

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GECIANE ABEL DE LIMA
LÍDIA DO NASCIMENTO PEREIRA
MARIA PAULA XAVIER DE BRITO

**USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA**

RECIFE/2023

GECIANE ABEL DE LIMA
LÍDIA DO NASCIMENTO PEREIRA
MARIA PAULA XAVIER DE BRITO

**USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina de TCC do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão de curso.

Professor Orientador: Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

L732u Lima, Geciane Abel de.
Uso terapêutico do canabidiol no tratamento do transtorno do espectro autista / Geciane Abel de Lima; Lídia do Nascimento Pereira; Maria Paula Xavier de Brito. - Recife: O Autor, 2023.
27 p.
Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.
Trabalho de Conclusão de curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.
Inclui Referências.
1. Cannabis. 2. Canabidiol. 3. Endocanabinoides. 4. Transtorno do espectro autista. I. Pereira, Lídia do Nascimento. II. Brito, Maria Paula Xavier de. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Foi pensando nas pessoas que executamos este projeto, por isso dedicamos este trabalho a todos aqueles a quem esta pesquisa possa ajudar de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer a Deus, que fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos esses anos de estudos.

Aos amigos e familiares, por todo o apoio e pela ajuda, que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao nosso professor orientador, pelas correções e ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho nesse processo de formação profissional ao longo do curso.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o processo de aprendizado.

*“Ciência é a disposição para aceitar fatos,
mesmo quando eles se opõem aos desejos.”*

(Skinner, 1953)

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma síndrome de etiologia caracterizada por prejuízos permanentes na interação social, alterações na comunicação e padrões limitados ou estereotipados de comportamentos e interesses. Entre as principais opções terapêuticas está o uso do canabidiol, substância da *Cannabis sativa* com benefícios na diminuição da agressividade, insônia e hiperatividade de indivíduos com TEA. Diante do exposto, este estudo trouxe como objetivo investigar os benefícios do uso terapêutico do canabidiol em indivíduos com TEA. Foi realizada uma revisão bibliográfica para levantamento de literatura científica que apoiam o uso de CBD para crianças com TEA nas bases de dados utilizando *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Publisher Mediline* (PubMed). Consideraram-se publicações nos idiomas português, inglês e espanhol indexadas entre os anos de 2018 a 2023. O canabidiol tem se mostrado eficaz no processo terapêutico de pacientes com autismo, auxiliando na redução dos sintomas do transtorno, especialmente nos quadros ansiosos, o que resulta em melhora na comunicação, interação social e qualidade de vida do indivíduo com TEA. Além disso, a utilização do canabinoide não apresenta efeitos adversos e tóxicos relevantes, e seu uso por tempo prolongado não produz tolerância, nem qualquer sinal de dependência ou abstinência. Contudo, este estudo conclui que há a necessidade de estudos empíricos que evidenciem o perfil químico e farmacológico da substância de modo que se possa favorecer o desenvolvimento de novos medicamentos contendo o CBD.

Palavras-chave: *Cannabis*. Canabidiol. Endocanabinoides. Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Autistic spectrum disorder (ASD) is an etiology syndrome characterized by permanent impairments in social interaction, changes in communication and limited or stereotyped patterns of behavior and interests. Among the main therapeutic options is the use of cannabidiol, a substance from *Cannabis sativa* with benefits in reducing aggression, insomnia and hyperactivity in individuals with ASD. Given the above, this study aimed to investigate the benefits of using cannabidiol in individuals with ASD. A bibliographic review was carried out to survey the scientific literature that supports the use of CBD for children with ASD in the databases using Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Publisher Mediline (PubMed). Publications in Portuguese, English and Spanish were considered, indexed between the years 2018 to 2023. Cannabidiol has been shown to be effective in the therapeutic process of patients with autism, helping to reduce the symptoms of the disorder, especially in anxiety, which results in improving communication, social interaction and quality of life of the individual with ASD. In addition, the use of cannabinoid does not have relevant adverse and toxic effects, and its use for a long time does not produce tolerance, nor any sign of dependence or withdrawal. However, this study concludes that there is a need for empirical studies that demonstrate the chemical and pharmacological profile of the substance so that the development of new drugs containing CBD can be favored.

Keywords: Cannabis. Cannabidiol. Endocannabinoids. Autistic Spectrum Disorder.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais anormalidades cromossômicas envolvidas com o TEA.	17
Quadro 2 - Descrição dos estudos selecionados na revisão de literatura	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Genética e neurofisiologia do autismo	18
Figura 2 - Tripé do Espectro Autístico	19
Figura 3 - Organização taxonômica de Cannabis sativa	22
Figura 4 - Estrutura química do canabidiol	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AEA - N-araquidoniletanolamina
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ASA - *American Society for Autism*
- CBD - Canabidiol
- CB1 - Canabinoides tipo 1
- CB2 - Canabinoides tipo 2
- CID-10 - Classificação Internacional de Doenças
- CSHQ - *Children's Sleep-Habit Questionnaire*
- DSM-V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- DT - Desenvolvimento Típico
- EGG - Eletroencefalográficos
- GB - Gânglios da base
- GPCRs - Receptores acoplados a proteína G
- ISRS - Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- NAPE-PLD - *N -acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D*
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- Pku - Ffenilcetonúria
- PPAR γ s - Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama
- PubMed - *Publisher Mediline*
- SciELO - *Scientific Electronic Library Online*
- SNC - Sistema nervoso central
- TDAH - Transtorno de déficit de aprendizagem e hiperatividade
- TEA - Transtorno do espectro autístico
- THC – Tetraidrocanabidiol
- TID - Transtorno invasivo do desenvolvimento
- TRPV1s - *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Histórico e bases etiológicas do autismo	15
3.2 Tratamento convencional para o autismo	20
3.3 O uso do canabidiol no tratamento de crianças autistas	22
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma síndrome de etiologia orgânica definida pela *American Society for Autism* (ASA) como um transtorno invasivo do desenvolvimento (TID). É considerado como uma condição marcada por permanente prejuízo na interação social, alterações na comunicação e padrões limitados ou estereotipados de comportamentos e interesses (ROJAS; RIVERA; NILO, 2019).

Essas anormalidades passam a ser evidentes por volta dos dois anos de idade e cerca de 60 a 70% dos indivíduos autistas funcionam na faixa do retardo mental, ainda que esse percentual esteja reduzindo conforme estudos mais recentes (ALMEIDA et al. 2018; FALLAH et al. 2019).

O TEA apresenta causas ainda desconhecidas, mas há estudos que apontam para sua origem com base em anormalidades cerebrais não definidas de forma conclusiva e, provavelmente, de origem genética (ARBERAS; RUGGIERI, 2019). Por se tratar de um transtorno do desenvolvimento neurológico, os sintomas do TEA acompanham o portador ao longo de sua vida e caracterizam-se por dificuldades de interações sociais e verbais, de modo que a criança tende a permanecer completamente isolada, com raras incursões sociais (ROJAS; RIVERA; NILO, 2019).

A diversidade de sintomas do autismo requer uma observação clínica especializada, capaz de identificar se a criança é de fato portadora do transtorno e o nível de comprometimento na criança. O TEA pode ser percebido em crianças antes mesmo de iniciar a fase escolar, normalmente a partir dos dois anos de idade quando já pode ser feito um diagnóstico mais preciso para descobrir se a criança é ou não portadora (RIBEIRO et al. 2021).

O diagnóstico precoce é muito importante para o tratamento e é a partir dele que os pais e os profissionais especializados podem auxiliar o paciente. Após o diagnóstico e identificação do grau do transtorno, alguns casos requerem intervenção medicamentosa para controle do quadro sintomático (ALMEIDA et al. 2018).

As classes farmacológicas mais utilizadas são os antipsicóticos atípicos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos, estabilizadores de humor e anticonvulsivantes que apesar de não agirem diretamente nas causas da patologia, controlam as desordens comportamentais melhorando a qualidade de vida e promovendo o convívio social da criança autista. Estes fármacos atuam nos sintomas de irritabilidade, agressividade e hiperatividade, reduzindo seu período

agudo o que pode ajudar o portador a estabelecer interações sociais, reintegrar-se à sociedade e à família (NASCIMENTO; SILVA; GUEDES, 2021).

