



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

NOTA TÉCNICA

CANABIDIOL / TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA

PROCESSO: 0704781-66.2021.8.07.0018

Vara/ Serventia: 4º Juizado Especial da Fazenda Pública do DF

1. PACIENTE:

1.1. Nome:

D.D.A.

1.2. Data de nascimento:

26/02/2011

1.3. Sexo:

Masculino

1.4. Diagnóstico:

Transtorno de espectro autista

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Diagnóstico por anamnese psiquiátrica/neurológica

1.6. Resumo da história clínica:

O paciente iniciou o seguimento no ano de 2021 pelo médico prescritor, com diagnóstico prévio de transtorno do espectro autista. Ele é filho de pais não consanguíneos, com avaliação pré-natal materna adequada, com nascimento de parto cesáreo, a termo, adequado para a idade gestacional, com boas condições de vitalidade e não sendo exposto a fatores de risco pari ou pós-natais. Apresentou quadro de rinosinusopatia grave, que culminou com procedimento cirúrgico de adenoidectomia aos 7 anos de idade. Faz tratamento com levotiroxina para hipotireoidismo. Sem demais internações ou patologias relevantes ao longo da vida. No primeiro ano de vida, apresentou desenvolvimento neuropsicomotor motor e motor-adaptativo adequados. No entanto, a criança teve atraso significativo da linguagem, não sendo capaz até hoje de se comunicar de forma clara e

também apresenta dificuldade na linguagem não-verbal, utilizando-se pouco de apontamentos e gestos regulatórios de comunicação, além do contato visual pobre, basicamente com objetos e dificilmente com terceiros, além de não atender ao chamado verbal frequentemente. Também nota-se face rígida, com poucas expressões faciais. Na interação social, apresentou atraso do sorriso social, além da falta de interesse pelos pares. Atualmente, ele não demonstra iniciativa social, principalmente pelo alto grau de agitação psicomotora, com bastante dificuldade na mudança de ambientes. É dependente de terceiros para atividades básicas da vida diária, além da necessidade de vigilância constante, pois é incapaz de manter segurança quanto a si mesmo e aos demais, visto que também apresenta quadro de hetero e autoagressividade, mesmo que em menor grau quando comparada à agitação psicomotora. O paciente tem apego a rituais e estereotípias, bastante frequentes, assim como gritos imotivados ou até em momentos de frustrações. Na Escola, atualmente não tem nenhum êxito nas atividades pedagógicas e nas videoaulas, não tem qualquer tipo de interação nesta modalidade. A análise de todos os objetos de avaliação revela diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (CID-10: F84.0), além de Retardo Mental Moderado com comprometimento significativo do comportamento (CID-10: F71.1). No

momento, de acordo com as suas características clínico-sintomatológicas, encaixa-se no nível 3 do espectro clínico, que é o mais grave. O paciente já fez tratamento medicamentoso com diversos fármacos: antipsicóticos típicos e atípicos (aripiprazol, risperidona, levomepromazina, olanzapina, quetiapina), agonista adrenérgico de ação direta (clonidina), psicoestimulantes (lisdexanfetamina, metilfenidato), estabilizador de humor (carbonato de lítio), anticonvulsivantes (ácido valproico e carbamazepina), além de reposição de melatonina. Desta forma, trata-se de um quadro clínico refratário. Atualmente, faz uso de clonidina, risperidona, quetiapina e melatonina. Foi introduzido o canabidiol puro, sendo que hoje encontra-se em uso por um período total de 3 semanas. Mesmo em baixa dose e por curto período, foi evidente a mudança de comportamento do menor, com a introdução de rotinas de asseio e cuidado pessoal, melhora do sono, com despertares cada vez menos frequentes, além da redução dos períodos de agitação psicomotora. Diante da melhora clínica e ausência de qualquer efeito adverso, faz-se necessário a continuidade do medicamento. Exarado pelo médico prescritor, Dr. Paulo Emídio Lobão Cunha (CRIVI/DF 19953), em 03/07/2021

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia:

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

Observação: A regra para o registro de medicamentos novos ou inovadores prevê a realização de pesquisas clínicas que sejam capazes de comprovar a eficácia desses produtos, além de outros requisitos para o seu enquadramento como medicamentos. 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

2.3. Via de administração :

Via oral

2.4. Posologia

Canabidiol (Prati-Donaduzzi) Solução Oral 30 ml - 200 mg

Tomar 1,3ml de 12 em 12h com aumento gradual até 2,5ml de 12 em 12h

2.5.Registro na ANVISA?

