

# Nota Técnica 352514

Data de conclusão: 23/05/2025 13:31:31

## Paciente

---

**Idade:** 73 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Caxias do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo B do 2º Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 352514

---

**CID:** R52.2 - Outra dor crônica

**Diagnóstico:** Outra dor crônica

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Produto

**Registro na ANVISA?** Não

**Descrição:** Canabidiol 600mg/30ml - Uso contínuo. Tomar 5 gotas pela manhã, 5 gotas à tarde e 8 gotas à noite. Aumentar de forma gradativa a cada 2 dias: 1º dia: Tomar 1 gota pela manhã, 1 gota à tarde e 1 gota à

**O produto está inserido no SUS?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** Canabidiol 600mg/30ml - Uso contínuo. Tomar 5 gotas pela manhã, 5 gotas à tarde e 8 gotas à noite. Aumentar de forma gradativa a cada 2 dias: 1º dia: Tomar 1 gota pela manhã, 1 gota à tarde e 1 gota à

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** antidepressivos tricíclicos, antiepilépticos e opioides, conforme PCDT [\(2\)](#). Há, ainda, intervenções não farmacológicas. Em relação aos transtornos de ansiedade, existem inúmeros antidepressivos disponíveis no SUS - entre eles, a fluoxetina e a amitriptilina. Há ainda os benzodiazepínicos disponibilizados pelo SUS, como clonazepam e diazepam. Não há, contudo, tratamento equivalente àquele pleiteado considerando sua classe farmacológica e alvo terapêutico.

---

### Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** Canabidiol 600mg/30ml - Uso contínuo. Tomar 5 gotas pela manhã, 5 gotas à tarde e 8 gotas à noite. Aumentar de forma gradativa a cada 2 dias: 1º dia: Tomar 1 gota pela manhã, 1 gota à tarde e 1 gota à

**Custo da tecnologia:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

---

### Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** Canabidiol 600mg/30ml - Uso contínuo. Tomar 5 gotas pela manhã, 5 gotas à tarde e 8 gotas à noite. Aumentar de forma gradativa a cada 2 dias: 1º dia: Tomar 1 gota pela manhã, 1 gota à tarde e 1 gota à

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2, bem como inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida, com efeito na modulação da dor através de propriedades anti-inflamatórias [\(26\)](#). Com relação ao uso de CBD para alívio da dor crônica, encontrou-se revisão sistemática publicada em 2017 e conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança de medicamentos à base de Cannabis em comparação com placebo ou medicamentos convencionais para tratamento da dor neuropática crônica [\(27\)](#). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECRs), duplo-cegos, comparando tratamento de Cannabis medicinal (medicamentos derivados de plantas e sintéticos à base de Cannabis) com placebo ou outros tratamentos para dor neuropática crônica em adultos, com uma duração de tratamento de, pelo menos, duas semanas e, ao menos, 10 participantes por grupo de tratamento. De um total de 1.881 estudos, apenas 16 apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. O percentual de pacientes que relataram alívio da dor de 50% ou mais foi maior nos pacientes em tratamento com medicamentos à base de Cannabis (20,9% vs. 17,3%; diferença de risco de 0,05; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,00 - 0,09 e P=0,04; I<sup>2</sup>=29%). Em paralelo, mais participantes saíram dos estudos devido a eventos adversos com medicamentos à base de Cannabis do que com placebo ou com medicamentos convencionais para tratamento da dor (10% vs. 5%; diferença de risco de 0,04; IC 95%: 0,02 - 0,07; P=0,0009; I<sup>2</sup>=25%). Não houve diferença entre os grupos na melhora da qualidade de vida relacionada com a saúde, no abandono dos medicamentos por falta de efeito e na

frequência de eventos adversos graves. Os canabinóides foram associados a um risco aumentado de eventos adversos de curto prazo. Concluiu-se que alguns eventos adversos (particularmente sonolência ou sedação, confusão, psicose) podem limitar a utilidade clínica de medicamentos à base de cannabis. Cabe ressaltar que os estudos incluídos foram, em geral, de baixa qualidade metodológica e que não foram usadas escalas validadas para avaliação da dor em diversos deles, o que implica em cuidado na interpretação dos resultados [\(27\)](#).