Um tratamento alternativo para portadores de TEA é feito com o uso do canabidiol (CBD), um canabinoide presente na planta *Cannabis sativa*, sem ação psicoativa, com mecanismo de ação complexo e ainda não está totalmente compreendido (KLUMPERS; THACKER, 2019; CARREIRA; MATIAS; CAMPOS, 2022). Estudos e relatos de experiências sobre o uso do CBD no tratamento da ansiedade, estresse, na redução dos efeitos colaterais da quimioterapia e dores neuropáticas em várias doenças como esclerose múltipla, abriram perspectivas para o tratamento crianças e adultos portadores do TEA (SALGADO; CASTELLANOS, 2018; ZOU; KUMAR, 2018).

Em 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil aprovou o uso de medicamentos contendo CBD sendo necessária além da prescrição, a apresentação de laudos médicos e termo de responsabilidade por parte dos usuários e/ou responsáveis. Apesar da comprovada eficácia terapêutica, a autorização para uso medicinal do CBD representa um desafio no país, devido ao receio das autoridades públicas e sanitárias em tornar favorável a liberação do uso recreativo da *C. sativa* (GREGORIO; MASCARENHAS, 2022).

O uso de alguns medicamentos tem trazido mais efeitos colaterais do que melhoras nos pacientes portadores do TEA, o que levou aprovação e uso de métodos alternativos como a terapia com CBD como tratamento para esses pacientes. Portanto, é necessário um estudo mais aprofundado do tema, de modo que possa se tornar útil e um conhecimento acessível para outras pessoas. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico acerca dos benefícios do uso terapêutico do CBD em indivíduos com transtorno do espectro autista.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico acerca dos benefícios do uso terapêutico do canabidiol em indivíduos com transtorno do espectro autista.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o mecanismo de ação do canabidiol no manejo dos sintomas do transtorno do espectro autista;
- Examinar como o canabidiol pode amenizar os sintomas do autismo;
- Investigar os possíveis efeitos colaterais do uso do canabidiol em pacientes com autismo;
- Relatar os benefícios apresentados pelo canabidiol no bem-estar geral dos pacientes com autismo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Histórico e bases etiológicas do autismo

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma síndrome comportamental crônica não degenerativa e de início precoce, que se desenvolve a partir de causas múltiplas e caracteriza-se por um *déficit* nas interações sociais, expressando-se pela inabilidade de interação com outros indivíduos e por dificuldades de linguagem e de comportamento (ABRÃO, 2020).

Os primeiros relatos da doença datam de 1801 e trazem o registro de um menino de doze anos encontrado despido enquanto vivia entre os lobos nos bosques de Aveyron na França. O menino já havia sido avistado anteriormente, nessa mesma região, buscando raízes e nozes para se alimentar, no entanto, sempre evitava qualquer tentativa de aproximação das pessoas (LAWALL; RIBEIRO, 2022).

A criança foi levada a Paris, permanecendo sob os cuidados do educador Jean Marc Itard, que, por sua vez, chamou o menino de Victor de Aveyron. Embora tenha sido diagnosticado como um caso de “idiotismo incurável” e por Itard como “deficiente mental profundo”, estudos indicam que o mesmo sofria de autismo como transtorno primário ou secundário ao proposto por Itard de retardo mental (ABRÃO, 2020).

Apesar do estudo com Victor de Aveyron ter iniciado um século antes, apenas em 1906 o psiquiatra suíço Plouller introduziu o termo autista e a esquizofrenia na literatura psiquiátrica. Ele estudava o processo do pensamento de pacientes em estados considerados psicóticos e com diagnóstico de demência precoce. A expressão “autismo” utilizada por Bleuler servia para designar a perda do contato com a realidade, o que acarretava uma grande dificuldade ou impossibilidade de comunicação (NASCIMENTO; SILVA; GUEDES, 2021).

Em 1943, estudos realizados pelo psiquiatra austríaco Leo Kanner com 11 crianças que tinham em comum comportamento bastante original, permitiram concluir que havia em alguns indivíduos uma relativa “incapacidade de relacionar-se” de modo habitual com as pessoas com quem conviviam desde o início da vida. Kanner sugeriu que se tratava de uma inabilidade inata para estabelecer contato afetivo e interpessoal e considerou o transtorno como uma síndrome rara devido ao pequeno número de casos diagnosticados. Em 1944, Asperger descreveu casos em que havia algumas

características semelhantes ao autismo em relação às dificuldades de comunicação social em crianças com inteligência normal (LAWALL; RIBEIRO, 2022).

Kanner e Asperger observaram ainda comportamentos incomuns nestes indivíduos com manifestações motoras estereotipadas, relevante resistência à mudança e áreas restritas de interesse (CÔRTEZ; ALBUQUERQUE, 2020). Desse modo, as pesquisas de Kanner consistiram no marco inicial para o estudo do TEA caracterizando-o como uma anormalidade no desenvolvimento social. Seus trabalhos permitiram diferenciar crianças com autismo de crianças com demais distúrbios de comportamento psicológicos e psiquiátricos e ainda hoje norteiam as discussões acerca do TEA (GOLT; KANA, 2022).

O transtorno é uma síndrome de etiologia orgânica, definido pela ASA como um conjunto de comportamentos que afeta indivíduos de formas diferentes e em graus variados, acometendo cerca de vinte entre cada dez mil nascidos, sendo quatro vezes mais comum entre crianças do sexo masculino do que feminino, independentemente da configuração racial, étnica e social (ROJAS; RIVERA; NILO, 2019). A Classificação Internacional de Doenças (CID-10) proposto pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) da Organização Mundial de Saúde (OMS) atribui ao TEA o código F-84.0 e o que define o transtorno como um distúrbio mental (CÔRTEZ; ALBUQUERQUE, 2020).

Atualmente tem-se dado muita ênfase a fatores neurobiológicos e genéticos relacionando os cromossomos 2, 7 e 15 com a patologia. Dentre esses, o cromossomo 7 tem sido o mais relacionado atualmente ao desenvolvimento do transtorno (FALLAH et al. 2019). Fatores associados à síndrome tais como o aumento periférico dos níveis de serotonina em plaquetas, tem sido o achado mais consistente nessa população. Entretanto, só recentemente possíveis relações entre serotonina, neurodesenvolvimento e autismo têm sido exploradas (ARBERAS; RUGGIERI, 2019). O Quadro 1 ressalta as principais anormalidades cromossômicas envolvidas com o TEA.

Quadro 1 - Principais anormalidades cromossômicas envolvidas com o TEA.

Lócus (cromossomos)	Alterações
1q21.1	Atraso de desenvolvimento, deficiência intelectual, esquizofrenia. A duplicação nesta região está associada com a deficiência intelectual e TEA. Esta região pode estar associada com micro e macrocefalia.
2p16.3	As deleções nessa região podem codificar proteínas (neurexinas) que funcionam como receptores e moléculas de adesão celular. São reguladores de transdução de sinais.
3q29	Deleções nessa região estão associadas com o TEA e esquizofrenia. Os genes FBXO45 (regulador da neurotransmissão em neurônios maduros), PAK2 (proteína p21) e DLG1 (regulador de adesão celular) são genes envolvidos com essa região.
7q11.23	A deleção nessa região é responsável pela Síndrome de Williams. A duplicação está associada com o TEA e com o atraso da fala.
15q11-13	A deleção ou mutação materna do gene ubiquitina 3 ligase (UBE3A) envolvida com a degradação de proteínas alvo causa a Síndrome de Angelman. A deleção paterna leva à Síndrome de Prader-Willi. A duplicação dessa região é a causa mais frequente de autismo.
16p11.2	A microduplicação ou microdeleção dessa região está associada com o TEA e a esquizofrenia. A deleção é mais penetrante do que a duplicação.
17p11.2	A deleção dessa região resulta na Síndrome de Smith-Magenis. A duplicação está associada à Síndrome de Potocki-Lupski. E as duas síndromes estão associadas com o TEA.
17q12	A deleção dessa região está associada com diabetes, cistos renais, epilepsia, deficiência intelectual e TEA
22q11.2	A deleção dessa região está associada com a Síndrome de DiGeorge, TEA e esquizofrenia. Os sintomas das duplicações são heterogêneos, mas leva ao retardo mental, atraso de desenvolvimento e TEA.

