

**PROTOCOLO DE ACESSO AOS PRODUTOS
DERIVADOS DE CANNABIS SPP.
PARA TRATAMENTO DO
COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO DO
AUTISMO NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE
DO ESTADO DE SERGIPE**



GOVERNO DE SERGIPE
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GRUPO DE TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO PARA FORMULAÇÃO DE
DIRETRIZES PARA A IMPLANTAÇÃO DA POLÍTICA ESTADUAL DE CANNABIS SPP.

**PROTOCOLO DE ACESSO AOS PRODUTOS DERIVADOS DE CANNABIS SPP.
PARA TRATAMENTO DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO TRANSTORNO DO
ESPECTRO DO AUTISMO NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO ESTADO DE SERGIPE**

Ficha Catalográfica

S484

Sergipe. Secretaria de Estado da Saúde.

Protocolo de acesso aos produtos derivados de Cannabis SPP para tratamento do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo na rede pública de saúde do Estado de Sergipe / Secretaria de Estado da Saúde, elaboração [de] Bruno Moura da Conceição, Fabiana Santos de Carvalho [et al.] --- Aracaju: Editora da Funesa, 2024.

40 p.: il .

1. *Cannabis SPP*. – Protocolo. 2. Transtorno do espectro do autismo. 3. Saúde pública – Sergipe. I. Conceição, Bruno Moura. II. Carvalho, Fabiana Santos. III. Título,

CDU: 615.214

Bibliotecária Responsável: Laurides Batista Cruz CRB-5/1424.

GOVERNO DO ESTADO DE SERGIPE

Governador

Fábio Cruz Mitidieri

Vice-governador

José Macedo Sobral

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Secretário de Estado da Saúde

Walter Gomes Pinheiro Júnior

Secretário Executivo

Vinícius Vilela Dias

Equipe de Elaboração

Bruno Moura da Conceição

Fabiana Santos de Carvalho

Genny Oliveira Moura Guarabyra

José Alcides de Matos Brito

Juliana Santos de Oliveira

Mayra Sousa Silva Santos

Sergio Luiz de Oliveira Santos

Tiago de Paiva Cavalcante

FUNDAÇÃO ESTADUAL DE SAÚDE/FUNESA

Diretora Geral

Carla Valdete Santos Cardoso

Diretor Administrativo e Financeiro

Vitor Luis Freire de Souza

Diretor Operacional

Caíque de Silva Costa

Superintendente da Escola de Saúde Pública de Sergipe

Daniele Araujo Travassos

Coordenação de Tecnologias Aplicadas à Educação em Saúde

Eneida Gomes Ferreira

Superintendente de Ações e Serviço em Saúde

Fernanda dos Santos Trindade

Coordenação de Gestão Editorial

Dagna Patrícia de Souza Rodrigues Reis

Organização

Daniele Araujo Travassos

Eneida Gomes Ferreira

Normalização Bibliográfica

Laurides Batista Cruz

Revisão Editorial

Kenya Idamara Mendonça da Nóbrega

Revisão Ortográfica

Ana Rita de Carvalho Souza

Projeto Gráfico / Diagramação

Francielle Bispo da Invenção

PREFÁCIO



É com grande satisfação que apresentamos o “Protocolo de Acesso aos Produtos Derivados de *Cannabis spp.* para Tratamento do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo” na Rede Pública de Saúde do Estado de Sergipe. Este documento representa um marco significativo na busca por tratamentos mais eficazes e humanizados para pacientes com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA).

O Transtorno do Espectro do Autismo é uma condição de neurodesenvolvimento complexo, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Entre os desafios enfrentados por indivíduos com TEA e suas famílias, o comportamento agressivo se destaca por sua capacidade de impactar severamente a qualidade de vida e o bem-estar social. Neste contexto, a busca por intervenções terapêuticas inovadoras e seguras é de vital importância.

Nos últimos anos, a ciência tem revelado o potencial terapêutico dos derivados de *Cannabis spp.*, especialmente o canabidiol (CBD), no tratamento de diversas condições médicas. Além disso, estudos têm demonstrado que o CBD pode contribuir significativamente para a redução de comportamentos agressivos em pessoas com TEA, oferecendo uma alternativa viável e menos invasiva em comparação aos tratamentos tradicionais. Estes avanços científicos proporcionam uma nova esperança para pacientes e suas famílias, de modo que possibilitam uma abordagem mais integrada e personalizada ao cuidado da saúde.

O protocolo em questão surge como resultado de um esforço conjunto entre pesquisadores, profissionais de saúde, gestores públicos e representantes da sociedade civil. Nosso objetivo é garantir que os produtos derivados de *Cannabis spp.* sejam acessíveis de maneira segura e responsável, dentro das diretrizes estabelecidas pelos órgãos reguladores e com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

Ao implementar este protocolo, a Rede Pública de Saúde do Estado de Sergipe se posiciona na vanguarda das práticas médicas inovadoras, de forma a demonstrar um compromisso contínuo com a melhoria dos serviços de saúde

e a promoção do bem-estar de seus cidadãos. Esperamos que esta iniciativa inspire outras regiões a explorarem e adotarem abordagens semelhantes, contribuindo para uma melhor qualidade de vida para todos os que convivem com o Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Agradecemos a todos(as) os(as) envolvidos(as) na elaboração deste protocolo, especialmente aos pacientes e suas famílias, cuja coragem e resiliência nos motivam a continuar avançando. Estamos confiantes de que, juntos, podemos construir um futuro mais inclusivo e compassivo.

Que este protocolo seja um guia valioso e uma fonte de esperança renovada para todos os que buscam uma vida melhor para aqueles que amam.

Atenciosamente,

Walter Gomes Pinheiro Júnior

Secretário de Saúde do Estado de Sergipe.



APRESENTAÇÃO



O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica complexa que afeta o desenvolvimento social, comportamental e comunicativo do indivíduo. Entre as várias manifestações comportamentais associadas ao TEA, o comportamento agressivo é uma das mais desafiadoras, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Desse modo, diante da busca contínua por tratamentos eficazes e seguros, os produtos derivados de *Cannabis spp.* têm emergido como uma alternativa promissora no manejo dos sintomas agressivos associados ao TEA.

O crescente corpo de evidências científicas sugere que os canabinoides, componentes ativos da planta *Cannabis spp.*, podem ter efeitos terapêuticos significativos em indivíduos com TEA, principalmente na modulação do comportamento agressivo. Dito isto, estudos preliminares indicam que o uso controlado e monitorado de produtos derivados de *Cannabis* pode reduzir a agressividade, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e proporcionar um alívio significativo para as famílias e cuidadores. Assim, a implementação de um protocolo específico para o acesso a esses produtos na rede pública de saúde é uma medida necessária e inovadora para atender às necessidades dessa população.

Em linhas gerais, tal protocolo tem como objetivo estabelecer diretrizes claras e seguras para o acesso e uso de produtos derivados de *Cannabis spp.*, no tratamento do comportamento agressivo em pacientes com TEA, na rede pública de saúde do Estado de Sergipe. Este protocolo, ademais, visa assegurar que os tratamentos sejam administrados com ética, eficácia e segurança, garantindo a qualidade do atendimento e o bem-estar dos pacientes.

O Protocolo de Acesso aos Produtos Derivados de *Cannabis spp.* para Tratamento do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, na Rede Pública de Saúde do Estado de Sergipe, representa um marco importante na busca por tratamentos inovadores e humanizados para o TEA. Nesse sentido, com uma abordagem baseada em evidências, ética e segurança, este protocolo pretende proporcionar um avanço significativo no cuidado e bem-estar dos

pacientes e suas famílias, contribuindo para uma sociedade mais inclusiva e justa.

Ademais, tratando-se de uma abordagem disruptiva, o tratamento não será somente dispensado aos usuários, mas também monitorado por meio do acompanhamento destes pelo Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas (NATE), refletindo o compromisso do Estado de Sergipe com a inovação, a saúde pública e a qualidade de vida das pessoas com TEA, de forma a abrir caminhos para novos horizontes terapêuticos e para um futuro melhor para todos.



1 INTRODUÇÃO



O objetivo deste protocolo consiste em estabelecer o fluxo para o acesso, do paciente com TEA que apresente comorbidade de comportamento agressivo, ao tratamento com derivados da *Cannabis sativa* sp dentro do SUS.

Este documento tem base e inspiração no mais atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, produzido pelo Ministério da Saúde em 2022.

Não há a intenção de, neste protocolo, aprofundarmos sobre as peculiaridades químicas ou sobre as características farmacocinéticas dos fitocanabinoides (produtos derivados da *Cannabis sativa* sp.). Além disso, não serão abordados todos os aspectos do tratamento do transtorno do espectro do autismo (TEA), que envolvem terapias farmacológicas e não farmacológicas. Diante disso, para complementar as informações não constantes deste protocolo, recomendamos as seguintes publicações:



- ▶ Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo;
- ▶ Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança.