Em 2019, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, publicou uma revisão de evidências buscando responder, entre outras questões, qual a eficácia clínica e a custo-efetividade de medicamentos à base de Cannabis para indivíduos com dor crônica [\(28\)](#). Extensa revisão da literatura foi conduzida, com mais de 19.000 estudos inicialmente selecionados e 20 ensaios clínicos randomizados incluídos na avaliação final. Foi encontrada pouca evidência de alta qualidade. A maioria dos estudos foram para CBD em combinação com THC. Houve apenas um ECR para THC sozinho e dois para nabilona. Não foi encontrada evidência para CBD sozinho e estudo que considerava uma preparação que continha CBD com uma pequena quantidade de THC (<1 mg) era de má qualidade. Como resultados principais, o comitê responsável concluiu que existe alguma evidência de baixa qualidade de que algumas preparações à base de Cannabis reduzam dor, porém mesmo nas situações em que se encontrou benefício o ganho foi considerado modesto [\(28\)](#). O NICE não recomenda o uso de canabidiol para controle da dor crônica em adultos, a menos que seja parte de um ensaio clínico [\(29\)](#).

Acerca da utilização de CBD para o tratamento de transtornos de ansiedade, as evidências científicas são limitadas e de baixa qualidade. Revisões sistemáticas [\(30,31\)](#) e outras revisões da literatura [\(29,30\)](#), que avaliaram o uso do CBD como tratamento em distúrbios psiquiátricos, entre as quais a ansiedade, encontraram resultados semelhantes. Apesar dos estudos relatarem potenciais efeitos terapêuticos para condições psicopatológicas específicas, como transtornos por uso de substâncias, psicose crônica e ansiedade, são necessários mais estudos clínicos de melhor qualidade metodológica, que avaliem a eficácia, segurança e tolerabilidade do CBD em condições agudas e crônicas, bem como para excluir qualquer possível risco de abuso. Conclui-se, assim, que a evidência disponível é insuficiente para sustentar a indicação de CBD no tratamento para transtornos de ansiedade, não sendo o seu uso recomendado [\(30–34\)](#).

| Item        | Descrição                                                       | Quantidade | Valor unitário | Valor Anual  |
|-------------|-----------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------|
|             | Nanolab CBD óleo 10mg/mL CBD +12<br>10mg/mL THC -<br>600mg/30mL |            | R\$449,65      | R\$ 5.395,80 |
| Frete       | -                                                               | 1          | 185,15         | R\$ 185,15   |
| Valor total |                                                                 |            |                | R\$ 5.580,95 |

O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto de cannabis”, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possível estimar o custo.

Considerando a prescrição e o orçamento de menor valor juntados aos autos (Evento 1, Out17), estima-se que o custo para um ano de tratamento seja de R\$ 5.580,95. Contudo, há de se considerar a variação do dólar para importação, por tratar-se de produto importado, que pode elevar o custo total estimado.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para o uso de canabidiol na condição em questão para a realidade brasileira, apenas para a realidade de países de alta renda como o Reino Unido (28).

Na revisão de evidências conduzidas pelo NICE previamente mencionada (28), foi elaborado modelo econômico para avaliar a custo-efetividade do fármaco pleiteado no cenário do tratamento da dor. Para todos os subgrupos específicos de tratamentos e condições avaliadas, o modelo produziu razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) muito acima da faixa geralmente aceita de £ 20.000 a £ 30.000 por QALY (anos de vida ajustados para qualidade) ganho. Isso se deveu principalmente aos efeitos modestos do tratamento e ao custo alto e contínuo do tratamento. O modelo tinha uma série de limitações, incluindo a falta de dados de longo prazo em quase todos os parâmetros, mas nenhuma variação plausível em qualquer um dos parâmetros de entrada do modelo produziu RCEIs perto de £20.000-£30.000/QALY ganho. No caso-base da comparação de spray de THC:CBD para dor crônica os custos incrementais foram de £24.474 e os QALYs incrementais de 0,162, produzindo portanto uma RCEI de £151.431/QALY ganho.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** não se espera eficácia no alívio da dor com impacto relevante na qualidade de vida da parte autora. Em relação aos transtornos de ansiedade o benefício esperado é indeterminado.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

