

O USO DA *CANNABIS* MEDICINAL PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA INFANTIL¹

THE USE OF MEDICAL *CANNABIS* FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD AUTISM SPECTRUM DISORDER

Henrique Queiroz Mendonça²
Sabrina Henrique Garcez³

Eder Gonçalves de Oliveira⁴

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado como um transtorno do neurodesenvolvimento que envolve déficits de comunicação e interação social, além de comportamentos restritos e repetitivos. Apesar do aumento no número de crianças diagnosticadas com TEA, ainda não existe um tratamento efetivo para o transtorno. Esta pesquisa tem como objetivo realizar um estudo sobre a eficácia da *Cannabis* Medicinal para o tratamento do autismo infantil nos diferentes graus de severidade. O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada por meio da análise de artigos científicos internacionais da base de dados PubMed abrangendo o período de 2017 a 2024. Foram encontrados 80 artigos dos quais apenas 12 foram incluídos. De acordo com os estudos realizados, o tratamento com *Cannabis*, em particular o canabidiol (CBD) e a combinação de CBD com delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), modula o sistema endocanabinoide, apresentando potencial terapêutico para crianças com TEA que apresentam sintomas resistentes ao tratamento convencional. Os resultados mostram melhorias significativas na maioria dos pacientes com TEA, manejando sintomas como em sintomas como comportamento, cognição e interação social. O perfil de segurança da *Cannabis* medicinal aparenta ser relativamente bom, com efeitos colaterais, como sonolência e redução do apetite, sendo geralmente leves. Por fim, o estudo permite concluir que embora ainda existam controvérsias e mais pesquisas sejam necessárias para compreender plenamente os mecanismos envolvidos e a dosagem ideal, os resultados indicam que o uso de *Cannabis* pode ser uma alternativa terapêutica eficaz para um número significativo de crianças com TEA.

Palavras-chave: Autismo; *Cannabis* Medicinal; Canabidiol; Canabinoides; Tratamento alternativo.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized as a neurodevelopmental disorder involving deficits in communication and social interaction, as well as restricted and repetitive behaviors.

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ituiutaba FacMais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2024

² Acadêmico do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade de Ituiutaba. E-mail: henrique.mendonca@aluno.facmais.edu.br

³ Acadêmica do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade de Ituiutaba. E-mail: sabrina.garcez@aluno.facmais.edu.br

⁴ Professor-Orientador. Docente da Faculdade de Ituiutaba. E-mail: eder.oliveira@facmais.edu.br

Although the number of children diagnosed with ASD has increased, there is still no effective treatment for the disorder. This research aims to study the efficacy of Medical *Cannabis* Sativa in treating childhood autism across different levels of severity. The present study is a bibliographic review based on the analysis of international scientific articles from the PubMed database, covering the period from 2017 to 2024. A total of 80 articles were identified, of which only 12 were included. According to studies carried out, *Cannabis* treatment, particularly cannabidiol (CBD) and the combination of CBD with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), modulates the endocannabinoid system, showing therapeutic potential for children with ASD who exhibit symptoms resistant to conventional treatment. The results demonstrate modest, but significant improvements in symptoms such as behavior, cognition, and social interaction. The safety profile of medical *Cannabis* appears relatively favorable, with side effects such as drowsiness and reduced appetite generally being mild. In conclusion, while controversies remain and further research is needed to fully understand the mechanisms involved and determine optimal dosages, findings suggest that *Cannabis* may serve as an effective therapeutic alternative for a significant number of children with ASD.

Keywords: Autism; Medical *Cannabis*; Cannabidiol; Cannabinoids, Alternative Treatment

1. Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado como um transtorno de neurodesenvolvimento, definido de acordo com os déficits de comunicação e interação social e a presença de comportamentos restritos e repetitivos. De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), o autismo afeta uma em cada 100 crianças em todo o mundo. Atualmente, no planeta, os autistas representam 2% da população. Ainda, de acordo com o relatório do CDC (Centers for Diseases Control and Prevention), nos Estados Unidos, publicado em março de 2023, 1 em cada 36 crianças aos 8 anos de idade é diagnosticada com TEA. Esse número representa um aumento de 22% em relação ao estudo anterior, feito em 2018, no qual estimava que 1 em cada 44 crianças apresentava TEA naquele ano. É cada vez mais comum a possibilidade de nascimento de crianças com autismo. Além disso, outros sintomas são observados em portadores de TEA, como um maior grau de irritabilidade, destrutividade, agressão, hiperatividade, automutilação e, conseqüentemente, condições psiquiátricas.

O manejo dos sintomas do TEA é realizado predominantemente através de tratamentos psicológicos, como a terapia cognitivo-comportamental, ademais, há também a possibilidade de tratamentos farmacológicos, com o uso de medicamentos. No entanto, o uso contínuo e prolongado desses medicamentos podem causar efeitos colaterais graves como sedação, apatia e alterações no apetite, que podem resultar em perda ou ganho de peso. É indispensável salientar que não existem medicamentos estabelecidos para o tratamento do TEA, além disso, os medicamentos comumente usados são normalmente módicos em apresentar melhora significativa em pacientes com TEA, principalmente em casos de autismo severo. Nesses casos, há uma piora na qualidade de vida da família e da criança devido aos diversos sintomas causados pelo TEA, tais como agressão, irritabilidade e pouca capacidade de interação social. Nestas situações, os tratamentos convencionais não têm obtido uma melhora efetiva do quadro do paciente.