Tais publicações, citadas acima, têm como objetivo auxiliar gestores e profissionais da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) a ampliarem o acesso e qualificarem a atenção às pessoas com TEA e suas famílias.

1.1 - Caracterização Do Transtorno Do Espectro Do Autismo

O TEA é um termo amplo, que engloba condições que antes eram chamadas de autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo

atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger. Esta mudança de terminologia foi consolidada na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), com o intuito de melhorar a sensibilidade e a especificidade dos critérios para o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo e a identificação de alvos no tratamento dos prejuízos específicos observados. O TEA é caracterizado por condições que levam a problemas no desenvolvimento da linguagem, na interação social, nos processos de comunicação e do comportamento social, sendo classificado como um transtorno do desenvolvimento, cuja apresentação variável justifica o uso do termo “espectro” (American Psychiatric Association, 2014).

Acredita-se que há 52 milhões de casos em todo o mundo, bem como há perda de 7,7 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade devido ao TEA (Baxter; Brugha *et al.*, 2015). No Brasil, a estimativa projetada de prevalência é de 2 milhões de indivíduos, aplicando o percentual de uma prevalência global de 1%, conforme descrito no DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014).

Nessa perspectiva, com a sanção da Lei nº 13.861/2019, que obriga a inclusão de dados do TEA nos censos demográficos realizados a partir daquele ano, espera-se que os dados acerca da prevalência do TEA no Brasil se tornem mais acurados. Dito isto, uma revisão sistemática internacional recente relatou que a proporção de diagnóstico de TEA entre homens e mulheres é de 3:1 (Loomes; Hull; Mandy, 2017) e há consenso sobre a maior prevalência entre homens. Além disso, como em outras desordens do neurodesenvolvimento, os sinais de TEA se manifestam precocemente, em geral antes da idade escolar (American Psychiatric Association, 2014; Lord, Elsabbagh; Baird *et al.*, 2020). Alguns sinais e sintomas de TEA podem ser identificados entre os 06 e 18 meses de idade, mas a idade média de diagnóstico varia entre 31 e 234 meses (Daniels; Mandell, 2014).

O tratamento precoce tem potencial de modificar as consequências do TEA, sobretudo com relação ao comportamento, capacidade funcional e comunicação. Desse modo, embora não haja cura, há evidências de que intervenções implementadas antes dos quatro anos de idade, ou até mesmo antes dos dois anos, estão associadas

a ganhos significativos na cognição, linguagem e comportamento. Há, inclusive, consenso sobre a importância do diagnóstico precoce e implantação de políticas públicas que possam promovê-lo (Clark; Viven; Barbaro *et al.*, 2018; Dawson; Burner, 2011; McDonald; Senturk; Scheffler *et al.*, 2020; Dawson; Rogers; Munson *et al.*, 2010; Vivant; Dissanayake; Victoriam Aselcc Team, 2016; Landa, 2018; Bem-Itzchak; Zachor, 2007; McDonald; Parry-Cruwys; Dupere *et al.*, 2014; National Institute Of Health and care excellence, 2011; New Zealand, 2016. Dalwai; Shabina; Udani *et al.*, 2017).

O quadro clínico pode variar, tanto em relação à gravidade quanto pelas comorbidades, que podem ser classificados em categorias amplas, tais como: deficiência intelectual, agressividade, distúrbios do sono, distúrbios alimentares e epilepsia (Elder; Kreider; Brasher, 2017).

Com isso, aproximadamente 70% dos indivíduos com TEA preenchem critério diagnóstico para, pelo menos, outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido), e 40% apresentam outros dois transtornos mentais, principalmente ansiedade, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e Transtorno Desafiador de Oposição (American Psychiatric Association, 2014; Lord; Brugha; Charman *et al.*, 2020; Strang; Kenworthy; Daniolos *et al.*, 2012; Simonoff; Pickles; Charman *et al.*, 2008).

Deve-se salientar, inclusive, que o comportamento desafiador consiste em uma situação que engloba irritabilidade, agressão e automutilação, de maneira que tem grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos com TEA, assim como da sua família e de outras pessoas de seu convívio (Hill; Zucherman; Hagen *et al.*, 2014).

Escores clinicamente relevantes para agressão na escala *Child Behaviour Checklist* foram encontrados em 22% de indivíduos com diagnóstico de TEA, com idade entre 1,5 a 5,8 anos (Hartley; Sikora; Mccoy, 2008), e em 25% de indivíduos com TEA com idade entre 02 e 16,9 anos (Hill; Zuckerman; Hagen *et al.*, 2014).

Diante do exposto, e para fins de dimensionamento do tratamento na fase de implantação deste protocolo no Estado de Sergipe, foram considerados números baseados na demanda. Conforme dados levantados junto ao CASE (Centro de Atenção à Saúde de Sergipe), atualmente, 482 pacientes estão cadastrados no serviço com

códigos do CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) correspondentes ao Transtorno do Espectro do Autismo. Assim, ao considerar os dados da literatura analisada – estes relativos ao diagnóstico em questão (Adler; Wink; Early, 2015) –, extrapola-se que cerca de 40% apresentariam refratariedade ao uso dos medicamentos não canabinoides disponíveis no SUS para controle do comportamento agressivo, chegando-se a um “n” de 193 pacientes. Ao sugerir, por sua vez, o acréscimo de 30% de margem de segurança, para que a estimativa possa alcançar pacientes que não estão em tratamento pelo SUS e as incidências posteriores de novos casos, estima-se, portanto, uma população-alvo de 250 pacientes.

2 AMPARO LEGAL



As diretrizes deste protocolo foram norteadas por legislações vigentes que implementam e regulamentam os cuidados aos pacientes portadores de transtorno do espectro do autismo associado ao comportamento agressivo, visando respaldar o uso da “Cannabis Medicinal” como alternativa terapêutica para esse público-alvo, a saber:

- Portaria Conjunta Nº 7, do Ministério da Saúde, de 12 de abril de 2022, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, que contém o conceito geral do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, de maneira que é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. Outrossim, denota a notificação obrigatória do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) decorrentes do uso de tal terapêutica e responsabiliza os gestores de todas as esferas da rede assistencial de saúde a estruturar, estabelecer fluxos para atendimentos dos indivíduos com essa demanda.
- RDC - Resolução da Diretoria Colegiada Nº 327, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 09 de dezembro de 2019, que dispõe acerca dos

procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, a prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais. A referida RDC estabelece que produtos de Cannabis podem ser prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, em conformidade com os princípios de ética médica.

- Lei Estadual Nº. 9.178, de 10 de abril de 2023, alterada pela Lei Estadual Nº 9.326, de 10 de julho de 2023, que institui a “Política Estadual de *Cannabis spp.*” para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com foco no amparo a pacientes e associações congêneres em Sergipe. Ademais, tal dispositivo legal visa o incentivo à pesquisa de caráter multidisciplinar e à capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde. Além disso, tenciona garantir o direito humano à saúde mediante o acesso universal a tratamentos eficazes de doenças, e às condições médicas com o uso da *Cannabis spp.*

3 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) INCLUÍDA NO PRESENTE PROTOCOLO:



F84.0 Autismo Infantil e/ou;



F84.1 Autismo atípico e/ou;



F84.3 Outro transtorno desintegrativo da infância e/ou;



F84.5 Síndrome de Asperger e/ou;



F84.8 Outros transtornos globais do desenvolvimento.

Necessariamente associados a pelo menos um dos CIDs abaixo:



X84.9 Lesão autoprovocada intencionalmente e/ou;



R45.6 Violência física.

4 DIAGNÓSTICO



De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o TEA é caracterizado por deficiências em habilidades sociais e de comunicação, comportamentos rígidos ou repetitivos, interesses atípicos e diferenças na percepção de estímulos sensoriais (Organização Mundial da Saúde, 2019). Complementarmente, o DSM-5 compartimentaliza estas deficiências em: Critério A, para prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social; Critério B para padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades; Critérios C para presença das deficiências precocemente no período do desenvolvimento, porém, elas podem não estar totalmente aparentes até que exista uma demanda social para que essas habilidades sejam exercidas, ou ainda estas podem ficar mascaradas por possíveis estratégias de aprendizado ao longo da vida; Critério D para evidência de prejuízos clínicos significativos no funcionamento social, profissional e pessoal ou em outras áreas importantes da pessoa; e Critério E, em que é preenchido quando os distúrbios não são bem explicados por deficiência cognitiva e intelectual ou pelo atraso global do desenvolvimento (American Psychiatric Association, 2014).

