento é individualizada e uma tomada de decisão compartilhada. Alguns indivíduos têm uma forte preferência por um tratamento em detrimento de outro. Especificamente, alguns

pacientes podem estar preocupados com os efeitos colaterais dos medicamentos e preferem tentar a TCC primeiro; outros pacientes podem se preocupar com a disponibilidade ou comprometimento de tempo necessário para a terapia e, assim, optar por medicamentos.

Alguns pacientes com TAG, por exemplo, indivíduos com sintomas depressivos comórbidos, podem ser sintomáticos demais para se envolver e participar totalmente da TCC. Nestes casos, prefere-se o tratamento inicial com farmacoterapia. Embora a combinação de farmacoterapia e TCC possa ser mais benéfica do que isoladamente, sabe-se que a maioria dos pacientes se beneficia de um ou de outro e geralmente reserva a adição de uma segunda modalidade se os sintomas persistirem.

Para o tratamento, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas. Como primeira linha de tratamento, utilizam-se antidepressivos, tanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) quanto os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN). Após seis semanas de uso de dose otimizada, entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN. Diante da ausência de resposta

ou resposta parcial, recomenda-se aumento de dose até máximo tolerado pelo paciente com reavaliação de resposta entre quatro e seis semanas.

Há evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG. Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento. Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade. Se não houver resposta à segunda tentativa com medicamentos de primeira ou segunda linha, sugere-se associação de fármacos, por exemplo, pregabalina aos ISRS.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (SNRIs) são a farmacoterapia inicial preferencial no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os inibidores da recaptação serotoninérgica (ISRs) demonstraram ser eficazes no tratamento de sintomas de ansiedade associados ao TAG. Os SRIs têm menos propensão a causar sedação ou efeitos colaterais cognitivos do que outras opções de antidepressivos (por

exemplo, antidepressivos tricíclicos [ADTs]) e menos risco de dependência do que os benzodiazepínicos.

Para o tratamento da ansiedade, o uso de benzodiazepínico é um dos tratamentos com maior evidência e eficácia. É indicado no tratamento de Transtorno de Pânico, de Agorafobia e de Transtorno de Ansiedade Generalizada com certas restrições decorrentes de seus efeitos adversos. Entre eles, destacam-se sedação, diminuição da atenção e da concentração, interação com álcool, dependência química e síndrome de abstinência. Porém um estudo realizado por Mahe & Balogh, 2000 relata que o uso em longo prazo de benzodiazepínicos é controverso devido a preocupações sobre a tolerância e dependência, e nenhum medicamento de referência pode ser identificado.

3.3. Sobre o Canabinoide (Canabidiol e Tetrahydrocannabinol)

A Cannabis sativa é uma herbácea da família das Canabiáceas (Cannabaceae) amplamente cultivada em muitas partes do mundo. A planta contém centenas de produtos químicos produzidos pelo seu metabolismo secundário, alguns deles com propriedades promissoras no tratamento de doenças, dentre os quais os mais conhecidos são os canabinoides. Há mais de 90 tipos de canabinoides,

incluindo o THC (Tetrahydrocannabinol), o primeiro componente da Cannabis sativa a ser descoberto e estudado, bem conhecido pelos seus efeitos psicoativos, e o Canabidiol (CBD), que hoje é o canabinoide mais estudado para fins terapêuticos.

O canabidiol e o delta-9-tetrahydrocannabinol são as substâncias mais conhecidas derivadas da Cannabis sativa, sendo a primeira bastante estudada há alguns anos, especialmente com relação aos efeitos terapêuticos para casos de epilepsia e outras doenças neurológicas. Diferente do principal canabinoide psicoativo na maconha, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol não produz euforia nem intoxicação.

Canabinoides têm seu efeito principalmente ao interagir com receptores específicos nas células do cérebro e do corpo: o receptor CB1, encontrado principalmente nos neurônios e células gliais em várias partes do cérebro e o receptor CB2, encontrado principalmente no sistema imune. Os efeitos eufóricos do THC são causados pela sua ativação dos receptores CB1. O CBD tem uma afinidade muito baixa por esses receptores (100 vezes menos que o THC) e quando se liga a ele produz pouco ou nenhum efeito. Há evidência crescente que o canabidiol age em outros sistemas de

sinalização cerebral, e que isso pode ser importante para seus efeitos terapêuticos.

O Óleo full spectrum ou Espectro Completo são extratos de espectro completo que mantêm todo o perfil da planta de Cannabis. Ou seja, contêm uma larga variedade de compostos químicos: canabinoides variados, incluindo THC, THCa, CBD, CBDa, CBG e CBN, terpenos, flavonoides, proteínas, fenóis, esteróis e ésteres. Embora não sejam tão conhecidos e pesquisados quanto o CBD, esses outros elementos também apresentam potenciais terapêuticos.