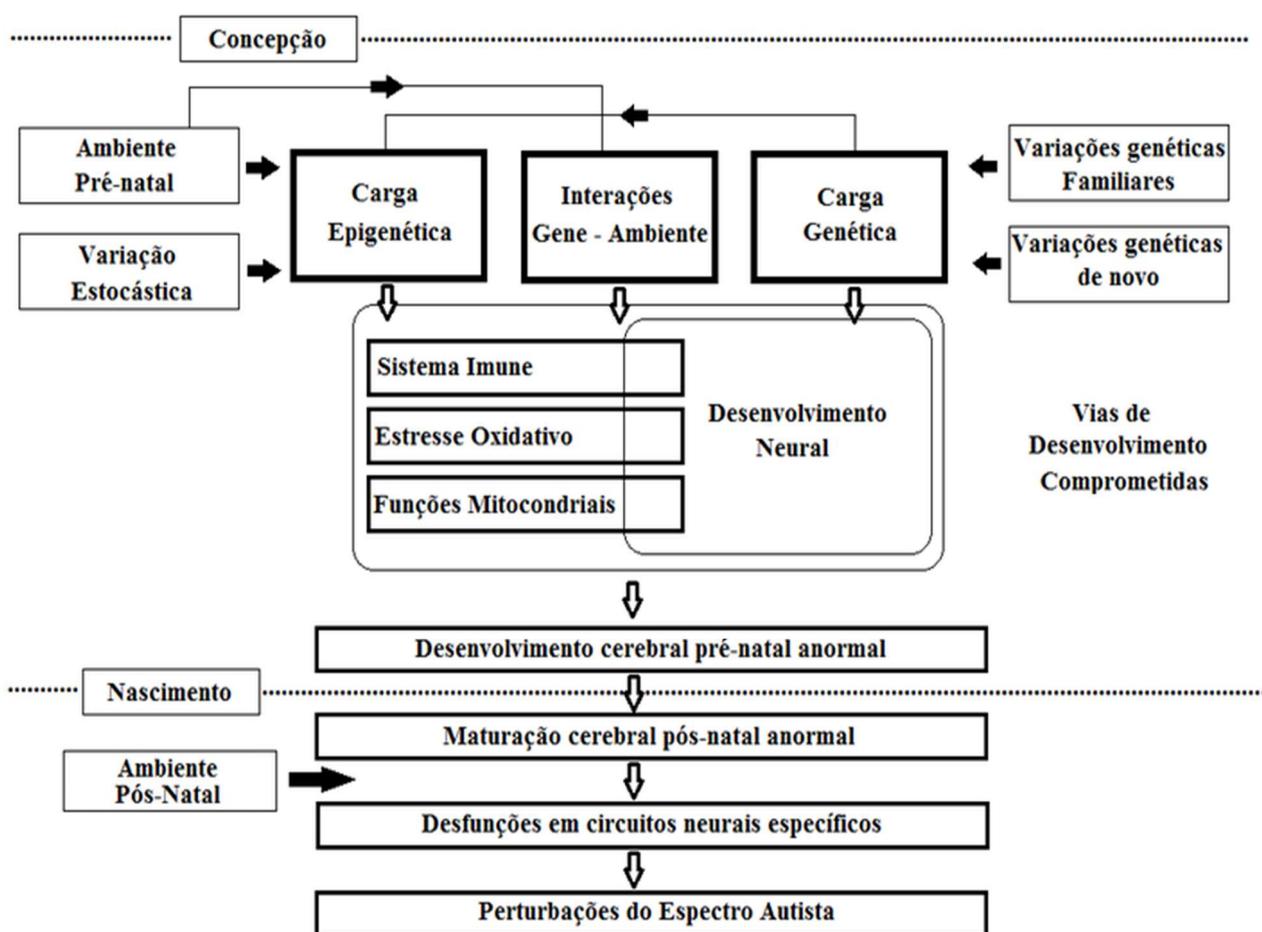
Fonte: Adaptada de Andrade (2022).

O TEA está entre as desordens mais herdáveis, sendo esta característica evidenciada por estudos familiares e de gêmeos, com uma concordância entre 70-90% entre gêmeos monozigóticos e de até 30% em gêmeos dizigóticos. No entanto, a herdabilidade é complexa, devido a diferenças nas manifestações dos sintomas, modificações graduais ao longo do tempo e diferenças nas respostas às intervenções (ALMEIDA et al. 2018).

Em relação às questões neurológicas se têm encontrado várias alterações nos traçados eletroencefalográficos (EGG), porém com características inespecíficas. Em relação à neuroquímica a elevação dos níveis de serotonina constitui o achado mais consistente (RIBEIRO et al. 2021). É improvável que o autismo não tenha uma causa

orgânica. Embora os campos da Psicologia, Neuropsiquiatria e da Genética tenham trazido grandes contribuições, não há nenhuma resposta definitiva quanto a sua etiologia (FALLAH et al. 2019). A Figura 1 apresenta um esquema da genética e neurofisiologia do autismo.

Figura 1 – Genética e neurofisiologia do autismo.



Fonte: Acosta et al. (2018).

Estudos recentes vêm discutindo inúmeros fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento do TEA que vão desde os genéticos aos fatores ambientais (RIBEIRO et al. 2021). O que se sabe atualmente é que diversas microdeleções podem estar associadas aos sintomas de portadores do TEA como, tais como, a microdeleção do cromossomo 15q, que tem sido descrita como um desbalanço genômico recorrente em indivíduos autistas e com déficit intelectual. Acerca dos fatores ambientais destacam-se os obstétricos, as condições pré e perinatais (ARBERAS; RUGGIERI, 2019).

A medida que a criança se desenvolve, as características do TEA também vão se modificando o que pode resultar em diagnósticos equivocados, principalmente quando relacionam as funções cognitivas. Por isso, a avaliação diagnóstica de uma criança com TEA requer uma análise minuciosa de seu histórico de desenvolvimento psicológico e de comunicação (ARBERAS; RUGGIERI, 2019).

O reconhecimento das manifestações clínicas é relevante para a obtenção do diagnóstico precoce e normalmente são identificadas por pais e demais cuidadores que relatam padrões de comportamentos característicos singulares dessas crianças. Os sinais apresentam expressividade variável e normalmente tem início antes dos três anos de idade (NASCIMENTO; SILVA; GUEDES, 2021). A criança com TEA apresenta uma tríade singular, descrita por Wing e Gould e ilustrada na Figura 2.

Figura 2 - Tripé do Espectro Autístico.



Fonte: Locatelli; Santos (2018).

Geneticamente, o TEA está entre as desordens com maior carga de hereditariedade, sendo esta característica demonstrada por estudos com familiares e irmãos gêmeos que apontam para uma concordância entre 70-90% entre gêmeos monozigóticos e de até 30% em gêmeos dizigóticos. Contudo, a herdabilidade é complexa, devido a diferenças nas manifestações dos sintomas, modificações graduais ao longo do tempo e diferenças nas respostas às intervenções (KERCHE-SILVA; CAMPAROTO; RODRIGUES, 2020).

Em relação aos distúrbios neurobiológicos associados ao TEA, há algumas síndromes que manifestam comportamentos semelhantes ao transtorno, entre as quais pode-se citar as de Tourette, Moebius, Hurler, Cornélia de Lange, do X Frágil (a

mais importante das doenças genéticas associadas ao autismo), Esclerose Tuberosa e a Síndrome de Rett, Williams, Down e West (BELL; WITTKOWSKI; HARE, 2019).