Transtornos de comportamento e psiquiátricos, em indivíduos com TEA, são prevalentes, de forma que o número crescente de estudos associa TEA à irritabilidade, agressão/autoagressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo, disforia de gênero, transtornos de humor, psicose e esquizofrenia (Genovese; Ellerbeck, 2022). Nesse sentido, as informações relativas ao paciente podem ser colhidas através dos cuidadores, familiares ou do próprio paciente, bem como o diagnóstico do TEA é clínico e o diagnóstico dos transtornos está associado. Além disso, é necessário se atentar aos potenciais diagnósticos diferenciais para maior assertividade (American Psychiatric Association, 2014).

5 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES SOBRE O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO



5.1 Tratamento Não Medicamentoso

As estratégias de tratamento multidisciplinar podem variar e, não raro, são alvos de críticas. Contudo, não há dúvidas de que estes são capazes de mudar o prognóstico comportamental e cognitivo, assim como são os únicos tratamentos quanto aos sintomas nucleares dos pacientes com TEA, principalmente quando há usos da ciência de análise e aprendizagem ABA (Applied Behavior Analysis) (Reichow, 2011; Friman; 2021; Tiura; Kima; Detmers *et al.*, 2017).

O objetivo maior é habilitar as pessoas com TEA a participarem de modo ativo e independente nas atividades de vida cotidiana. Dito isto, para os sintomas nucleares do TEA, são preconizadas as intervenções comportamentais e educacionais; enquanto, para controle de outros sintomas, como o comportamento agressivo, as intervenções medicamentosas frequentemente são uma opção (Scotland Healthcare Improvement, 2016; National Institute for Health and care excellence, 2012; National for Health and care excellence, 2012; National Institute for Health and care excellence, 2013).

5.2 Tratamento Medicamentoso

Inexiste tratamento medicamentoso dos sintomas nucleares do TEA (como a comunicação social ou comportamentos repetitivos). Diante disso, todos os medicamentos que apresentam evidências de benefícios no TEA são direcionados ao tratamento de sintomas associados ou comorbidades, de maneira que não excluam a necessidade de manter toda terapêutica não medicamentosa que, obrigatoriamente, antecede o uso de fármacos. Portanto, neste protocolo, serão apresentadas informações com um enfoque sobre tratamento medicamentoso para o controle de comportamento agressivo no TEA (National Institute for Health and care excellence, 2011; Brasil, 2016; National Institute of health and care excellence, 2012).

6 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO TEA



6.1 Antipsicóticos

No comportamento agressivo (autoagressão ou agressão a outras pessoas), os antipsicóticos demonstram benefícios quando há baixa resposta e/ou não adesão às intervenções não medicamentosas - muitas vezes, esta não adesão ocorre devido à própria gravidade do comportamento agressivo (National Institute of health and care excellence, 2011; Scotland Healthcare improvement, 2016; Brasil, 2016).

Nessa perspectiva, entre os antipsicóticos, as diretrizes clínicas internacionais recomendam o uso de risperidona ou aripiprazol como opções terapêuticas (Fallah; Shaikh; Neupane, 2019; Ecuador, 2017; Scotland, 2016; National Institute for Health and care excellence, 2013). Entretanto, apenas a risperidona tem aprovação em bula pela ANVISA para tratamento do comportamento agressivo do paciente com TEA, a partir dos 05 anos de idade, no território brasileiro. Há clara indicação para sintomas de agressão, autoagressão deliberada, crises de raiva, angústia e mudança rápida de humor. A risperidona é um antipsicótico atípico, que atua como antagonista dos receptores da dopamina e serotonina, neurotransmissores associados a diversas funções no cérebro, incluindo a regulação da ansiedade e comportamentos agressivos (Janssen-Cilag, 1993).

Segundo o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, publicado em portaria conjunta Nº 7, de 12 de abril de 2022, a indicação é para as seguintes apresentações da risperidona solução oral de 1 mg/mL (para doses fracionadas) e comprimidos de 1, 2 e 3 mg (Brasil, 2022).

Com isso, uma vez que uma resposta terapêutica tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo entre eficácia e segurança. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do fármaco, mas é importante ter cautela ao prescrever risperidona concomitantemente a medicamentos que também atuam no sistema nervoso central, levodopa e agonistas dopaminérgicos (antagonismo devido ao mecanismo

de ação), medicamentos com efeito hipotensor, medicamentos que prolongam o intervalo QT (como claritromicina, domperidona, ondansetrona, voriconazol e outros antipsicóticos, por exemplo). Essas interações, diante do exposto, não necessariamente contraindicam o uso concomitante, mas exigem maior cautela e monitoramento.

O uso concomitante com indutores enzimáticos potentes como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina, pode levar à redução dos níveis séricos de risperidona enquanto inibidores potentes, como a paroxetina e o itraconazol, podem levar ao aumento das concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona – ambas as situações podem exigir ajuste de dose. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na frequência de administração, ou seja, de uma vez para duas vezes ao dia ou alteração da sua administração para o período noturno (Brasil, 2022; Janssen-Cilag, 2021; Janssen-Cilag, 1993).

Ademais, a decisão sobre a interrupção do uso da risperidona deve ser compartilhada, envolvendo paciente, profissionais da saúde, família e/ou cuidador, considerando potenciais riscos ou após o sucesso do controle da agressividade entre 06 e 12 meses após o início deste medicamento. A suspensão do tratamento com risperidona também deve ser considerada, caso não ocorra adesão e/ou não ocorra resposta clinicamente significativa após 06 semanas de uso do medicamento em sua dose máxima (6mg/dia) (Brasil, 2022; Brasil, 2016; Scotland, 2016; National Institute for health and care excellence, 2012). Dessa forma, a interrupção também deve ser considerada na gestação e lactação (Janssen-Cilag, 2021; Janssen-Cilag, 1993).

Há indicação de interrupção do uso da risperidona nos casos de aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens) acompanhado de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido. Pacientes com neutropenia (contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L) devem suspender o uso de risperidona (Janssen-Cilag, 2021).

Uma parcela considerável desses indivíduos não responde aos tratamentos de primeira linha como a risperidona. Nesse prisma, um estudo retrospectivo detectou uma proporção significativa dos pacientes (39,5%) que preencheu critérios de comportamento agressivo refratário a medicamentos (Adler; Wink; Early *et al.*, 2015).

Atualmente, no Brasil, as recomendações técnicas publicadas em 2022, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo (PCDT), não incluem o aripiprazol no tratamento medicamentoso comportamental do TEA pela ausência de indicação em bula, apesar de ter sido evidenciado o efeito de melhora clínica bastante similar e de ter um melhor perfil de segurança na comparação com a risperidona nos principais estudos, especialmente no efeito adverso de aumento de prolactina sérica (Brasil, 2022).

No tocante aos pacientes diagnosticados com TEA, estes com idade entre 02 e 05 anos completos, e que preencham critérios clínicos de comportamento agressivo com indicação de tratamento medicamentoso, fica sob critério do médico especialista assistente a prescrição de outros medicamentos sem previsão em bula (*off label*), quando em comum acordo e com termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou cuidadores. Todavia, estes outros tratamentos não entram no escopo deste protocolo, uma vez que a autorização e dispensação destes fármacos serão por outras vias, ou seja, fora do sistema público de saúde. Reforça-se, mais uma vez, que o principal tratamento para pacientes com TEA é o tratamento multidisciplinar não farmacológico.

6.2 Canabinoides

O sistema endocanabinóide parece desempenhar um papel no neurodesenvolvimento e no comportamento. Os mecanismos neurais pelos quais o canabidiol (CBD) pode influenciar o humor e o comportamento são apenas parcialmente estabelecidos, mas incluem alterações na neurotransmissão e homeostase de cálcio, atividade antioxidante e efeitos anti-inflamatórios (Campbell; Phillips; Manasco, 2017). O mecanismo de ação para o efeito dos fitocanabinoides no TEA pode envolver a regulação da transmissão de GABA e glutamato. O TEA é caracterizado por um desequilíbrio de excitação e inibição da sinalização gabaérgica e glutamatérgica em diferentes estruturas cerebrais. Outro mecanismo de ação pode ser através da ocitocina e vasopressina, neurotransmissores que atuam como importantes moduladores de comportamentos sociais (Meyer-Lindenberg; Domes; Kirsch *et al.*, 2011; Zamberletti; Gabaglio; Parolaro, 2017).

O perfil de segurança dos fitocanabinoides é bastante favorável, tem aceitável tolerabilidade, encontra respaldo científico em várias publicações e não deve ser um

obstáculo para uso, inclusive em população pediátrica (Bar-Lev; Schleider; Mechoulam; Saban *et al.*, 2019; Aran; Harel; Cassuto *et al.*, 2021; Gloss; Vickrey, 2014; Bilge; Ekici, 2021). Nesse aspecto, em recente estudo clínico duplo cego controlado com placebo, – utilizando dois tipos de óleos com CBD e delta-9- tetrahidrocanabinol (THC) na proporção de 20:1, um com extrato completo da planta e outro com extratos purificados –, estabeleceu-se que o único efeito adverso estatisticamente significativo foi a sonolência. Em síntese, nenhum efeito adverso grave foi detectado e outros mais leves foram, a saber: redução do apetite, perda de peso, euforia, cansaço e ansiedade. Todavia, deve-se ressaltar que nenhum destes efeitos contém significância estatística comparada ao placebo (Aran; Harel; Cassuto *et al.*, 2021).