---

## Conclusão

**Tecnologia:** Canabidiol 600mg/30ml - Uso contínuo. Tomar 5 gotas pela manhã, 5 gotas à tarde e 8 gotas à noite. Aumentar de forma gradativa a cada 2 dias: 1º dia: Tomar 1 gota pela manhã, 1 gota à tarde e 1 gota à

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Revisões sistemáticas e metanálises de estudos, incluindo variadas populações e formulações de canabinóides, relataram benefícios modestos ou inexistentes com uso de derivados de Cannabis para o tratamento da dor crônica. Acerca do alívio de sintomas relacionados aos transtornos de ansiedade, a literatura atualmente disponível é escassa e insuficiente para garantir a eficácia e a segurança dos derivados de Cannabis. Particularmente para a apresentação prescrita, de CBD, não se pode afirmar benefícios com base nos estudos publicados na literatura, tanto no alívio da dor quanto na redução dos sintomas de ansiedade. Ainda, a segurança do uso desse produto para as condições do caso em tela segue incerta. Mesmo assumindo modesto benefício da intervenção, os produtos derivados de Cannabis apresentam relação de custo-efetividade desfavorável. Por exemplo, um país de alta renda, como o Reino Unido, não recomenda seu uso para tratamento da dor crônica, considerando o custo excessivo e benefício incerto. Pode-se inferir, portanto, que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil. Compreende-se o desejo de buscar novas opções para o quadro clínico em tela. Os produtos derivados de Cannabis são promissores no tratamento de diversas condições de saúde; seguem, contudo, em fases iniciais de investigação científica.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do**

- Referências bibliográficas:** 1. [Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. 2018;3\(2\).](#)
2. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica \[Internet\]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/dor-cronica-nova-portaria-em-23-08-2024>](#)
3. [Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonicas Manag Pain. 2010;](#)
4. [Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of “nociceptive pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. Pain. junho de 2018;159\(6\):1176–7.](#)
5. [Kosek E, Cohen M, Baron R, Mico JA, Rice ASC. Reply. Pain. junho de 2018;159\(6\):1177–8.](#)
6. [Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. Curr Med Res Opin. junho de 2019;35\(6\):1011–8.](#)
7. [Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 29 de abril de 2008;70\(18\):1630–5.](#)
8. [Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. Jama. 1998;280\(2\):147–51.](#)
9. [Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain. 2000;84\(1\):95–103.](#)
10. [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. The Lancet. 2011;377\(9784\):2226–35.](#)
11. [Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.](#)
12. [Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. JAMA. 8 de julho de 1998;280\(2\):147–51.](#)
13. [Tauben D, Stacey BR. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. \[Internet\]. UpToDate; 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>](#)
14. [American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
15. [Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2015;30\(4\):183–92.](#)
16. [Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28\(1\):33–45.](#)
17. [Bighelli I, Trespici C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Girlanda F, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(9\).](#)
18. [Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, Girlanda F, Guaiana G, Koesters M, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(4\).](#)
19. [Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev \[Internet\]. 2019;\(3\). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2>](#)
20. [Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Guaiana G, Castellazzi M, et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev \[Internet\]. 2014;\(9\). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010828.pub2>](#)

21. Zhang B, Wang C, Cui L, Gao J, Wang C, Tan X, et al. Short-term efficacy and tolerability of paroxetine versus placebo for panic disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2020;11:275.
22. Du Y, Du B, Diao Y, Yin Z, Li J, Shu Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants and benzodiazepines for the treatment of panic disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Asian J Psychiatry*. 2021;60:102664.
23. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, Thaipisuttikul P, McKay GJ, Attia J, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *bmj*. 2022;376.
24. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(S1):S1.
25. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.
26. 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*. julho de 2017;175:133–50.
27. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de março de 2018;3(3):CD012182.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products [B] Evidence review for chronic pain. Guidance. [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/evidence/b-chronic-pain-pdf-6963831759>
29. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline. [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/resources/cannabisbased-medicinal-products-pdf-66141779817157>
30. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology*. setembro de 2019;74:282–98.
31. Stanciu CN, Brunette MF, Teja N, Budney AJ. Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review. *Psychiatr Serv Wash DC*. 1o de abril de 2021;72(4):429–36.
32. Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2020;60(1):253–61.
33. Kirkland AE, Fadus MC, Gruber SA, Gray KM, Wilens TE, Squeglia LM. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Res*. fevereiro de 2022;308:114347.
34. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician Med Fam Can*. fevereiro de 2018;64(2):111–20.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** De acordo com documentação médica, a paciente em tela tem diagnóstico de dor crônica em quadril e coluna lombar como sequela após acidente automobilístico ocorrido em 2003 (evento 1, Out11). Como comorbidades, a paciente também foi diagnosticada com ansiedade, diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e retinopatia diabética com perda de visão em olho direito. Faz uso dos medicamentos gliclazida,