Outros problemas também relacionados ao TEA consistem no retardo mental, epilepsia, alterações das purinas, acidose láctica, fenilcetonúria (Pku), Infecções pré-natais (rubéola congênita, sífilis congênita, toxoplasmose, citomegalovirose), infecções pós-natais (herpes simplex) e *déficits* sensoriais (degeneração de retina). Ressaltam-se ainda desordens gastrointestinais, inflamações e permeabilidade alterada na parede intestinal, fatores estes que podem agravar os sintomas da doença (ARBERAS; RUGGIERI, 2019).

Há casos em que exames clínicos adicionais são necessários principalmente quando a intenção é excluir possíveis diagnósticos associados a outros transtornos ou doenças e quando os sintomas são identificados, logo são comparados com os critérios estabelecidos no DSM-V. O diagnóstico concreto requer o uso de medicamentos como complemento de outras terapias não farmacológicas (RIBEIRO et al. 2021).

3.2 Tratamento convencional para o autismo

O tratamento convencional para o TEA é normalmente proposto por médicos especialistas tais como médicos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, assistentes sociais e quando possível, um profissional de educação física, numa perspectiva multidisciplinar. A equipe trabalha em conjunto, levando em consideração a subjetividade de cada paciente, o contexto que está inserido e suas limitações tanto cognitivas quanto físicas (NETO; BRUNONI; CYSNEIROS, 2019).

No contexto da multidisciplinaridade, a terapia de crianças com TEA requer uma avaliação diagnóstica ampla e criteriosa que leve em consideração a complexidade do transtorno de modo individualizado, ou seja, as características de cada paciente e os resultados de exames clínicos, neurológicos e físicos desses indivíduos. Após o diagnóstico, e determinado o grau do TEA, alguns casos requerem intervenção medicamentosa, cuja finalidade é controlar o quadro sintomático da síndrome (RIBEIRO et al. 2021).

Apesar de não agir na causa da síndrome, o tratamento medicamentoso em indivíduos autistas atua como opção para amenizar sintomas nucleares que

inviabilizam o desenvolvimento da criança, impedindo que terapias educacionais e comportamentais sejam efetivas (KUO; LIU, 2018). Para a terapia farmacológica, as classes de medicamentos mais prescritas consistem nos antipsicóticos atípicos e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), que ajudam a controlar as desordens comportamentais, melhorando a qualidade de vida e promovendo o convívio social dos pacientes acometidos (NETO; BRUNONI; CYSNEIROS, 2019).

Os antipsicóticos são utilizados na terapia dos sintomas globais do autismo e ajudam a controlar sintomas como agressividade, hiperatividade, comportamentos automutilantes, irritabilidade e estresse. O haloperidol, fármaco pertence à classe das butirofenonas, tem sido indicado no tratamento de inúmeras doenças psiquiátricas como esquizofrenia, mania, Síndrome de Tourette, crises de ansiedade grave e também no TEA (GARCÍA; ORDÓÑEZ, 2019).

Além do haloperidol, pesquisas com os antipsicóticos risperidona e aripiprazol mostraram eficácia no manejo de comportamentos repetitivos, porém esses estudos se concentraram em indivíduos com altos níveis de irritabilidade. Entre os antipsicóticos, a risperidona, destaca-se por ser amplamente utilizada para tratar os sintomas globais do autismo (NETO; BRUNONI; CYSNEIROS, 2019).

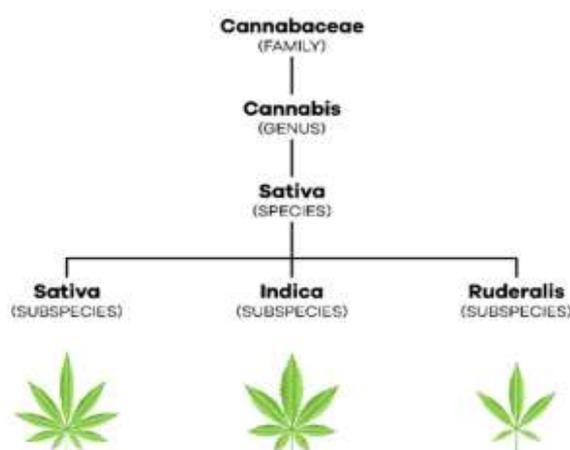
Os ISRS (fluoxetina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina, sertralina) são utilizados para tratar manifestações de ansiedade, irritabilidade, depressão, sintomas de repetição, persistência, respostas exageradas à mudança de rotina, intolerância ao ambiente, tristeza e raiva. A fluoxetina é o ISRS mais usado em crianças menores de 12 anos e apresenta benefícios sobre a redução dos sintomas em até 60% (NETO; BRUNONI; CYSNEIROS, 2019).

A partir da premissa de que a modulação das respostas inflamatórias no sistema nervoso central (SNC) poderia melhorar a sintomatologia do TEA, surgiram ensaios clínicos sobre o uso de células-tronco, incluindo a infusão de sangue do cordão umbilical autólogo ou células mononucleares da medula óssea autóloga, com resultados promissores, mas ainda incipientes. O emprego de imunomoduladores, como os esteroides, é outra proposta terapêutica a ser mais bem estudada, pois os resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo foram encorajadores (KUO; LIU, 2018).

3.3 O uso do canabidiol no tratamento de crianças autistas

O tratamento medicamentoso para o autismo tem se mostrado eficaz, tendo sido comprovado por diversos estudos, no entanto, apresentam efeitos colaterais significativos, entre os mais comuns: o ganho ponderal, hipercinesia, agitação e labilidade emocional. Por essa razão, o uso de novos medicamentos que sejam mais seguros e eficazes para o tratamento dos comportamentos autistas tem sido amplamente estudado, como no caso dos compostos derivados da planta *Cannabis sativa* (SALGADO; CASTELLANOS, 2018). A Figura 3 ilustra a organização taxonômica da *Cannabis sativa*.

Figura 3 - Organização taxonômica de *Cannabis sativa*.



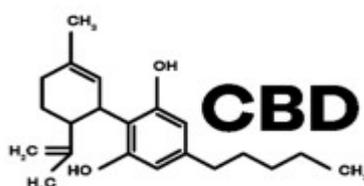
Fonte: Carreira; Matias; Campos, 2022

A *Cannabis* é uma planta anual dioica pertencente à família Cannabaceae, que inclui cerca de 170 espécies. *Cannabis sativa* é uma planta alta e ramificada que pode atingir mais de cinco metros de altura, produz uma grande quantidade de fitocanabinoides que se ligam aos receptores canabinoides modulando o sistema endocanabinoide (KLUMPERS; THACKER, 2019). O sistema endocanabinoide está associado ao equilíbrio da homeostase e, como canabinoides interagem com este sistema, eles têm sido estudados, nas últimas décadas, para o tratamento de várias patologias (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

Entre as substâncias químicas canabinoides encontradas na *Cannabis sativa* está o canabidiol (CBD), a qual foram atribuídas diversas propriedades terapêuticas anticonvulsivantes, antipsicóticas, anti-inflamatórias, antioxidantes, neuroprotetoras e

ansiolíticas, incluindo a redução dos sintomas associados ao TEA (CARREIRA; MATIAS; CAMPOS, 2022). Na Figura 4, a representação esquemática da estrutura química do CBD.

Figura 4 – Estrutura química do canabidiol.



Fonte: Carreira; Matias; Campos (2022).

O CBD foi o primeiro fitocanabinoide a ser isolado em sua forma pura, em 1899, por Thomas Hill Easterfield. Apesar de não possuir propriedades psicoativas, demonstrou potencial para vários efeitos terapêuticos e tem sido extensivamente investigado para o tratamento de várias patologias. É um modulador dos receptores canabinoides tipo 1 e 2 (CB1 e CB2) e tem a capacidade de inibir a recaptção e degradação do endocanabinoide N-araquidoniletanolamina (AEA) (APPENDINO, 2020).