Em um ensaio duplo-cego randomizado controlado por placebo, que avaliou uso de canabidiol em crianças de 8 a 16 anos, com incapacidade intelectual e problemas de comportamento graves, não necessariamente com diagnóstico de TEA, concluiu-se melhoria clinicamente significativa no grupo com tratamento ativo quando comparado ao grupo placebo (Efron; Freeman; Cranswick *et al.*, 2021).

Além disso, um estudo israelense recente longitudinal com análise de pacientes com TEA, antes e depois da intervenção terapêutica com CBD, mostrou melhora significativa em sintomas nucleares do TEA, principalmente na comunicação social e, particularmente, naqueles com sintomas mais graves antes do tratamento ativo. Não houve, porém, melhora significativa na avaliação da cognição (Hacohen; Stolar; Berkovitch *et al.*, 2022). Estes achados reforçam a expectativa de melhor adesão às medidas não farmacológicas, essenciais para o tratamento dos sintomas nucleares do TEA.

Ao considerar o comportamento de autoagressão comórbido do TEA, quando se compara o Aripiprazol com extrato de CBD associado ao THC na proporção de 20:1, demonstrou-se melhora com ambos os tratamentos, sem inferioridade estatisticamente significativa para o uso de extrato de fitocanabinoides (Barchel; Stolar; De Haan *et al.*, 2018).

Conclui-se que os fitocanabinoides têm grande potencial de melhorar sintomas de agressividade nos pacientes com transtorno do espectro do autismo, tanto em estudos clínicos (Silva Junior; Medeiros; Torro *et al.*, 2022; Bilge; Ekici, 2021; Almog; Aharon-Perez; Vulfsons *et al.*, 2020), bem como em estudos com modelos animais (Ham; De Jong,

1975; Ree; Niesink; Nir, 1984). Houve, também, nível de evidência moderada em revisão sistemática com avaliação de recomendação pelo sistema GRADE para uso terapêutico quanto ao comportamento agressivo no paciente com TEA (Khan; Naveed; Mian *et al.*, 2020).

Nesse sentido, as evidências científicas, em sua grande maioria, corroboram o uso dos canabinoides como ferramenta terapêutica de valor, de forma que avaliamos também outros aspectos relevantes como os que foram considerados por especialistas na indicação da risperidona no PCDT do Ministério da Saúde (Brasil, 2022): (a) tolerabilidade e segurança clínica, (b) boa aceitabilidade, podendo ajudar também em outros aspectos diários da vida do paciente e (c) disponibilidade no Sistema Único de Saúde, favorecendo implementação. Os canabinoides preenchem estes mesmos critérios, visto que se deve ressaltar que este último item foi contemplado recentemente com a disponibilização dos produtos canabinoides na rede pública do SUS-Sergipe.

7 ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E DE ACOLHIMENTO PARA PACIENTES COM TEA E COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO SUS-SERGIPE



Dentre as possibilidades terapêuticas abordadas no PCDT do Ministério da Saúde, foram considerados: Risperidona, Aripiprazol e Canabinoides. Destes, para utilização no Sistema Público de Saúde, exclui-se o aripiprazol pela ausência de indicação em bula no Brasil, apesar deste medicamento ter efeito clínico similar ao da risperidona e até superior em alguns aspectos de segurança (Brasil, 2022; Fallah; Shaikh; Neupane *et al.*, 2019).



Risperidona

Há claramente mais evidências nas publicações científicas favoráveis à Risperidona no tratamento do comportamento agressivo dos pacientes do espectro do autismo quando comparado com Canabinoides, por este motivo Risperidona deve ser utilizado como primeira opção. Obviamente, deve-se ressaltar condições que contraindicam seu uso como: (a) idade inferior a 5 anos e (b) condições clínicas e/ou laboratoriais que justifiquem a não indicação da Risperidona (Janssen-Cilag, 2021; Janssen-Cilag, 1993).



Canabinoide

Este protocolo estabelece os derivados da cannabis spp. (Canabinoides) como segunda linha de tratamento para pacientes de TEA com comportamento agressivo, e se aplica àqueles com refratariedade após tratamentos anteriores.

Este documento corrobora a RDC 327 da ANVISA, de 09 de dezembro de 2019, que estabelece em seu capítulo V, artigo 48, que “Os produtos de Cannabis podem ser prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, em conformidade com os princípios da ética médica”.

8 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO



- Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10):
 - ▶ F84.0 - Autismo Infantil e/ou;
 - ▶ F84.1 - Autismo atípico e/ou;
 - ▶ F84.3 - Outro transtorno desintegrativo da infância e/ou;
 - ▶ F84.5 - Síndrome de Asperger e/ou;
 - ▶ F84.8 Outros transtornos globais do desenvolvimento.
- Necessariamente associados a pelo menos um dos CIDs abaixo:
 - ▶ X84.9 - Lesão autoprovocada intencionalmente e/ou;
 - ▶ R45.6 - Violência física.
- Pacientes com comportamento agressivo que comprovem, através de relatórios, o seguimento multidisciplinar;
- Idade: a partir de 05 anos completos;
- Pacientes que já tenham se submetido a tratamento com risperidona (medicamento de primeira linha no SUS), utilizado como monoterapia ou associado a outros fármacos e que constatem refratariedade terapêutica total ou parcial.

Casos especiais (para pacientes com comportamento agressivo no TEA):

- A inclusão dos pacientes que tenham sofrido com os efeitos adversos da risperidona, ou que apresentem contraindicação ao seu uso, será avaliada individualmente pelo NATE. Para os efeitos adversos relacionados ao aumento de prolactina e/ou neutropenia, devem ser anexados resultados destes exames: aumento de prolactina – nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens – ou neutropenia (contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L).

9 PRÉ-REQUISITOS PARA O ACESSO



Quanto ao acesso, o paciente deverá ser encaminhado ao Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas (NATE) pelo médico especialista com a receita médica do produto de cannabis, que conste da lista dos produtos disponíveis.

Além disso, o serviço de referenciamento (serviço de origem) deve fornecer alguns documentos que:

- Comprovem o diagnóstico de TEA e o tratamento prévio: através do preenchimento de um relatório padronizado com CID-10 (APÊNDICE B - Ficha de encaminhamento/ justificativa – disponível para impressão na página da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe na internet);
- Comprovem o tempo de acompanhamento especializado dos pacientes (Relatório Escrito):

(a) acompanhamento de médico especialista em neurologia infantil e/ou neurologia e/ou neurocirurgia e/ou psiquiatria por pelo menos 06 meses; OU

(b) por quaisquer médico(a) habilitado(a) ao exercício da medicina que tenha realizado no mínimo 02 consultas em parceria com esses especialistas citados no item anterior, através de Telemedicina, e que comprovem acompanhamento por pelo menos 06 meses e haja concordância dos médicos envolvidos na indicação do tratamento com canabinoides.

- Comprove a refratariedade aos fármacos anteriormente usados (Relatório Escrito e cópia dos Questionários BPI-S preenchidos – o BPI-S (ANEXO A) – disponível para impressão na página da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe na internet):



Os pacientes que tenham sofrido com os efeitos adversos da risperidona, ou que apresentem contraindicação ao seu uso, serão avaliados individualmente pelo NATE. Para os efeitos adversos relacionados ao aumento de prolactina e/ou neutropenia, devem ser anexados resultados destes exames: aumento de prolactina – nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens ou Neutropenia –, contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L.

Quanto à comprovação de refratariedade, estes serviços de origem devem adotar o questionário de mensuração do comportamento agressivo BPI-S (ANEXO A), já devidamente validado para idioma/cultura brasileiros (Baraldi; Rojahn; Seabra, 2013), apresentado a seguir:

BPI (Behavior Problem Inventory)

Este consiste em um instrumento de avaliação de agressão e autoagressão, desenvolvido no início de 2000, que também se apresentou como uma medida sensível em numerosos estudos. O serviço de origem usará sua versão reduzida (BPI-S), o instrumento conta com 30 itens, divididas em 03 partes:

I – Comportamento de autoagressão (8 itens);

II – Comportamento agressivo/destrutivo (10 itens);

III – Comportamento estereotipado (12 itens).