metformina, hidroclorotiazida, enalapril, diazepam, dipirona, paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno. Já fez uso de amitriptilina para controle da dor crônica, porém suspendeu o uso devido aos efeitos colaterais como aumento da ansiedade. Fez uso irregular de canabinóides, adquirindo o produto do Uruguai, sem acompanhamento médico, porém relatou melhora dos sintomas de ansiedade e dores crônicas.

O presente parecer técnico versará sobre a utilização de canabidiol (CBD) no tratamento de dor crônica e dos sintomas de ansiedade.

A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (1). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (2). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso) ou mista (3).

Há três mecanismos biológicos implicados na dor: o nociceptivo, o nociplástico e o neuropático (4–6). Estes frequentemente coexistem, o que por vezes culmina na denominação de dor mista. A dor nociceptiva é a dor na qual há dano tecidual demonstrável, como ocorre na osteoartrose, na artrite reumatóide e nas dores músculo-esqueléticas em geral (2). A dor nociplástica caracteriza-se por hipersensibilidade em tecido não lesionado, manifestando-se por sensação de peso e tensão. Por exemplo, a fibromialgia, a síndrome de dor regional complexa e a síndrome do intestino irritável (4). Por fim, a dor neuropática é a dor em que existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso periférico ou central. O paciente comumente descreve a dor neuropática como "queimação, agulhadas, dormências" em uma distribuição anatômica específica (7). Para o diagnóstico de dor neuropática, além das características específicas da dor, faz-se necessário o diagnóstico de uma condição de base predisponente, como diabetes ou quimioterapia.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (8), resultando em significativo impacto econômico (8–10). As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (11). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que o medicamento não é foco único do tratamento.

Para a maioria dos pacientes com dor neuropática crônica, o tratamento inicial envolve antidepressivos selecionados (antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, ou inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina, como a venlafaxina e a duloxetina) ou medicamentos anticonvulsivantes (como a gabapentina ou pregabalina), com terapia tópica adjuvante (por exemplo, a lidocaína tópica e o adesivo de capsaicina) quando a dor é localizada. Nessa linha, de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (PCDT) de dor crônica, elaborado pelo Ministério da Saúde em 2024, opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento da dor neuropática englobam medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (2).

Menos da metade dos pacientes com dor neuropática responderá a um único agente (12). No entanto, as evidências são escassas sobre a eficácia de combinações específicas e a segurança do tratamento combinado. Os opióides devem ser considerados uma opção de segunda ou terceira linha, especialmente quando há expectativa de que possam ser prescritos a longo prazo (13). O uso de Cannabis e derivados da Cannabis é controverso (2).

Quanto aos transtornos de ansiedade, estes compartilham dois sintomas nucleares: ansiedade e medo (14). O medo consiste na resposta emocional à percepção de risco iminente, seja o

perigo real ou imaginário. A ansiedade, em contrapartida, corresponde à antecipação de um perigo futuro. Nesse contexto, o ataque de pânico é uma forma de manifestação do medo que ocorre predominantemente, mas não exclusivamente, nos transtornos de ansiedade. Nele, medo ou desconforto surgem abruptamente, piorando de forma progressiva ao longo de poucos minutos, acarretando sintomas físicos.

Acerca do tratamento, sabe-se que o tratamento farmacológico apresenta eficácia superior ao placebo [\(15–23\)](#) e às psicoterapias [\(15\)](#). Dentre as alternativas medicamentosas, medicamentos das classes dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a fluoxetina (disponível no sistema público de saúde) e a paroxetina, exibem maior eficácia e melhor perfil de tolerabilidade. São, portanto, recomendados como tratamento de primeira linha [\(16,17,23\)](#), sendo recomendados por diretrizes internacionais [\(24,25\)](#).