Em uma revisão sistemática feita por Nascimento e Marin (2023), os resultados encontrados dos dois principais e mais estudados canabinoides da Cannabis (THC e CBD) frente a ansiedade ainda permanecem conflitantes. Há variabilidade em relação aos testes aplicados, doses, diferenças na amostra de indivíduos e forma de administração, porém, o CBD apresenta maior potencial ansiolítico em relação ao THC, com mais evidências científicas dessa provável ação ansiolítica bem como sobre a sua segurança. Contudo, a associação de THC + CBD pode favorecer um antagonismo não seletivo dos efeitos do THC. Por se tratar de uma substância psicomimética e, considerando que sua possível janela terapêutica ansiolítica seja estreita, a associação de CBD favorece a

redução da ansiedade e alterações subjetivas decorrentes dos efeitos do THC. No entanto para observar os efeitos ansiolíticos da Cannabis ou seus canabinoides de maneira isolada ou em associação, são necessários mais estudos de longo prazo, duplo-cegos e controlados por placebo para confirmar essas observações.

Em relação aos desfechos de segurança, oito estudos relataram a ocorrência de 22 óbitos entre os 1.487 pacientes que receberam canabidiol por até 3 anos de acompanhamento. A frequência de eventos adversos foi superior no grupo que recebeu canabidiol comparada à frequência observada no grupo placebo dos estudos clínicos randomizados (ECR), com acompanhamento por 14 semanas. Lattanzi (2018) apontou que, em conjunto, pacientes que receberam canabidiol tiveram 22% mais eventos adversos que pacientes que receberam placebo (RR 1,22; IC 95% 1,11 a 1,33; $p < 0,001$; $I^2 = 11,5\%$). Nos estudos observacionais, a frequência de pacientes que receberam canabidiol e apresentaram eventos adversos ficou entre 79% e 98%. Apenas o estudo de Neubauer e colaboradores (2018) relataram que apenas 8% dos pacientes acompanhados por 24 semanas relataram a ocorrência de eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns reportados nos ECR, que apresentaram frequência maior no grupo canabidiol do que no grupo

placebo, foram: sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento de aminotransferases. Nos estudos observacionais, além desses eventos adversos, reportaram-se como mais frequentes: pirexia, convulsão, vômitos, infecção do trato respiratório superior, estado de mal epilético e fadiga.

3.4. Recomendação de Sociedades Nacional e Internacionais:

Recentemente a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) emitiu um parecer relativo ao uso da cannabis em tratamentos psiquiátricos englobando a maior parte das evidências científicas atualmente disponíveis:

- Não há evidências científicas suficientes que justifiquem o uso de nenhum dos derivados da cannabis no tratamento de doenças mentais. Em contrapartida, diversos estudos associam o uso e abuso de cannabis, bem como de outras substâncias psicoativas, ao desenvolvimento e agravamento de doenças mentais.
- Assim como a ABP, a Associação Americana de Psiquiatria (em inglês, *American Psychiatric Association - APA*) não endossa o uso da cannabis para fins medicinais. Um dos trechos do documento produzido pela APA diz que "não há evidências científicas atuais de

que a cannabis seja benéfica para o tratamento de qualquer transtorno psiquiátrico”.

- O uso e abuso das substâncias psicoativas presentes na cannabis causam dependência química, podem desencadear quadros psiquiátricos e, ainda, piorar os sintomas de doenças mentais já diagnosticadas. Esse é o caso da esquizofrenia - estima-se que o risco para desenvolvimento da doença seja quatro vezes maior e o uso de cannabis piora o prognóstico da doença. O uso de cannabis também está associado à alteração basal de humor, à depressão, ao transtorno bipolar, aos transtornos de ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e à ideação suicida.
- As pesquisas sobre o CBD devem continuar, mas os estudos sobre os efeitos colaterais e a probabilidade de dependência também devem ser realizados e intensificados.
- Não há nenhuma evidência científica convincente de que o uso de canabidiol ou quaisquer dos canabinoides possam ter qualquer efeito terapêutico para qualquer transtorno mental. Importante salientar que não vem ao caso se uma substância é sintética ou natural, sem ensaios clínicos bem desenhados não se pode indicar qualquer substância para o tratamento de qualquer doença.

- A ABP, após avaliação criteriosa, tendo em vista os diversos prejuízos destacados, no momento, não apoia o uso da cannabis e de seus derivados com fins medicinais na área de Psiquiatria, nem apoia seu uso para fins recreativos.
- Não há nenhum registro em nenhuma agência reguladora internacional de nenhum canabinoide para tratamento de nenhuma doença psiquiátrica.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Espera-se melhora do estado de humor, diminuição da ansiedade e diminuição da dor

5.RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

Não há recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) do uso de qualquer derivado canabinoide em transtornos psiquiátricos.

6. RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGENCIAS INTERNACIONAIS DE SAÚDE

O uso de canabidiol e THC não foi avaliado ou referenciado para uso em distúrbios psiquiátricos; foi avaliado para epilepsia refratária pelas agências de ATS da Inglaterra (National Institute for Health and Care Excellence - NICE), Escócia (Scottish Medicines Consortium - SMC) e Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT).

7. AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE:

Não avaliado.

8. CONCLUSÕES

Considerando que o requerente apresenta quadro clínico compatível com transtorno de ansiedade generalizada, além de história prévia de traumatismo crânio encefálico, segundo relatório médico;

Considerando que não foi especificado o tipo de lesão ou danos resultantes do quadro de TCE prévio, assim como não houve pormenorização dos tratamentos convencionais já utilizados pelo requerente;

Considerando que, além do tratamento farmacológico, é preconizada a terapia cognitivo-comportamental, tratamento fundamental para casos refratários e não descrito em relatório médico;

Considerando que o medicamento pleiteado inicialmente é importado, com custos variáveis e em geral mais altos que as alternativas nacionais de canabidiol;

Considerando que o tratamento com Canabidiol ainda apresenta cunho experimental, com escassos ensaios científicos para fundamentar o uso formal, evidências de baixíssima evidência e com resultados heterogêneos, principalmente pelo fato de haver diversas concentrações ou apresentações de Canabidiol e ensaios sem rigores científicos;

Considerando as controvérsias quanto aos vários aspectos na terapêutica com canabidiol e THC, como a melhor dose para um indivíduo, duração do tratamento e objetividade no efeito, sendo prescrições de cunho experimental;

Considerando que os eventos adversos em estudos foram geralmente raros, mostrando segurança no uso, porém, não se podendo afirmar quanto aos efeitos a longo prazo.

Considerando o posicionamento atual da Associação de Psiquiatria quanto ao uso de canabidiol nos transtornos psiquiátricos (vide item 3.4);

Este NATJUS se manifesta como **NÃO FAVORÁVEL** à demanda.

9. HÁ EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS?

Sim, de baixa qualidade metodológica e fraco grau de recomendação.

10. JUSTIFICA-SE A ALEGAÇÃO DE URGÊNCIA, CONFORME DEFINIÇÃO DE URGÊNCIA, CONFORME DEFINIÇÃO DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA DO CFM (SE SIM : COM RISCO POTENCIAL DE VIDA OU COM RISCO DE LESÃO DE ÓRGÃO OU COMPROMETIMENTO DE FUNÇÃO)

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não existem critérios para classificar como urgência ou emergência no caso.

11. Referências bibliográficas:

1. . Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta n o 17 de 21 de Junho de 2018 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf
2. Levitan, MN., Chagas, M;H. N, Crippa, JA. al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2011, 33(3), 292-302.
- 3.Spanemberg L, Caldieraro MAK, Vares EA, Fleck MPA. *Psicofármacos, Consulta rápida*. Aristides Volpato Cordioli et al. 4a edição. Artmed.
4. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jun 19;18(8):50. doi: 10.1007/s11910-018-0859-x. PMID: 29923025
4. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi AW, McGuire PK. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-79. doi: 10.2174/138161212802884780. PMID: 22716148.

5. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):95-105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519. PMID: 19124693.
6. Winton-Brown TT, Allen P, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Fusar-Poli P, Crippa JA, Seal ML, Martin-Santos R, Ffytche D, Zuardi AW, Atakan Z, McGuire PK. Modulation of auditory and visual processing by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jun;36(7):1340-8. doi: 10.1038/npp.2011.17. Epub 2011 Mar 16. Erratum in: *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jul;36(8):1778. Bhattacharyya, Sagnik [corrected to Bhattacharyya, Sagnik]. PMID: 21412224; PMCID: PMC3096803.
7. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2019 Oct 22];78(17):1791–804.

8. Nascimento, Vp., Marin, R. Cannabis e canabinoides frente à ansiedade: uma revisão. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Vol.41,n.1,pp.80-90 (Dez 2022 – Fev 2023)

9. Silva AG da, Baldaçara LR. Posicionamento oficial da Associação Brasileira de Psiquiatria relativo ao uso da cannabis em tratamentos psiquiátricos. Debates em Psiquiatria [Internet]. 25º de julho de 2022 [citado 2º de agosto de 2023];12:1-6.

12. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

Brasília, 02 de agosto de 2023.

.