As respostas são divididas em 05 subescalas entre 0 (nunca) e 4 (o tempo todo). Após o preenchimento de todos os itens, deve-se realizar o somatório em cada coluna (frequência e severidade). O resultado final que interessa ao NATE a ser apresentado, no relatório do médico especialista, será a somatória apenas das partes I e II (18 itens) separados por frequência e severidade.



O serviço de origem que acompanha o paciente deve aplicar as partes I e II do BPI-S nas consultas, ao menos 02 vezes em um intervalo mínimo de 03 meses, até o fim do prazo mínimo para o encaminhamento do paciente pela primeira vez ao ambulatório do NATE. Aplicado no início da detecção do comportamento agressivo do paciente com TEA ou na sua primeira consulta no serviço de origem, caso o paciente já apresente este comportamento na admissão neste serviço. Para os pacientes que já fazem uso de canabinoides (cadastrados no NATE), o questionário deve continuar sendo aplicado no mínimo uma vez a cada 06 meses, no intervalo entre as consultas do NATE.

Observações

1

Este escore final do BPI-S será utilizado para avaliar eficácia no controle da agressividade e deverá ser considerado, pelo especialista assistente, na tomada de decisão pelo ajuste ou troca do tratamento medicamentoso (risperidona ou canabinoide em monoterapia ou associados a outros fármacos) ou para manutenção ou suspensão do tratamento;

2

O NATE não interferirá na decisão prescritiva dos especialistas assistentes em relação aos fármacos usados concomitantemente ao uso dos produtos de cannabis;

3

Cada fármaco deve ser utilizado pelo prazo mínimo de 03 meses para se observar resposta adequada ou refratariedade, exceto se houver indicação de descontinuação por efeito adverso previsto neste protocolo.

10 PRODUTOS E DOSAGENS



- ÓLEO DE CANABIDIOL FULL-SPECTRUM (ESPECTRO TOTAL) 30mg/mL A 50mg/mL COM ATÉ 0,2% DE THC;
- ÓLEO DE CANABIDIOL FULL-SPECTRUM (ESPECTRO TOTAL) 70mg/mL A 200mg/mL COM ATÉ 0,2% DE THC;
- CANABIDIOL 50mg /mL COM ATÉ 0,2% DE THC;
- CANABIDIOL 100mg /mL COM ATÉ 0,2% DE THC;
- CANABIDIOL ISOLADO 50mg/mL;
- CANABIDIOL ISOLADO 200mg/mL.



Os produtos com espectro total da planta serão os produtos preferenciais para indicação de tratamento para os pacientes inseridos na estratégia deste protocolo. Contudo, poderá excepcionalmente ser prescrito óleos de canabidiol isoladamente (aqueles com < 0,2% de THC e sem outros canabinoides na sua composição) para pacientes com contraindicação ao uso de THC ou falha no tratamento com o óleo de espectro total.

A dosagem prescrita dos canabinoides, nas receitas enviadas pelo serviço de origem, deve ser baseada nas apresentações disponibilizadas pela Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, assim como esta deve ser iniciada em doses baixas (0,5 a 1mg/Kg/dia). A prescrição e a progressão da dose dos canabinoides deverão ser pactuadas entre médicos do serviço de origem e do ambulatório de regulação do NATE, sempre que possível. Caso haja ausência de pactuação, a decisão final será tomada pelo médico assistente do ambulatório de regulação.

A dose máxima para o canabinoide será de “7,5mg/Kg/dia com dose teto de 400mg por dia por paciente” (Aran; Harel; Cassuto *et al.*, 2021).

11 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR



O acesso ao tratamento com canabinoides pelo SUS ocorrerá por meio do Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas. Além disso, devem ser observados os critérios de inclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, enfatizando a adequação e a verificação periódica das doses prescritas dos medicamentos/produtos de saúde dispensados.

A gestão pública ficará responsável pela atualização deste documento após avaliar novas produções científicas ou por novas autorizações sanitárias de outros produtos/medicamentos, considerando o dinamismo dos temas abordados neste protocolo.

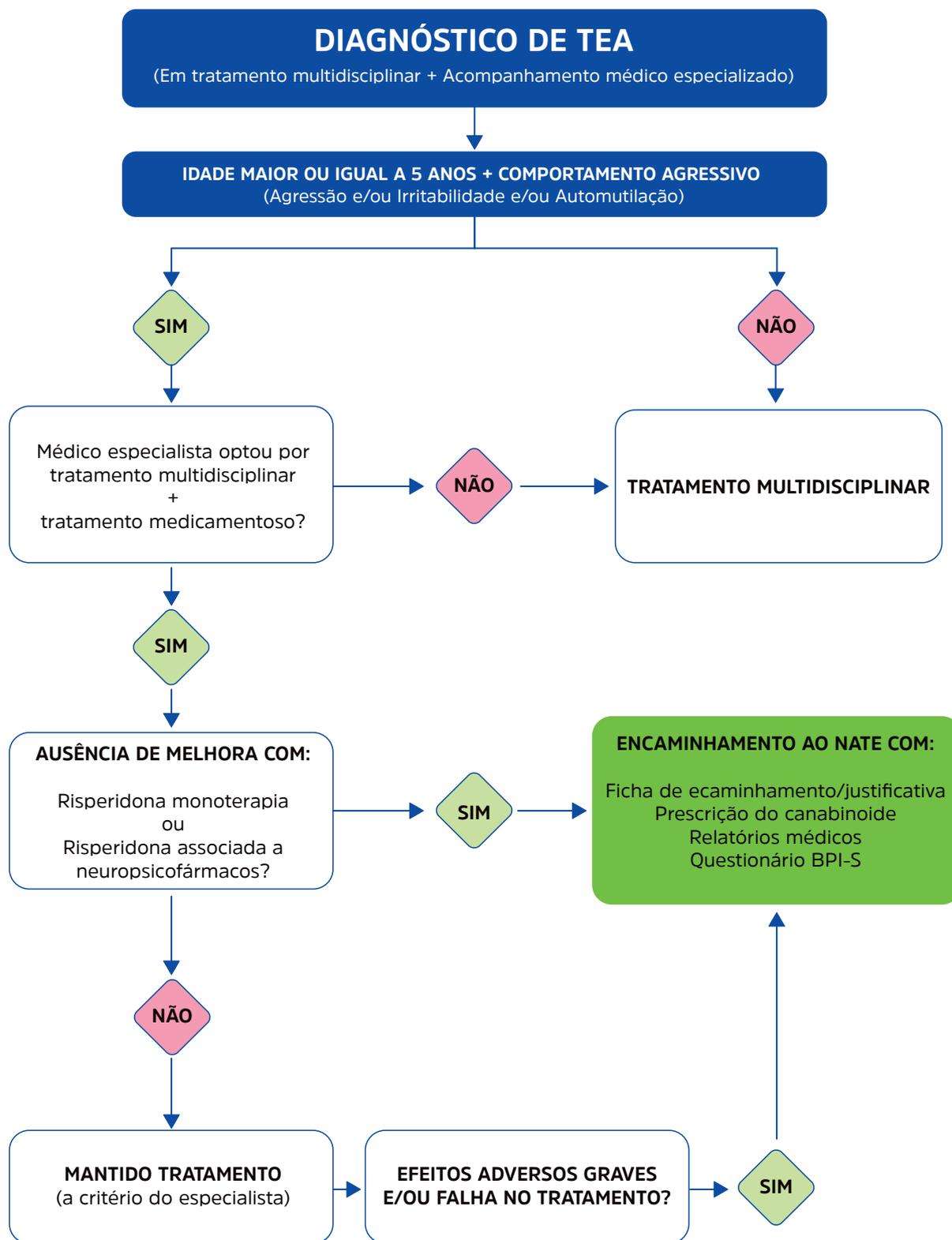
12 BENEFÍCIOS ESPERADOS



Melhora completa ou parcial nos comportamentos aberrantes que culminam com agressividade nos pacientes com TEA. Desta forma, melhorando o convívio com familiares e demais pessoas de sua interação. Além disso, espera-se que as técnicas de tratamento multiprofissional (tratamento não medicamentoso) tenham melhor adesão e, portanto, sejam mais efetivas.



13 FLUXOGRAMA DA ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO E ACOLHIMENTO NO SUS-SE



14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE



O paciente ou seu representante legal deve ser informado sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos produtos preconizados neste protocolo, embasado nas informações contidas no TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (APÊNDICE A).

15 CONSULTA PÚBLICA



Este protocolo de acesso foi submetido à consulta pública através de formulário disponibilizado na página oficial da Secretaria Estadual de Saúde (SES) do Estado de Sergipe, na internet, entre os dias 09/04/2024 e 09/05/2024. Foram contabilizadas 62 contribuições, todas de pessoas físicas, de modo que contou com opiniões ou sugestões de familiares de pessoas com TEA, de médicos, de outros profissionais da saúde e de pessoas interessadas pelo tema.