Sim, na espécie de autorização sanitária número 1256803130035

2.6. Situação do registro:

Excepcional.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não, pois foi registrada como produto, não tendo indicação restrita, mas sim dependendo de critérios médicos compassivos.

2.8. Oncológico?

Não.

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

Não. Há protocolo terapêutico elaborado e aprovado pelo Ministério da Saúde Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, no qual se recomenda que o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais. O medicamento de escolha no PCDT é Risperidona.

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

Não consta na relação de medicamentos padronizados na SES/DF com essa nomenclatura exata, porém existe produto com características similares, disponibilizado para epilepsia refratária, na lista do Protocolo' Clínico "Atendimento ao paciente com Epilepsia".

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

Risperidona, intervenção psicossocial no Projeto Terapêutico Singular (PTS).

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

Existem opções diversas de concentração de tal produto.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço vendido ao consumidor
Canabidiol	Prati-Donaduzzi	Canabidiol	200mg - Dosador oral 30ml	RS 2.100.00

Custo anual do tratamento

Considerando o custo seria de custo mensal de 3 frascos seria de 6.300,00, com custo anual de R\$ 75.600,00.

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Consulta remédios, no site <https://consultaremedios.com.br/canabidiol-prati-donaduzzi/>. Acesso em 11/08/2021.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

m revisão de maio de 2019, esclareceu a atividade farmacológica do CBD e suas múltiplas aplicações terapêuticas. Embora haja perspectivas futuras promissoras, existem resultados conflitantes da pesquisa sobre o CBD e evidências não robustas sobre o seu uso no tratamento de transtornos do espectro do autismo, agressividade e retardo mental.¹¹

No estudo de Dana Barchel *et al*, o objetivo foi relatar a experiência de pais que administraram, sob supervisão, canabinóides orais para seus filhos com TEA. Os relatórios dos pais (n=53) sugerem que o canabidiol pode melhorar os sintomas de comorbidade do TEA, no entanto, os efeitos a longo prazo devem ser avaliados em estudos de escala larga.¹²

O estudo de Poleg *et al* (2018) avaliou estudos pré-clínicos e clínicos quanto ao uso de Canabidiol co **3.1. Sobre o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA):**

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) decorre de uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central e caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação verbal e não-verbal, bem como na interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. A prevalência é estimada em 7,6 a cada 1.000 habitantes e é mais comum em meninos.¹ No Sul do Brasil, um estudo epidemiológico estimou prevalência de 3,85 a cada 10.000 habitantes.²

Os sintomas do TEA estão presentes em fase bem precoce, entre 12 e 24 meses de idade, mas usualmente tornam-se aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis. Já na primeira infância, a criança demonstra atraso no desenvolvimento da linguagem associado a falta de interesse em contatos sociais. Segue-se a predileção por padrões não usuais de brincadeiras e pela repetição de comportamentos. Embora se trate de uma doença crônica, não é um transtorno degenerativo, ou seja, é possível que estratégias de aprendizagem venham a compensar, ou mascarar, a sintomatologia. Ainda assim, somente uma minoria de indivíduos com TEA

vive e trabalha de forma independente na vida adulta. Condições associadas, como epilepsia, retardo mental e transtorno do déficit de atenção, podem estar presentes e tendem a piorar o prognóstico.²