Além disso, o CBD interage com outros receptores não canabinoides, como receptores de serotonina (5-HT), receptores acoplados a proteína G (GPCRs), receptores de adenosina A1, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR γ s), *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1* (TRPV1s) e também receptores de glicina α 1 e α 3 (ZOU; KUMAR, 2018).

Nos últimos anos, vários estudos têm sido publicados demonstrando o papel do sistema endocanabinoide na fisiopatologia do TEA. Os receptores CB1 são expressos com alta densidade em áreas cerebrais que controlam o funcionamento social, como respostas, interações sociais e comportamentos adaptados ao contexto. Como a atividade do sistema endocanabinoide é reduzida em vários modelos de TEA, este pode ser um dos fatores responsáveis pelas dificuldades de comunicação, interação e socialização presentes nos indivíduos com esta patologia (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

Esta afirmação é apoiada por estudos que mostram que os níveis de endocanabinoides, como AEA e seus derivados, palmitoiletanolamida e oleiletanolamida, são reduzidos em pacientes autistas. Além disso, sabe-se que a

sinalização endocanabinoide mediada por AEA modula a recompensa social e é dependente da ocitocina. Assim, o déficit de AEA em pacientes com TEA pode contribuir para as mudanças que ocorrem no comportamento social desses indivíduos (CARREIRA; MATIAS; CAMPOS, 2022).

A administração de CBD tem mostrado potencial terapêutico nesta área, uma vez que este fitocanabinoide inibe a enzima de degradação de AEA, aumentando os níveis plasmáticos de este endocanabinoides. Além disso, o CBD interage com outros receptores cerebrais não canabinoides e podem exercer efeitos benéficos no sistema nervoso central (SNC) (TERTULIANO; PEREIRA; SOBRINHO, 2021).

Indivíduos diagnosticados com TEA também apresentam alterações no sistema imunológico, como o aumento de anticorpos contra proteínas do SNC, bem como alterações no nível inflamatório com níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias. Nesses pacientes, há uma regulação positiva da expressão dos receptores CB2 e uma diminuição na expressão da enzima *N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D* (NAPE-PLD) em células imunes, o que mostra a influência do sistema endocanabinoide no sistema imunológico (ZOU; KUMAR, 2018).

Além de atuar nos sintomas centrais subjacentes ao TEA, o CBD interage com vários receptores envolvidos em comorbidades associadas ao autismo. A epilepsia é uma das comorbidades mais comuns que afetam entre 20 a 30% dos indivíduos com TEA. O CBD tem propriedades anticonvulsivantes visando canais de cálcio dependentes de voltagem, TRPV1s e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

Este fitocanabinoide também interage com receptores 5-HT1A através dos quais pode aliviar os sintomas depressivos e transtornos de ansiedade, bem como distúrbios do sono que são comuns em pacientes com TEA. O transtorno de déficit de aprendizagem e hiperatividade (TDAH) é uma comorbidade frequentemente associada ao TEA diagnosticado em 40 a 70% de crianças autistas. O CBD demonstrou ser eficaz na redução da hiperatividade e impulsividade e também sugere melhora do tempo de atenção em pacientes com TDAH. Além disso, os canabinoides podem melhorar a sintomatologia de doenças gastrointestinais que aparecem regularmente em pacientes com TEA devido as suas propriedades anti-inflamatórias e moduladoras do sistema imunológico (CARREIRA; MATIAS; CAMPOS, 2022).

Embora haja evidências promissoras em relação aos benefícios terapêuticos do CBD, é importante também considerar os possíveis efeitos colaterais que podem surgir durante o tratamento. Alguns dos efeitos mais comuns do CBD incluem sonolência, fadiga, mudanças de apetite e diarreia. Esses efeitos costumam ser leves e temporários, desaparecendo à medida que o corpo se adapta à substância. No entanto, é importante monitorar de perto qualquer efeito colateral para garantir a segurança e o bem-estar do indivíduo autista (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

Em relação às interações medicamentosas, o CBD pode interagir com outros medicamentos que a pessoa esteja tomando. Isso ocorre porque o CBD afeta enzimas no fígado que são responsáveis pela metabolização de diversos medicamentos. Essa interação pode resultar em níveis alterados dos medicamentos no organismo, podendo aumentar ou diminuir sua eficácia (ZOU; KUMAR, 2018).

Além disso, embora o CBD seja frequentemente utilizado para reduzir a ansiedade, em alguns casos, pode ocorrer o efeito oposto de modo que alguns indivíduos autistas podem experimentar um aumento da ansiedade ao utilizar a substância. Em alguns casos, o uso de CBD no tratamento do autismo pode levar a alterações no humor, como irritabilidade ou depressão, além de dificuldades cognitivas, como problemas de concentração ou de memória. Esses efeitos são relativamente raros, mas devem ser monitorados cuidadosamente, especialmente em indivíduos que já apresentam condições de saúde mental preexistentes (KLUMPERS; THACKER, 2019).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizada uma revisão bibliográfica para levantamento de literatura científica que apoiam o uso de CBD para crianças com TEA as bases de dados utilizando *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Publisher Mediline* (PubMed). Utilizaram-se os descritores “canabidiol” emparelhado com “transtorno do espectro autista”. Assim, o parâmetro de busca foi ampliado para incluir os termos “*Cannabis* e endocanabinoides” emparelhados com autismo ou transtorno do espectro autista.

Como critérios de inclusão foram considerados trabalhos publicados na grande área de saúde entre os anos de 2018 a 2023 e textos completos disponibilizados de forma gratuita, nas bases pesquisadas, nos idiomas português, inglês e espanhol limitados a humanos. Os trabalhos excluídos foram baseados na duplicidade do trabalho em diferentes bases de dados e utilização de modelo animal para o estudo. Foram descartadas também monografias, dissertações, teses e editoriais. Inicialmente, foi feita a seleção dos trabalhos acadêmicos conforme os objetivos do estudo e posteriormente realizou-se a mineração de texto, por meio dos critérios estabelecidos. Dos dez artigos selecionados foram extraídos os conteúdos relevantes para compor a discussão do trabalho.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados quatro trabalhos encontrados no SciELO, dois no LILACS e quatro no PubMed. As produções selecionadas foram categorizadas quanto ao ano de publicação, autores, título do artigo, objetivo do estudo, tipo de estudo e pontos relevantes da pesquisa, listados no Quadro 2.

Quadro 2 - Descrição dos estudos selecionados na revisão de literatura

Objetivo do estudo	Tipo de estudo	Resultados	Referência
Avaliar a tolerabilidade e eficácia da <i>Cannabis</i> rica em CBD em 60 crianças com transtorno do espectro autista e problemas comportamentais graves	Coorte	Após o tratamento com <i>Cannabis</i> , os surtos comportamentais melhoraram em 61% dos pacientes.	Aran et al. 2019
Relatar um estudo observacional de 18 pacientes autistas em tratamento com uso compassivo de extrato de <i>Cannabis sativa</i> enriquecido com canabidiol padronizado (com uma proporção de CBD para THC de 75/1)	Coorte	Constatou-se que o extrato de <i>Cannabis sativa</i> enriquecido com CBD pode melhorar múltiplos sintomas de TEA mesmo em pacientes não epiléticos, com substancial aumento na qualidade de vida tanto para pacientes com TEA quanto para cuidadores.	Fleury-Teixeira et al. 2019
Descrever a experiência de pais que administram, sob supervisão, canabinoides orais a seus filhos com TEA	Coorte	Os relatos dos pais sugerem que o CBD pode melhorar a comorbidade e sintomas do TEA, no entanto, os efeitos a longo prazo devem ser avaliados em estudos de larga escala.	Barchel et al. 2019
Caracterizar uma população de 188 pacientes que recebe tratamento com <i>Cannabis</i> medicinal para autismo e avaliar a segurança e eficácia dessa terapia.	Coorte	O estudo concluiu que a <i>Cannabis</i> em pacientes com TEA parece ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA	Schleider et al. 2019
Avaliar como o CBD pode afetar os níveis dos neurotransmissores nos gânglios da base (GB) e GABA em homens vivos com e sem TEA após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou um placebo combinado (com pelo menos 2 semanas de intervalo) em	Ensaio clínico em larga escala	Os resultados não falam sobre a eficácia do CBD e ressaltam a necessidade de estudos futuros para examinar os efeitos da administração crônica no cérebro e no comportamento, e se as alterações cerebrais agudas predizem a resposta a longo prazo	Pretzsch et al. 2019