Abaixo listamos algumas opiniões e propostas, acompanhadas de comentários do Grupo de Trabalho (GT) da SES – Sergipe, responsável pela elaboração deste protocolo de acesso:

Legenda:



Pessoa interessada



Resposta do GT



Favorável



Fortemente Favorável



Fortemente Desfavorável



Familiar de paciente com TEA

Sugiro a inclusão do canabidiol. Minha filha toma há cerca de um ano e diminuiu muito a autoagressão.



O GT agradece a manifestação de apoio.



**Professora:**

Inclusão de fornecimento de produtos derivados de cannabis para depressão e fibromialgia. Justifica que seria uma opção mais eficaz e com menor ocorrência de efeitos colaterais.



Estas condições clínicas citadas carecem, no momento, de força de recomendação em estudos com alto nível de evidência, além de haver ampla gama de medicamentos disponíveis pelo SUS para seus tratamentos.

**Profissional da saúde:**

A necessidade de ampliar o leque de profissionais (que são autorizados pelos respectivos conselhos) na prescrição do canabidiol. Haja vista a dificuldade extrema de acesso a profissionais que prescrevem o fitoterápico, é imprescindível garantir ao máximo que as pessoas consigam ser beneficiados por esta política pública. Terapeutas Ocupacionais e Fisioterapeutas são autorizados a prescreverem os fitoterápicos, como explícito abaixo: “O COFFITO (Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional) regulamentou a prescrição dos fitoterápicos e fitofármacos para os Fisioterapeutas e Terapeutas ocupacionais através das resoluções COFFITO nº 380/2010, 491/2017 (regulamentando as PICS - Práticas Integrativas e Complementares de Saúde), e o Acórdão 611/2017 (que permite a prescrição, além de outros medicamentos, como fitofármacos/fitoterápicos pelos profissionais)”.



De acordo com a RDC N° 327/2019 da ANVISA, a prescrição dos produtos de Cannabis é restrita aos profissionais médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina, nos termos do artigo 13.





Paciente oncológica

Incluir pessoas com fibromialgia e tremor essencial. A fibromialgia causa muita dor nas articulações, músculos e ossos e o tremor essencial nas mãos e lábios, e desequilíbrio. Significa muito para quem sente dor constante.



Estas condições clínicas citadas carecem, no momento, de força de recomendação em estudos com alto nível de evidência, além de haver ampla gama de medicamentos disponíveis pelo SUS para seus tratamentos.



Familiar de paciente com TEA

Meu filho usa e os avanços são visíveis. Sou totalmente a favor. Poucos efeitos colaterais, mas muitos caro para nós comprarmos. Preciso urgente que seja distribuído para que meu filho tenha um tratamento eficaz.



O GT agradece a manifestação de apoio.



Advogada

Inclusão de todas as classes sociais e de todas as idades que tenham por laudo o espectro autista. Assim, alcançará a todos. Disponibilidade em todas as unidades básicas de saúde (UBS) para que facilite o acesso.



Por se tratar de uma terapia especializada, não é possível ser dispensadas nas UBS. Não haverá restrição ao fornecimento baseado nas condições de renda, mas deverá preencher critérios estabelecidos neste protocolo.





Responsável por uma criança TEA



A redação da proposta pode ser mudada, autorizando o uso do Canabidiol para crianças dentro do espectro, que apresentem distúrbio do sono, estereotípias, que não podem ser tratadas com risperidona, desde que solicitado pelo médico responsável. Sugiro nova redação: Pode haver o acréscimo de crianças que sofrem com distúrbio do sono, pois a qualidade do sono das crianças dentro do espectro é comum, e esse comportamento acaba atrasando o desenvolvimento da criança tanto em questões comportamentais como o seu cognitivo.

Para estas comorbidades associadas ao TEA, o canabidiol não demonstrou evidências científicas com força de recomendação suficiente para incluí-las neste protocolo.



Familiar de paciente com TEA



Inclusão do Cannabis, pois mudou totalmente a qualidade de vida da minha filha. Ela diminuiu 80 por cento os níveis de autolesivos, a interação social também deu uma melhoria e diminuiu bastante a irritabilidade.

O GT agradece a manifestação de apoio.



Professora

Pessoa interessada não expressou nenhuma contribuição.



Contribuição não avaliada em razão da não exposição do motivo.





Médica

Treinamento dos profissionais que irão conduzir a terapia canabinoide neste contexto. Necessários ajustes finos e personalizados para cada paciente, que necessita equipe que tenha experiência na condução da terapia com cannabis, não apenas equipe médica, mas associando enfermagem no contexto dos ajustes de doses. Inclusão de equipes de saúde com experiência em terapia canabinoide. Treinamento das equipes de saúde na terapia canabinoide com foco na segurança do paciente.



A política de saúde da SES – Sergipe já prevê capacitação de outros profissionais de saúde, entretanto, o manejo prescritivo será exclusivo do médico assistente, conforme legislação vigente.



Pessoa interessada

Família pede socorro! Terapia para família. As mães são sobrecarregadas, e só vai ajudar os filhos se estiver mentalmente saudável. Outras medicações já não fazem efeito esperado para criança.



Apesar de reconhecer a importância da saúde mental dos familiares, não é possível abordar este aspecto neste protocolo.



REFERÊNCIAS



ADLER, B. A; WINK, L. K; EARLY, M *et al.* Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: a chart review study. **Autism.**, v. 19, n. 1, p. 102-6, 2015.

ALMOG, S; AHARON-PERETZ, J; VULFSONS, S; OGINTZ, M; ABALIA, H; LUPO, T; HAYON, Y; EISENBERG, E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **Eur J Pain.** v. 24, n. 8, p. 1505-1516, set., 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ARAN, A; HAREL, M; CASSUTO; H *et al.* Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Mol Autism,** v. 12, p. 1-11, 2021.

BARALDI, G. S; ROJAHN, J; SEABRA, A. G; CARREIRO, L. R. R; TEIXEIRA, M. C. T. V. Translation, adaptation, and preliminary validation of the Brazilian version of the Behavior Problems Inventory (BPI-01). **Trends Psychiatry Psychother,** v. 35, n. 3, p 198-211, 2013.

BARCHEL, D; STOLAR, O; DE HAAN, T; ZIV-BARAN, T; SABAN, N; FUCHS, DO *et al.* Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. **Front Pharmacol,** v. 9, 2018.

BAR-LEV SCHLEIDER; MECHOULAM, R; SABAN, N; MEIRI, G; NOVACK, V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. **Sci Rep.,** v. 9, n. 1, p. 200, 2019.

BAXTER, A. J; BRUGHA, T. S; ERSKINE, H. E; SHEURER, R. W, VOS, T, SCOTT, J. G. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. **Psychol Med.,** v. 45, n. 3, 601-13, 2015.

BEM-ITZCHAK, E; ZACHOR, D. A. The effects of intellectual functioning and autism severity on outcome of early behavioral intervention for children with autism. **Res Dev Disabil.,** v. 28, n. 3, p. 287-303, 2007.

BILGE, S; EKICI, B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. **Journal of Cannabis Research,** v. 3, n. 53, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Linha de Cuidado para a Atenção às Pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.** 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1378368/20220425_pcdt_comportamento_agressivo_no_tea_final.pdf. Acesso em: 21 mar. 2024.

- CAMPBELL, C. T; PHILLIPS, M. S; MANASCO, K. Pediatrics. **J Pediatr Pharmacol Therap**, v. 22, n. 3, p. 176-185, 2017.
- CLARK, M. L. E; VINEN, Z; BARBARO, J. Dissanayake C. School Age Outcomes of Children Diagnosed Early and Later with Autism Spectrum Disorder. **J Autism Dev Disord**, v. 48, n. 1, p. 92-102, 2018.
- DALWAI, S; SHABINA, A; UDANI, V; MUNDKUR, N; KAMATH, S.S; NAIR, M. K. C. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics on Evaluation and Management of Autism Spectrum Disorder. **Indian Pediatr.**, v. 54, n. 3, p 385-93, 2017.
- DANIELS, A. M; MANDELL, D. S. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. **Autism.**, v. 18, n. 5, p. 583-597, 2014.
- DAWSON, G; BURNER, K. Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review of recent findings. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 23, p. 616-20, 2011.
- DAWSON, G; ROGERS, S; MUNSON, J; SMITH, M; WINTER, J; GREENSON, J, *et al.* Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The early start Denver model. **Pediatrics**, v. 125, n. 1, 2010.
- ECUADOR. Ministerio de Salud Pública. **Trastornos del Espectro Autista en niños y adolescentes**: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. 2017.
- EFRON, D; FREEMAN, J. L; CRANSWICK, N *et al.* A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability **Br J Clin Pharmacol**, v. 87, p. 436-446, 2021.
- ELDER, J. H; KREIDER, C. M; BRASHER, S. N; ANSELL, M. Clinical impact of early diagnosis of autism on the prognosis and parentchild relationships. **Psychology Research and Behavior Management**, v. 28, p. 283-92, 2017.
- FALLAH, MS; SHAIKH, MR; NEUPANE, B; RUSIECKI, D; BENNET, TA; BEYENE, J. Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 29, n. 3, p. 168-180, abr. 2019.
- FRIMAN, P. C. There is no such thing as a bad boy: The circumstances view of problem behavior. **Journal of Applied Behavior Analysis**, v. 54, n. 2, p. 636-653, 2021.
- GENOVESE, A; ELLERBECK, K. Autism Spectrum Disorder: a Review of Behavioral and Psychiatric Challenges Across the Lifespan. **SN Compr. Clin. Med.**, v. 4, n. 217, 2022..
- GLOSS, D; VICKREY, B. Cannabinoids for epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev**. n. 3, CD009270, 2013.
- HACOHEN, M; STOLAR, O. E; BERKOVITCH, M. *et al.* Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 375, 2022.
- HAM, MT; DE JONG, Y. Absence Of interaction between THC and CBD in Aggression, Muscle Control and Body Temperature Experiments in Mice. 1975; **Psychopharmacologia**, v. 4, p. 169-74, 1975.