Metade das crianças diagnosticadas com TEA apresentam episódios de autoagressão,^{3,4} o que pode acarretar em necessidade de internação hospitalar, além de causar impacto importante em familiares e cuidadores.³

3.2. Sobre o tratamento geral:

Conforme a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (Lei 12.764, de 27/12/2012), o tratamento do indivíduo com TEA deve ser individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente.⁵

O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida.⁶ Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada ao melhor prognóstico. A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional.⁷ Em acréscimo, 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. Antes de se iniciar qualquer intervenção direcionada ao comportamento

agressivo, deve-se buscar a resolução de potenciais fatores desencadeantes do comportamento identificados na avaliação da pessoa com TEA. Não sendo possível a resolução desses fatores ou não sendo obtida a melhora do comportamento agressivo mesmo com a sua resolução, a equipe multidisciplinar deve considerar intervenções específicas que englobem o comportamento agressivo.⁸

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes.^{6,7,9} 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

Apesar de antipsicóticos como o haloperidol terem sido utilizados no tratamento de problemas de comportamento em pessoas com TEA, o balanço entre riscos e benefícios desse uso se torna pouco favorável em virtude do perfil de incidência de efeitos extrapiramidais (incluindo distúrbios de movimento irreversíveis), sobretudo ao considerar o risco potencialmente maior de síndrome extrapiramidal em pacientes jovens pela maior quantidade de receptores estriatais de dopamina D2. Outros antipsicóticos (os chamados de atípicos) possuem menor propensão aos

efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo. Nesta classe, a risperidona é opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA. Em bula aprovada pela Anvisa, a risperidona possui indicação para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, incluindo sintomas de agressão a outrem, autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor. 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 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.⁶

Outros agentes citados são o aripiprazol, um agente mais novo que a risperidona, também apresentando evidências de eficácia e indicação no TEA aprovada em bula por outras agências sanitárias. Outros antipsicóticos, como a olanzapina, não possuem essa indicação aprovada em bula e ainda precisam de mais estudos que evidenciem um balanço favorável de riscos e benefícios em pessoas com TEA.⁶

3.5. Sobre o Canabidiol:

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 canabinóides. Há mais de 90 tipos de canabinóides, 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 canabinóide mais estudado para fins terapêuticos. As propriedades do CBD motivaram diversos estudos sobre os seus potenciais efeitos no tratamento de sintomas como dor, ansiedade e náusea, assim como no tratamento de doenças como Epilepsia, Depressão, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla.⁵

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.⁷

Os Canabinóides 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 cérebro⁸ 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.⁹ O CBD atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptção e metabolismo da anandamida, com efeito na modulação da dor através de propriedades anti-inflamatórias.¹⁰

Marika Premoli *et al*, e mo um candidato sugerido para o tratamento do Transtorno do Espectro do Autismo. O trabalho demonstra que o CBD pode ter propriedades pró-sociais, podendo beneficiar os autistas na interação social. Além disso, é possível que o canabidiol possa ser utilizado como principal medicamento para o tratamento de algumas comorbidades comuns como distúrbios do sono, TDAH, ansiedade e convulsões. Quanto

aos efeitos sobre outras comorbidades, como psicose, comportamento aditivo, distúrbios cognitivos ou do humor e agressividade, o nível de evidência de melhora foi muito baixo para ser considerado relevante. O estudo concluiu que são necessários muitos outros estudos sobre o tema antes de afirmar qualquer conclusão sobre o potencial terapêutico do uso da cannabis medicinal em pacientes com TEA, então, segundo o autor, a eficácia do CBD no tratamento da pessoa com TEA ainda é apenas uma hipótese.¹³