um design cruzado, duplo-cego randomizado.			
Relatar o caso de uma criança de 3 anos que teve uma melhora considerável na linguagem e em comportamentos imaturos - sinais compatíveis à manifestação do TEA - após a utilização do CBD durante 1 ano de acompanhamento e intervenção	Relato de caso	CBD na forma de um extrato foi capaz de auxiliar na melhora dos sintomas TEA na criança, além das habilidades básicas de comunicação social e ansiedade comórbida, dificuldades de sono e controle de peso	Ponton et al. 2020
Avaliar a tolerabilidade e eficácia do extrato de <i>Cannabis</i> contendo CBD e THC na proporção de 20:1 e esse mesmo extrato na mesma proporção durante 12 semanas	Prova de conceito, randomizado	Não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Os eventos adversos comuns incluíram sonolência e diminuição do apetite como evidências de que o extrato de <i>Cannabis</i> administrado por 3 meses é bem tolerado	Aran et al. 2021
Relatar os efeitos do tratamento a base de <i>Cannabis</i> em relação ao sono de 150 crianças e adolescentes autistas e avaliar o impacto deste tratamento no comportamento das mesmas	Estudo randomizado	Independentemente do tratamento (canabinoides ou placebo), as melhorias na pontuação total do <i>Children's Sleep-Habit Questionnaire</i> (CSHQ) foram associadas a melhorias nos sintomas centrais do autismo.	Schnapp et al. 2022
Analisar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de um extrato derivado da <i>Cannabis</i> rico em CBD em 60 crianças (entre 5 e 12 anos) com TEA, através de um ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo de 12 semanas.	Ensaio clínico randomizado	Verificou-se que o extrato de <i>Cannabis</i> rico em CBD melhora um dos critérios de diagnóstico para TEA (interação social), bem como características frequentemente coexistentes, e ter poucos efeitos adversos.	Silva Junior et al. 2022
Definir biomarcadores salivares como metabólitos mensuráveis encontrados na saliva de crianças com TEA que mudam quando expostos à <i>Cannabis</i> e possam quantificar objetivamente o impacto do tratamento. Esses biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico, descoberta de mecanismos terapêuticos de ação e influenciar o tratamento do TEA no futuro.	Desenho de estudo observacional	Os achados sugeriram que metabólitos lipídicos na saliva podem potencialmente servir como biomarcadores responsivos à <i>cannabis</i> e quantificar objetivamente o impacto do tratamento da planta e indicar um possível mecanismo de ação para <i>cannabis</i> .	Siani-rose et al. 2022

Fonte: Autoras, 2023

Ao analisar os trabalhos, constatou-se que a discussão sobre o CBD abrange múltiplos aspectos e questões, nos quais os autores destacam a grande importância de se obter estudos científicos controlados de forma progressiva. Por meio de um estudo retrospectivo, Aran et al. (2019) avaliaram a tolerabilidade e a eficácia da *Cannabis* rica em CBD em 60 crianças com TEA e problemas comportamentais graves (idade = 11,8, faixa 5,0–17,5; 77% baixo funcionamento; 83% meninos). A eficácia foi avaliada usando a escala de impressão global de mudança do cuidador. Os eventos adversos incluíram distúrbios do sono (14%), irritabilidade (9%) e perda de apetite (9%). Uma menina que usava tetraidrocannabinol (THC) teve um evento psicótico grave transitório que exigiu tratamento com um antipsicótico. Após o tratamento com cannabis, os surtos comportamentais melhoraram em 61% dos pacientes. O estudo preliminar realizado por Aran et al. (2019) apoia a viabilidade de testes de cannabis baseados em CBD em crianças com TEA.

Fleury-Teixeira et al. (2019) relataram um estudo observacional de 18 pacientes autistas em tratamento com uso compassivo de extrato de *Cannabis sativa* enriquecido com CBD padronizado (com uma proporção de CBD para THC de 75/1). Entre os 15 pacientes que aderiram ao tratamento (10 não epiléticos e cinco epiléticos) apenas um paciente mostrou falta de melhora nos sintomas autistas. Devido aos efeitos adversos, três pacientes descontinuaram o uso do extrato de *Cannabis sativa* antes de 1 mês. Após 6-9 meses de tratamento, a maioria dos pacientes, incluindo epiléticos e não epiléticos, mostraram algum nível de melhora em mais de uma das oito categorias de sintomas avaliadas: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH); distúrbios comportamentais, do sono e convulsões; déficits motores, cognitivos, de autonomia, comunicação e de interação social, efeitos adversos pouco frequentes e leves.

De acordo com Fleury-Teixeira et al. (2019) as melhorias mais fortes foram relatadas para convulsões, TDAH, distúrbios do Sono e da comunicação e déficits de interação social para os 10 pacientes não epiléticos, nove dos quais apresentaram melhora igual ou superior a 30% em pelo menos uma das oito categorias. Os resultados do estudo são muito promissores e indicam que o extrato de *Cannabis sativa* enriquecido com CBD pode melhorar múltiplos sintomas de TEA mesmo em pacientes não epiléticos, com substancial aumento na qualidade de vida tanto para pacientes com TEA quanto para cuidadores.

Barchel et al. (2019) descreveram a experiência de pais que administram, sob supervisão, canabinoides orais a seus filhos com TEA. Depois de obter uma licença do Ministério da Saúde de Israel, pais de crianças com TEA foram instruídas por uma enfermeira como administrar gotas orais de óleo de CBD. Informações sobre comorbidades e segurança foram prospectivamente gravadas quinzenalmente durante as entrevistas de acompanhamento. Os resultados apontaram que 53 crianças com idade média de 11 anos receberam CBD por um período médio de 66 dias. Sintomas como automutilação e ataques de raiva melhoraram em 67,6%; sintomas de hiperatividade melhoraram em 68,4%; problemas de sono melhoraram em 71,4% e a ansiedade melhorou em 47,1%. Os efeitos adversos, principalmente sonolência e alteração do apetite, foram leves e o estudo concluiu que os relatos dos pais sugerem que o CBD pode melhorar a comorbidade e sintomas do TEA, no entanto, os efeitos a longo prazo devem ser avaliados em estudos de larga escala.

Schleider et al. (2019) caracterizaram uma população de 188 pacientes que recebe tratamento com Cannabis medicinal para autismo e avaliaram a segurança e eficácia dessa terapia. Os autores analisaram dados coletados prospectivamente como parte do programa de tratamento dos pacientes com TEA tratados com *Cannabis sativa* entre 2015 e 2017. O tratamento na maioria dos pacientes foi baseado em óleo de cannabis contendo 30% de CBD. Após seis meses de tratamento 82,4% dos pacientes estavam em tratamento ativo e 60,0% foram avaliados; 30,1% pacientes relataram uma melhora significativa, 53,7% moderada, 6,4% leve e 8,6% não tiveram nenhuma mudança em sua condição. 25,2% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito colateral; o mais comum foi a inquietação (6,6%). O estudo concluiu que a cannabis em pacientes com TEA parece ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA.

Pretzsch et al. (2019) avaliaram como o CBD pode afetar os níveis dos neurotransmissores GB e GABA em indivíduos com e sem TEA após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou um placebo combinado (com pelo menos 2 semanas de intervalo) em um design cruzado, duplo-cego randomizado. Para testar se o CBD 'muda' os níveis de glutamato e GABA; e para examinar possíveis diferenças no TEA, os autores usaram espectroscopia de ressonância magnética para medir os níveis de glutamato (Glx = glutamato + glutamine) e GABA+ (GABA + macromoléculas) em 34 pessoas (17 neurotípicos, 17 TEA). A aquisição de dados começou 2 h (níveis

plasmáticos máximos) após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou placebo. As sessões de teste tiveram pelo menos 13 dias de intervalo.