- HILL, A. P. P.; ZUCKERMAN, K. E.; HAGEN, A. D.; KRIZD, J.; DUVALL, S. W.; VAN SANTEN, J. *et al.* Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: Prevalence and correlates in a large clinical sample. **Res Autism Spectr Disord**, v. 8, n. 9, p. 1121-33, 2014.
- HYMAN, S. L.; LEVY, S. E.; MYERS, S. M. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, v. 145, 2020.
- JANSSEN-CILAG. **Risperdal® (risperidone)**. Label. 1993
- JANSSEN-CILAG. **Risperdal® (risperidona)**. Bula de Medicamento. 2021.
- KHAN, R.; NAVEED, S.; MIAN, N.; FIDA, A.; RAAFEY, M.A.; AEDMA, K.K. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. **J Cannabis Res.**, v. 2, n. 2, Jan., 2020.
- LANDA, R. J. Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. Vol. 30, **International Review of Psychiatry**, v. 30, p. 25-39, 2018.
- LOOMES, R.; HULL, L.; MANDY, W. P. L. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 56, **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.**, v. 57, p. 466-74, 2017.
- LORD, C.; ELSABBAGH, M.; BAIRD, G.; VEENSTRA-VANDERWEELE, J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, **The Lancet**. Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.
- LORD, C.; BRUGHA, TS.; CHARMAN, T.; CUSACK, J.; DUMAS, G.; FRAZIER *et al.* Autism spectrum disorder. **Nat Rev Dis Prim.**, v. 6, n. 1, 2020.
- MACDONALD, R.; PARRY-CRUWYS, D.; DUPERE, S.; AHEAM, W. Assessing progress and outcome of early intensive behavioral intervention for toddlers with autism. **Res Dev Disabil.**, v. 35, n. 12, p. 3632-44, 2014
- MCDONALD, N.M.; SENTURK, D.; SCHEFFLER, A.; BRIAN, J. Á.; CARVER, L. J.; CHARMAN, T. *et al.* Developmental Trajectories of Infants with Multiplex Family Risk for Autism: a Baby Siblings Research Consortium Study. **JAMA Neurol.**, v. 77, n. 1, p. 73-81, 2020.
- MEYER-LINDENBERG, A.; DONES, G.; KIRSCH, P.; HEINRICHS, M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. **Nature Reviews Neuroscience.**, v. 12, n. 524, 2011.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management**. 2012.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis Clinical guideline**. 2011.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Autism spectrum disorder in under 19s: support and management**. 2013.
- NEW ZEALAND. Ministries of Health and Education. **Autism Spectrum Disorder Guideline** (2nd edn). 2016
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **CID-11: Classificação Internacional das Doenças** 11.ed. rev., 2019.

- REICHOW, B. Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 42, p. 512-520, 2011.
- RTLEY, S. L; SIKORA, D. M; MCCOY, R. Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. In: **Journal of Intellectual Disability Research**. p. 819-29, 2008.
- SCOTLAND HEALTHCARE IMPROVEMENT. SIGN 145 - **Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders**. 2016.
- SILVA JUNIOR, E. A; MEDEIROS, W. M. B; TORRO, N; SOUSA, J. M. M; ALMEIDA, I. B. C. M; COSTA, F. B; PONTES, K. M; NUNES, E. L. G; ROSA, M. D; ALBUQUERQUE, K. L. G. D. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. **Trends Psychiatry Psychother.**, v. 44, p. 1-10, 2022.
- SIMONOFF, E; PICKLES, A; CHARMAN, T; CHANDLER, S; LOUCAS, T; BAIRD, G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 921-9, 2008.
- STRANG, J. F; KENWORTHY, L; DANIOLOS, P; CASE, L; WILLS, M. C; MARTIN *et al.* Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. **Res Autism Spectr Disord.**, v. 6, n. 1, p. 406-12, 2012.
- TIURA, M; KIMA, J *et al.* Predictors of longitudinal ABA treatment outcomes for children with autism: A growth curve analysis. **Research in Developmental Disabilities**, v. 70, p. 185-197, 2017.
- VAN REE, J. M; NIESINK, R. J. M; NIR, I. Δ 1-Tetrahydrocannabinol But Not Cannabidiol Reduces Contact and Aggressive Behavior of Rats Tested in Dyadic Encounters. **Psychopharmacology** (Berl) v. 84, 561–565, 1984.
- VIVANTI, G; DISSANAYAKE, C; Victorian ASELCC Team. Outcome for Children Receiving the Early Start Denver Model Before and After 48 Months. **J Autism Dev Disord.**, v. 46, n. 7, p. 2441-9, jul., 2016
- ZAMBERLETTI, E; GABAGLIO, M; PAROLARO, D. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: insights from animal models. **International journal of molecular sciences**. V. 18, p. 1916, 2017.

ANEXOS



ANEXO A

QUESTIONÁRIO BPI-S (Behavior Problems Inventory)

Instruções

Por favor, indique quais comportamentos você observou a pessoa **nos últimos dois meses** circulando o número no quadrado adequado para indicar: (a) com que frequência o comportamento descrito geralmente ocorre (frequência) e (b) quão problemático é este comportamento (severidade).

Se o comportamento não foi observado durante os últimos dois meses, escolha "nunca" (ou seja, número "0").

Pontuação

Abaixo apresentamos exemplos de três itens pontuados para o comportamento de uma pessoa chamada Jane:

1. Jane nunca foi vista mordendo a si própria (escolha "nunca" ou "0" para o item 1).
2. Entretanto, Jane dá tapas e socos no próprio rosto. Quando não é observada ela o faz quase constantemente (escolha "o tempo todo" ou "4" na escala de frequência para o item 2). Este comportamento potencialmente causa sérios danos e Jane tem calos espessos em sua testa (escolha "grave" ou "3" na escala de severidade).
3. Jane também dá tapas nas próprias coxas, isso acontece com menos frequência, mais ou menos a cada cinco ou dez dias (escolha "semanalmente" ou "2" na escala de frequência do item 3). Entretanto este comportamento tem sido uma grande preocupação por ter causado sérios machucados (escolha "severo" ou "3" na escala de severidade do item 3).
4. Para obter a pontuação da subescala para esses três itens, some os valores numéricos dos quadrados selecionados, separadamente para as escalas de frequência e severidade.

		Frequência					Severidade			
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave	
1	Morder a si próprio (com tal força que a marca dos dentes pode ser vista por algum tempo; vermelhidão ou corte na pele podem ocorrer)	X	1	2	3	4	1	2	3	
2	Bater na cabeça com a mão ou com outra parte do corpo (por exemplo, tapas no rosto, bater o joelho contra a testa) com ou contra objetos (por exemplo, jogar-se contra a parede, bater na cabeça com um brinquedo)	0	1	2	3	X	1	2	X	
3	Bater no próprio corpo (exceto cabeça) com as mãos ou outra parte do corpo (por exemplo, chutar-se, dar tapas nos braços ou coxas) com ou contra objetos (por exemplo, bater nas pernas com um bastão, socar a parede)	0	1	X	3	4	1	2	X	
					Frequência total	6	Severidade total			6