A revista científica Nature divulgou o artigo “Experiência da vida real no tratamento do autismo com cannabis medicinal: análise da segurança e eficácia”. O estudo levou em consideração dados de 188 pacientes autistas tratados com cannabis medicinal entre os anos de 2015 e 2017. A idade média entre os pacientes estudados era de 12,9 anos, e alguns deles apresentavam comorbidades como epilepsia (14,4%) e TDAH (3,7%), principalmente. Após seis meses fazendo o tratamento, que foi baseado no uso de óleo de cannabis com 30% de CBD e 1,5% de THC, 30,1% dos pacientes relataram melhora significativa dos sintomas; 53,7% relataram resposta moderada; 6,4% relataram melhora discreta; e 8,6% não relataram melhora alguma. Os principais sintomas que foram relatados como melhorados foram: inquietação, irritabilidade e ataques de raiva, agitação,

problemas do sono, ansiedade, constipação e problemas na digestão. Esse tipo de melhora foi notada em pelo menos 75% dos participantes. Não houve relatos de alterações relacionadas aos distúrbios da fala ou déficits cognitivos. No que se diz respeito aos efeitos colaterais, o que teve maior índice de incidência foi a inquietação, atingindo pelo menos 6,6% dos participantes. É importante ressaltar que o estudo foi realizado sem grupo controle, portanto, as melhoras apresentadas não podem ser atribuídas com certeza ao uso dos canabinoides.¹⁴

O Canabidiol Prati-Donaduzzi possui alta concentração do ativo. Na versão de 50 mg/ml há 1.500 mg de Canabidiol. É produzido a partir do princípio ativo puro, ou seja, contendo somente o Canabidiol, sem nenhuma outra substância da Cannabis, já que a grande maioria delas não tem estudos científicos que comprovem sua atividade e segurança. O produto é livre de THC (tetrahydrocannabinol) – composto psicoativo. Os produtos são uma versão do medicamento que está em estágio final de estudos clínicos multicêntricos, sob a coordenação do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (Campus Ribeirão Preto).¹⁰ É o primeiro produto brasileiro à base de Cannabis autorizado pela ANVISA. Sua venda está condicionada à apresentação de receituário tipo B (azul), de numeração controlada. A formulação do produto é realizada pela indústria farmacêutica, em seu

parque fabril, localizado em Toledo, região Oeste do Paraná, assim como a logística de venda e distribuição, que foi ampliada sendo vendida nas farmácias de todo o Brasil. Além dele, constam na relação do site da ANVISA, além dos fitoterápicos da Prati-Donaduzzi, o Canabidiol Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz e o Canabidiol Nunature.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Atuar no controle dos sintomas de agressividade e agitação, com intuito de melhora na qualidade de vida do autor e do seguimento com familiares e cuidadores.

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 do Cannabis sativa no transtorno de espectro autista. Houve avaliação do uso do Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos, a

seguir detalhada. O Plenário da Conitec observou que especialmente as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut apresentam-se como encefalopatias progressivas extremamente debilitantes, que cursam com dezenas de crises diárias e comprometimento motor e cognitivo, tratamento com a combinação de múltiplos anticonvulsivantes, e ausência de possibilidade de melhora espontânea. Observou-se também as opções terapêuticas disponíveis para esse perfil de pacientes no SUS resultam da combinação de diversos anticonvulsivantes, sem o atingimento do controle das crises epiléticas e que há crescente utilização de produtos de cannabis, por meio de importação ou uso de óleos artesanais, autorizados via judicialização. Observou-se, por outro lado, que a melhor evidência disponível sobre o uso do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos medicamentos antiepiléticos incluiu poucos pacientes e apresentou benefício clínico questionável e aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Ressaltou-se que a avaliação econômica apontou possibilidade importante de que o efeito do canabidiol não seja superior ao comparador. Além disso, apontou-se que o produto com autorização de uso pela Anvisa (Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml) não é o mesmo utilizado nos estudos clínicos (Epidiolex[®]) e também se

diferencia dos óleos artesanais à base de cannabis. Os membros do Plenário também questionaram a pertinência desta avaliação, uma vez que é baseada primariamente em resultados científicos de eficácia e segurança, critérios estes não utilizados pela Anvisa para a concessão da autorização sanitária do produto de cannabis Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml. Pelo exposto, os membros do Plenário, em sua 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. O relatório foi disponibilizado em consulta pública.¹⁵

6. RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGENCIAS INTERNACIONAIS DE SAÚDE

O uso de canabidiol não foi avaliado para o tratamento do transtorno de espectro autista, havendo apenas para epilepsia refratária, que foi avaliado pelas agências de ATS da Inglaterra (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE*), Escócia (*Scottish Medicines Consortium – SMC*)¹⁶⁻¹⁸

7. CONCLUSÕES:

7.1. Conclusão justificada:

Considerando o diagnóstico de transtorno de espectro autista refratário a vários tratamentos medicamentosos, conforme relatório médico do neurologista Dr. Paulo Emídio Lobão Cunha;

Considerando que o tratamento com canabidiol no Distrito Federal pelo SUS é disponibilizado apenas para pacientes com epilepsia, conforme protocolo próprio, portanto para patologia diversa do caso da autora;

Considerando que os estudos incluem variadas populações e formulações de canabinóides, grupos bastante heterogêneos com relato de benefício modesto para o transtorno de espectro autista;

Considerando que a CONITEC e agências internacionais não fizeram análise de custo-efetividade para o tratamento de espectro autista;

Considerando que a ANVISA concedeu autorização especial do tipo sanitária do fármaco em situações especiais;

Considerando que o uso prévio do medicamento pleiteado pela demandante demonstrou ser de forma subjetiva eficaz;

Considerando que, devido à refratariedade a vários medicamentos e estabelecido o esgotamento de outras opções, o uso do canabidiol foi prescrito de forma e em associação à clonidina, risperidona, quetiapina e melatonina;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**, tendo em vista que já foram usadas outras opções disponíveis no SUS, sem efeito adequado e inclusive outras opções também sem sucesso, e houve melhora relativa, embora ainda incipiente. As ressalvas são pelo fato de que, de forma geral, o uso do Canabidiol é baseado em estudos de baixa qualidade metodológica e, com isso, cercado de várias incertezas quanto à eficácia e segurança quando se avalia a heterogenicidade dos estudos. Como a medicação será titulada, aumentando o risco de eventos adversos e não se sabendo sobre a manutenção de resposta a longo prazo, sugere-se que, em caso de fornecimento da medicação pleiteada, seja realizada uma avaliação semestral por este NATJUS quanto a resposta e eventos adversos.

7.2. Há evidências científicas?

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

7.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

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 se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência médica, por não apresentar risco potencial de vida.

8. Referências bibliográficas:

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

2. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-SpectrDisord—Thebasic Accessed Sept 5 2017. 2020;
3. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res.* 2003;47(8):622–7.
4. Kanne SM, Mazurek MO. Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(7):926–37.
5. Ministério da Saúde. Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo [Internet]. Brasília; 2012 [citado 4 de abril de 2020]. Report No.: Lei 12.764. Disponível em: <http://legis.senado.leg.br/norma/588140>
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2016 mar. 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. 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.

8. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 (3). No.: CD012182.
9. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-2473.
10. Prati-Donaduzzi. Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/mL. Folheto informativo. 2020. p. 1–2.
11. Marika Premoli et al. Review article. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. Life Sciences. Volume 224, 1 May 2019, Pages 120-127.
12. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, Koren G and Berkovitch M (2019). Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. Front. Pharmacol. 9:1521. doi: 10.3389/fphar.2018.01521
13. 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
14. Eisenstein M. The reality behind cannabidiol's medical hype. Nature. 2019;572(7771):S2–S4.

15. CONITEC. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a Medicamentos antiepiléticos, Fevereiro, 2021. Disponível em

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_Canabidiol_Epilepsia_refrataria_CP_12.pdf

16. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Cannabinoides y epilepsia. 2017.

17. Scottish Medicines Consortium. Canabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). 2020.

18. National Institute for Health and Care Excellence N. Canabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome (TA614). 2019.

19. National Institute for Health and Care Excellence N. Canabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox – Gastaut syndrome (TA615). 2019.

9. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