De acordo com Pretzsch et al. (2019) entre os grupos placebo e randomizado, o CBD aumentou glutamato subcortical, mas diminuiu glutamato cortical. Em todas as regiões, o CBD aumentou o GABA+ nos controles, mas diminuiu o GABA+ no TEA; a diferença de grupo na alteração de GABA+ no córtex pré-frontal dorsomedial foi significativa. Assim, o CBD modula os sistemas glutamato-GABA, mas os sistemas pré-frontais-GABA respondem de maneira diferente no TEA. Os resultados não falam sobre a eficácia do CBD e ressaltam a necessidade de estudos futuros para examinar os efeitos da administração crônica no cérebro e no comportamento, e se as alterações cerebrais agudas predizem a resposta a longo prazo.

Ponton et al. (2020) relataram o caso de uma criança de 3 anos que teve uma melhora considerável na linguagem e em comportamentos imaturos - sinais compatíveis à manifestação do TEA - após a utilização do CBD durante 1 ano de intervenção e acompanhamento. O estudo descreveu um caso de uso de um extrato à base de CBD que melhorou os déficits sociais centrais e o funcionamento geral em um paciente com TEA. Os pais de um menino de 15 anos, descendente de sul-africanos, com TEA, mutismo seletivo, ansiedade e epilepsia controlada, consultou um médico acerca da cannabis medicinal para testar o extrato substituindo os medicamentos para convulsões.

Segundo Ponton et al. (2020) em uma dose muito baixa de extrato à base de CBD, o paciente experimentou efeitos positivos imprevistos sobre sintomas comportamentais e déficits sociais centrais e o estudo concluiu que o relato de caso fornece evidências de que uma dose menor do que a relatada em outros estudos, de CBD na forma de um extrato, pode ser capaz de auxiliar na melhora dos sintomas relacionando ao TEA, habilidades básicas de comunicação social e ansiedade comórbida, dificuldades de sono e controle de peso

Aran et al. (2021) avaliaram a tolerabilidade e eficácia do extrato de *Cannabis* contendo CBD e THC na proporção de 20:1 e esse mesmo extrato na mesma proporção durante 12 semanas. 150 participantes receberam placebo ou canabinoides por 12 semanas (testando a eficácia) seguidos por uma lavagem de 4 semanas e cruzamento predeterminado por mais 12 semanas para avaliar melhor a tolerabilidade. Os resultados mostraram melhoras no comportamento disruptivo em 49% participantes que receberam extrato da planta e 21% no placebo. No estudo não

houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Os eventos adversos comuns incluíram sonolência e diminuição do apetite, relatado para 28% e 25% no extrato da planta, respectivamente. De acordo com os autores, o estudo fornece evidências de que o extrato de cannabis administrado por 3 meses é bem tolerado.

Schnapp et al. (2022) relataram os efeitos do tratamento a base de *Cannabis* em relação ao sono de 150 crianças e adolescentes autistas e avaliar o impacto deste tratamento no comportamento das mesmas. Os participantes foram aleatoriamente designados para um dos dois tratamentos a seguir: (1) extrato de CBD, (2) CBD purificado e extrato de THC na mesma proporção, e (3) um placebo oral. Após 12 semanas de tratamento os participantes passaram para um segundo tratamento predeterminado de 12 semanas (Período 2). Descobriu-se que o tratamento com CBD não foi superior ao tratamento com placebo em todos os aspectos do sono medidos pelo *Children's Sleep-Habit Questionnaire* (CSHQ), incluindo resistência à hora de dormir, atraso no início do sono e duração do sono. Notavelmente, independentemente do tratamento (canabinoides ou placebo), as melhorias na pontuação total do CSHQ foram associadas a melhorias nos sintomas centrais do autismo.

O estudo de Silva Junior et al. (2022) analisou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de um extrato derivado da Cannabis rico em CBD em 60 crianças (entre 5 e 12 anos) com TEA, através de um ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo de 12 semanas. Resultados significativos foram encontrados para interação social, ansiedade, agitação psicomotora, número de refeições por dia e concentração, sendo este último significativo apenas no TEA leve. A respeito da segurança, verificou-se que apenas três crianças no grupo de tratamento (9,7%) tiveram efeitos, ou seja, tontura, insônia, cólica e ganho de peso.

Outra pesquisa realizada por Siani-rose et al. (2022) definiu biomarcadores salivares como metabólitos mensuráveis encontrados na saliva de crianças com TEA que mudam quando expostos à Cannabis e possam quantificar objetivamente o impacto do tratamento. Amostras de saliva coletadas de crianças com TEA (n = 15) tratadas com *Cannabis* medicinal (antes e no momento do impacto máximo do tratamento) e um grupo de crianças com desenvolvimento típico (DT) da mesma idade (n = 9) foram submetidos a lipidômica não direcionada. Cada criança do grupo TEA estava recebendo um regime de tratamento de cannabis individualizado exclusivo usando produtos de prateleira, conforme permitido pela lei da Califórnia, sob

supervisão médica por pelo menos 1 ano. As doses de THC variaram de 0,05 a 50 mg e CBD de 7,5 a 200 mg por tratamento.

Os resultados de Siani-rose et al. (2022) apontaram para 22 potenciais biomarcadores responsivos à cannabis baseados em lipídios exibindo uma mudança em direção aos níveis fisiológicos de desenvolvimento típico em crianças com TEA após o tratamento com cannabis foram identificados. A análise preliminar da rede de associação lipídica sugere o envolvimento de duas sub-redes previamente ligadas a (1) inflamação e/ou regulação redox e (2) estresse oxidativo. Os achados sugeriram que metabólitos lipídicos na saliva podem potencialmente servir como biomarcadores responsivos à cannabis e quantificar objetivamente o impacto do tratamento da planta e indicar um possível mecanismo de ação para cannabis. Além disso, esses biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico, descoberta de mecanismos terapêuticos de ação e influenciar o tratamento do TEA no futuro.

Embora evidências de tratamento bem-sucedido com cannabis no TEA estejam se acumulando, faltam estudos clínicos que tragam dados consistentes acerca do uso do CBD em crianças com TEA. No Brasil, as cooperativas de apoio à Cannabis são um importante avanço na regulamentação do CBD para fins medicinais, cultivando a *Cannabis sativa* e produzindo o óleo que é vendido aos seus associados. Além disso, No final de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a Resolução nº 680, de 20 fevereiro de 2020 que estabelece os requisitos para a atuação do farmacêutico na dispensação dos medicamentos e produtos de Cannabis, que devem ser realizados exclusivamente por esse profissional. Ela também apresenta definições e regras para a venda desses medicamentos e produtos. Entre essas regras estão a dispensação dos produtos de *Cannabis* que deve ser feita, exclusivamente, pelo farmacêutico em farmácias sem manipulação ou drogarias. A prescrição do produto de *Cannabis* com THC até 0,2% deverá ser acompanhada da Notificação de Receita “B” (azul), para até 60 dias de tratamento. Já a prescrição do produto de *Cannabis* com THC acima de 0,2% deverá ser acompanhada da Notificação de Receita “A” (amarela), para até 30 dias de tratamento. Além disso, a resolução orienta a proibição da manipulação de qualquer produto derivado de *Cannabis* (SILVA JUNIOR et al. 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso clínico do CBD está atraindo cada vez mais atenção devido à sua falta de propriedades psicoativas e aos benefícios potenciais observados em determinados estados de doença, como epilepsia pediátrica e distúrbios em adultos. Diversas pesquisas indicam que o CBD apresenta um considerável potencial no tratamento do autismo, bem como se mostrou eficaz no combate à epilepsia (um dos sintomas associados ao TEA) e outras enfermidades.