PARTE I

Comportamento de autoagressão									
<i>Definição geral: Comportamento de Automutilação (CAA) causa dano ao corpo da própria pessoa, isto é, o dano já ocorreu ou é esperado caso o comportamento não seja tratado. Os CAA ocorrem repetidamente da sempre mesma forma e são característicos daquela pessoa.</i>									
		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderado	Grave
1	Morder a si próprio (com tal força que a marca dos dentes pode ser vista por algum tempo (vermelhidão ou corte na pele podem ocorrer))	0	1	2	3	4	1	2	3
2	Bater na cabeça com a mão ou com outra parte do corpo (por exemplo, tapas no rosto, bater o joelho contra a testa) com ou contra objetos (por exemplo, jogar-se contra a parede, bater na cabeça com um brinquedo).	0	1	2	3	4	1	2	3
3	Bater no próprio corpo (exceto cabeça) com as mãos ou outra parte do corpo (por exemplo, chutar-se, tapas nos braços ou coxas) com ou contra objetos (por exemplo, bater nas pernas com um bastão, socar a parede).	0	1	2	3	4	1	2	3
4	Arranhar-se (com tal força que a vermelhidão da pele seja visível, corte na pele também pode ocorrer)	0	1	2	3	4	1	2	3
5	Pica: levar à boca ou engolir objetos que não se deve por na boca ou engolir por motivo de higiene ou saúde (itens não alimentícios, tais como fezes, grama, papel, lixo, cabelo)	0	1	2	3	4	1	2	3
6	Inserir objetos em orifícios do corpo (nariz, orelha, ânus, etc.)	0	1	2	3	4	1	2	3
7	Puxar o cabelo (arrancar mechas de cabelo)	0	1	2	3	4	1	2	3
8	Ranger os dentes (evidências de dentes rangidos)	0	1	2	3	4	1	2	3
					Frequência total		Severidade total		

PARTE II

Comportamento agressivo/destrutivo									
<i>Definição geral: comportamentos agressivos ou destrutivos são ações ofensivas ou ataques manifestos deliberados em direção a outros indivíduos ou objetos. Ocorrem repetidamente da mesma forma e são característicos daquela pessoa.</i>									
		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave
9	Bater em outros	0	1	2	3	4	1	2	3
10	Chutar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
11	Empurrar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
12	Morder os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
13	Agarrar e puxar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
14	Arranhar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
15	Beliscar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
16	Agredir verbalmente os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
17	Destruir coisas (por exemplo, rasgar roupas, jogar cadeiras, quebrar mesas)	0	1	2	3	4	1	2	3
18	Ser malvado ou cruel (por exemplo, pegar brinquedos ou comida de outros, intimidar outros)	0	1	2	3	4	1	2	3
					Frequência total		Severidade total		

APÊNDICES



APÊNDICE A - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Prezado(a) Senhor(a), os dados abaixo visam orientá-lo(a) com informações importantes sobre o uso do Produto de Cannabis indicado pelo seu médico e os possíveis riscos associados.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu _____, portador(a) da cédula de identidade nº _____, ou meu representante legal, _____, portador(a) da cédula de identidade nº _____, declaro para os devidos fins e efeitos de direito, que tomei conhecimento de que sou portador (a) da enfermidade _____. Após a avaliação e investigação diagnóstica pelo médico _____, fui informado sobre as possíveis opções de tratamento dos sintomas em decorrência da minha enfermidade. De acordo com o médico acima de minha escolha, as medidas terapêuticas adequadas foram adotadas anteriormente a esta proposta de tratamento que estou escolhendo, tendo sido prescrito este produto de Cannabis por estarem esgotadas ou por serem ineficazes as opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.

O médico me informou que alguns estudos sugerem que esse produto de Cannabis pode melhorar os sintomas que venho apresentando. Fui igualmente informado de que, a exemplo de quaisquer outros procedimentos médicos, o produto de Cannabis não é isento de riscos ou agravos à minha saúde. Os efeitos indesejáveis mais conhecidos, até o momento, são: **infecções em geral, sonolência, sedação, insônia, aumento ou redução do apetite, perda de peso, distúrbios gastrointestinais, distúrbios respiratórios, irritabilidade, agitação, agressividade, fadiga, astenia, mal-estar, reações de hipersensibilidade na pele e alteração nos níveis de enzimas hepáticas**, no entanto, efeitos em prazo mais longo ainda não foram adequadamente estudados, além disso, o produto de Cannabis pode interagir com os medicamentos que estou utilizando, podendo interferir na eficiência dos mesmos ou aumentar seus possíveis efeitos adversos.

Estou ciente que durante o tratamento podem surgir complicações de diferentes naturezas, como possíveis efeitos adversos ainda não descritos ou reações alérgicas inesperadas. Fui informado que o produto de Cannabis ainda não é registrado como medicamento, mas que segue o padrão de qualidade estabelecido pela Anvisa, e que seu uso está sendo feito em caráter excepcional, devido à ausência de resposta de minha doença a outros medicamentos disponíveis. Também fui informado que o médico responsável poderá responder às minhas dúvidas quando necessário. Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não existe garantia absoluta no resultado deste produto de Cannabis com relação à melhora dos sintomas da minha doença.

Local _____ Data ____/____/____

Assinatura do Paciente ou Responsável Legal

Nome completo do médico

**APÊNDICE B - FICHA DE ENCAMINHAMENTO AO NÚCLEO DE
ACOLHIMENTO EM TERAPIAS ESPECIALIZADAS SECRETARIA DE
ESTADO DA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES PESSOAIS DO PACIENTE:

NOME: _____

DATA: ____/____/____ CPF: _____

TELEFONE: _____

MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA: _____

NÚMERO DO CARTÃO SUS: _____

DIAGNÓSTICO: (Descrever de forma completa o quadro clínico, tempo de acompanhamento com especialista e os CID10) CID10: _____ / _____ / _____

DESCREVER OS MEDICAMENTOS JÁ UTILIZADOS ESPECIFICANDO TEMPO DE USO E DOSE MÁXIMA (PRINCIPALMENTE A RISPERIDONA):

DESCREVER RESULTADO DAS PONTUAÇÕES NO QUESTIONÁRIO BPI-S (em ordem cronológica):

DATA: _____ Frequência (_____) Severidade (_____)

DATA: _____ Frequência (_____) Severidade (_____)

DATA: _____ Frequência (_____) Severidade (_____)

DATA: _____ Frequência (_____) Severidade (_____)

TRATAMENTO PRESCRITO: (Use preferencialmente letra de forma)

NOME COMERCIAL:

PRINCÍPIO ATIVO: _____

QUANTIDADE: _____

POSOLOGIA: _____

PERÍODO DE TRATAMENTO:

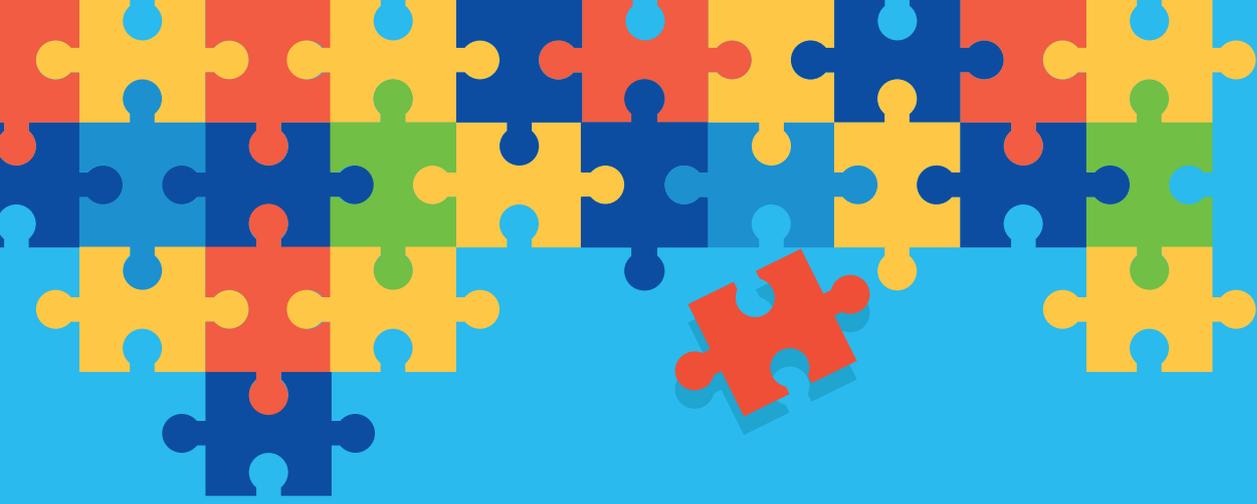
ESCLARECER E JUSTIFICAR SUA PRESCRIÇÃO, ESPECIFICANDO A EVENTUAL
INEXISTÊNCIA DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS OU FALHAS EM
TRATAMENTOS PRÉVIOS:

INFORMAÇÕES EXTRAS: (Utilize para informações extras se julgar necessário)

Assinatura do Médico: _____

CRM: _____

Local de atendimento: _____



ESP SE | ESCOLA DE SAÚDE
PÚBLICA DO ESTADO
DE SERGIPE

FUNESA
Fundação Estadual de Saúde

SECRETARIA DE
ESTADO DA SAÚDE



SERGIPE
GOVERNO DO ESTADO