Apesar dos efeitos colaterais, os medicamentos utilizados para tratar os sintomas relacionados ao autismo proporcionam uma melhora na qualidade de vida quando associados ao CBD, que demonstrou ser seguro e efetivo como terapia complementar. No entanto, mais estudos controlados são necessários para determinar a quantidade segura de CBD a ser administrada e, assim, possibilitar novos caminhos para a comunidade autista.

REFERÊNCIAS

- ABRÃO, Jorge Luís Ferreira. Os primórdios da Psiquiatria Infantil e seus reflexos no Brasil. **Memorandum: Memória e História em Psicologia**, v. 37, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/memorandum/article/view/14698> Acesso em Abr 2023.
- ACOSTA, Julián et al. Introducción a la neurobiología y neurofisiología del Trastorno del Espectro Autista. **Revista chilena de neuropsicología**, v. 11, n. 2, p. 28-33, 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/1793/179348853008.pdf> Acesso em Abr 2023.
- ANDRADE, Maria Denise Fernandes Carvalho. Aspectos genéticos do transtorno do espectro autista (TEA). **Transtorno do espectro autista: concepção atual e multidisciplinar na saúde**, p. 148, 2022. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id> Acesso em Abr 2023.
- ARAN, Adi et al. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2019. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018-3808-2?link_id=17 Acesso em Abr 2023.
- ARAN, Adi et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular autism**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-021-00420-2> Acesso em Abr 2023.
- ARAN, Adi; CAYAM-RAND, Dalit. Medical cannabis in children. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 11, n. 1, 2020. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-021-00420-2> Acesso em Abr 2023.
- APPENDINO, Giovanni. The early history of cannabinoid research. **Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali**, v. 31, n. 4, p. 919-929, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12210-020-00956-0> Acesso em Abr 2023.
- ARBERAS, Claudia; RUGGIERI, Víctor. Autismo: aspectos genéticos y biológicos. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 79, n. 1, p. 16-21, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v79n1s1/v79n1s1a05.pdf> Acesso em Abr 2023.
- ALMEIDA, Simone Saraiva et al. Transtorno do espectro autista. **Residência Pediátrica**, 2018. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v8s1a12.pdf> Acesso em Abr 2023.
- BARCHEL, Dana et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1521, 2019. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01521/full> Acesso em Abr 2023.

BELL, L.; WITTKOWSKI, A.; HARE, D. J. Movement disorders and syndromic autism: a systematic review. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 49, p. 54-67, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018-3658-y> Acesso em Abr 2023.

CARREIRA, Laura D.; MATIAS, Francisca C.; CAMPOS, Maria G. Clinical data on cannabinoids: translational research in the treatment of autism spectrum disorders. **Biomedicines**, v. 10, n. 4, p. 796, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/4/796> Acesso em Abr 2023.

CÔRTEZ, Maria do Socorro Mendes; DE ALBUQUERQUE, Alessandra Rocha. Contribuições para o diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista: de Kanner ao DSM-V. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7, p. 864-880, 2020. Disponível em: <http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/248> Acesso em Abr 2023.

FALLAH, Merrick S. et al. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 168-180, 2019. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cap.2018.0115> Acesso em Abr 2023.

FLEURY-TEIXEIRA, Paulo et al. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1145, 2019. Disponível em: [file:///C:/Users/jucie/Downloads/fneur-10-01145%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/jucie/Downloads/fneur-10-01145%20(2).pdf) Acesso em Abr 2023.

GARCÍA, Montserrat; ORDÓÑEZ, Francisco. Tratamientos para el Trastorno Autista. **Investigación Clínica**, v. 60, n. 3, p. 590-595, 2019. Disponível em: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA626676052&sid> Acesso em Abr 2023.

GOLT, Joshua; KANA, Rajesh K. History of autism. In: **The Neuroscience of Autism**. Academic Press, 2022. p. 1-14. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128163931000026> Acesso em Abr 2023.

GREGORIO, Luiz Elidio; MASCARENHAS, Nadine Gonçalves. O uso medicinal da Cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Concilium**, v. 22, n. 3, p. 191-212, 2022. Disponível em: <http://clium.org/index.php/edicoes/article/view/220> Acesso em Abr 2023.

KERCHE-SILVA, Leandra Ernst; CAMPAROTO, Marjori Leiva; RODRIGUES, Felipe Viegas. As alterações genéticas e a neurofisiologia do autismo. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 15, n. 1, p. 40-56, 2020. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/2932> Acesso em Abr 2023.

KLUMPERS, Linda E.; THACKER, David L. A brief background on cannabis: From plant to medical indications. **Journal of AOAC International**, v. 102, n. 2, p. 412-420, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/jaoac/article/102/2/412/5658196?login=false> Acesso em Abr 2023.

KUO, Hsiao-Ying; LIU, Fu-Chin. Molecular pathology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder-like phenotypes using rodent models. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 12, p. 422, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00422/full> Acesso em Abr 2023.

LAWALL, Alice; RIBEIRO, Anna. Do sintoma ao diagnóstico: evolução das caracterizações nosográficas do autismo do século XX ao XXI. **Cadernos de Psicologia**, v. 4, n. 7, 2022. Disponível em: <http://seer.uniacademia.edu.br/index.php/cadernospsicologia/article/view/3277> Acesso em Abr 2023.

LOCATELLI, Paula Borges; SANTOS, Mariana Fernandes Ramos. Autismo: propostas de intervenção. **Revista Transformar**, v. 8, n. 8, p. 203-220, 2018. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/63> Acesso em Abr 2023.

NASCIMENTO, Geovanna Freitas Rocha; SILVA, Paula Eduarda Marinho; GUEDES, João Paulo. Avaliação dos métodos farmacológicos no Transtorno do Espectro Autista (TEA): a importância da medicação no tratamento em crianças e adolescentes. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e511101422442-e511101422442, 2021. Disponível em: Acesso em Abr 2023.

NETO, Sebastião Gonçalves; BRUNONI, Decio; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo. Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 19, n. 2, 2019. Disponível em: <http://clium.org/index.php/edicoes/article/view/123> Acesso em Abr 2023.

PONTON, Juliana Andrea et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018> Acesso em Abr 2023.

PRETZSCH, Charlotte Marie et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 8, p. 1398-1405, 2019. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view> Acesso em Abr 2023.

RIBEIRO, Ana Clara Pinesso et al. Fatores etiológicos e riscos associados ao transtorno de espectro autista: revisão bibliográfica. **Jornal Paranaense de Pediatria**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2021. Disponível em: Acesso em Abr 2023.

ROJAS, Valeria; RIVERA, Andrea; NILO, Nelson. Update in diagnosis and early intervention of Autistic Spectrum Disorder. **Revista chilena de pediatria**, v. 90, n. 5, p. 478-484, 2019. Disponível em: <http://clium.org/index.php/edicoes/article/view/345> Acesso em Abr 2023.

SALGADO, Carlos A.; CASTELLANOS, Daniel. Autism spectrum disorder and cannabidiol: have we seen this movie before?. **Global Pediatric Health**, v. 5, p. 2333794X18815412, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/memorandum/article/view/14> Acesso em Abr 2023.

SCHLEIDER, Lihi et al. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view> Acesso em Abr 2023.

SCHNAPP, Aviad et al. A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, p. 1685, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00422/full> Acesso em Abr 2023.

SIANI-ROSE, Michael et al. The Potential of Salivary Lipid-Based Cannabis-Responsive Biomarkers to Evaluate Medical Cannabis Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018-36> Acesso em Abr 2023.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, n. AheadOfPrint, p. 0-0, 2022. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/memorandum/article/view/1469> Acesso em Abr 2023.

TERTULIANO, Pedro Henrique Alves; PEREIRA, Isabela Castro; SOBRINHO, Hermínio Maurício Rocha. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira Militar De Ciências**, v. 7, n. 18, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/memorandum/article/view> Acesso em Abr 2023.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00422/full>
Acesso em Abr 2023.