Paralelo aos tratamentos convencionais para o TEA, como por exemplo o farmacológico, se destaca o tratamento alternativo com o extrato da *Cannabis*. Tal alternativa vem se tornando cada vez mais popular entre os pesquisadores e acadêmicos do campo, visto que tal tratamento tem se mostrado efetivo e tolerável dos sintomas do TEA.

Sendo assim, a proposta deste trabalho é avaliar este tratamento buscando responder a

seguinte pergunta: “O óleo de *Cannabis Sativa Medicinal* é realmente eficaz para o tratamento de todos os graus de autismo?” Para isso, avaliamos pesquisas de caso-clínico com o uso da *Cannabis*

Medicinal para Autismo Infantil e levantamos novos conhecimentos a respeito da farmacologia da *Cannabis*.

2. Fundamentação teórica

2.1 Etiopatologia do autismo

A etiopatologia do autismo ainda não é totalmente explicada, evidências científicas mostram que não há uma causa única mas sim uma interação de fatores genéticos, epigenéticos, neurobiológicos, dietéticos e fatores ambientais. É indispensável salientar que os fatores ambientais estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento do TEA em pacientes geneticamente predispostos.

De acordo com Ponton *et. al* (2020), existem uma infinidade de teorias que tentam explicar a ocorrência de TEA, dentre estas, as mais aceitas envolvem a transmissão sináptica prejudicada e interrupção da conectividade neural. Este aspecto atraiu uma atenção considerável como contribuinte para o TEA, visto que o seu desenvolvimento é crucial para regular a função sináptica.

Entre os fatores ambientais, o uso de medicamentos durante a gestação tem sido amplamente investigado em pesquisas científicas. Diversos estudos indicam que o uso de antidepressivos, anticonvulsivantes e até mesmo de analgésicos e antipiréticos, como o paracetamol, além de anti-inflamatórios como o ibuprofeno, podem estar associados ao desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento. O principal anticonvulsivante estudado nesse contexto é o ácido valproico que, segundo estudos, causa uma redução na sociabilidade, um sintoma de alerta do TEA. Segundo Servadio (2016, apud Nezgovorova, 2021), em modelos experimentais com ratos expostos ao ácido valproico, observou-se uma redução na sociabilidade e alterações comportamentais semelhantes às do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Entre os antidepressivos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são os mais frequentemente associados ao aumento do risco de TEA. No entanto, ainda são necessários mais estudos para uma compreensão aprofundada dos mecanismos envolvidos, especialmente no que diz respeito ao paracetamol e ao ibuprofeno, pois, até o momento, são os menos estudados entre esses medicamentos.

Como supracitado, o manejo do transtorno do espectro autista inclui tratamento farmacológico, e não farmacológico, como por exemplo a terapia cognitivo-comportamental, no entanto, os graus de resultados efetivos variam de paciente para paciente e dependem do grau dos sintomas apresentados. O uso de medicamentos específicos para alguns sintomas também está incluso no tratamento do autismo, no entanto, não tratam os principais déficits de comunicação e interação social que os pacientes podem apresentar, auxiliando apenas na diminuição dos sintomas de hiperatividade, irritabilidade, agressividade e ansiedade.

2.2 Sintomas do autismo

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio caracterizado por um desenvolvimento atípico, onde o paciente pode apresentar déficits na comunicação e interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados e, normalmente, possuem um repertório restrito de interesses. Os sinais de alerta no neurodesenvolvimento de uma criança podem ser percebidos nos primeiros meses de vida, devido a este fato e, o diagnóstico para autismo pode ocorrer por volta dos 2 a 3 anos de idade.

Os critérios diagnósticos do DSM-5 para TEA listam dois domínios principais de sintomas: comunicação social e RRBs (Comportamentos Restritos e Repetitivos). As dificuldades de comunicação são um dos aspectos mais evidentes do TEA. Crianças com TEA apresentam, frequentemente, um atraso significativo no desenvolvimento da linguagem, sendo que algumas demonstram pouca ou nenhuma fala espontânea. Além disso, a dificuldade em expressar necessidades e emoções pode resultar em comportamentos de frustração, como crises de choro ou agitação, que surgem quando a criança não consegue comunicar adequadamente seus desejos, angústias ou desconfortos. No âmbito da interação social, as crianças com TEA tendem a exibir comportamentos atípicos que impactam sua capacidade de se relacionar. Frequentemente, essas crianças demonstram desinteresse por brincadeiras em grupo, preferindo atividades solitárias e focadas em padrões repetitivos. Esse comportamento pode refletir uma dificuldade de entender os gestos e as expressões faciais, o que impacta a capacidade de interpretar emoções alheias ou perceber sinais sociais sutis.

Outro aspecto crucial do TEA são os comportamentos repetitivos e restritivos que se manifestam por meio de movimentos corporais repetitivos como, balançar as mãos ou girar objetos (estereotípias), e interesses restritos e intensos em temas específicos. A sensibilidade sensorial também é uma característica relevante no diagnóstico do TEA. Crianças autistas apresentam variações no processamento sensorial que podem incluir tanto hiper quanto hipossensibilidade a estímulos do ambiente. Em muitos casos, essas crianças respondem de maneira intensa a ruídos, luzes, texturas ou cheiros específicos, o que pode dificultar a adaptação em ambientes sociais e educacionais. Em contextos de elevada estimulação sensorial, como ambiente escolar barulhento, as reações de evitamento são comuns.

Por fim, o TEA é frequentemente caracterizado pela dificuldade de adaptação a mudanças e pela rigidez nas rotinas. Crianças com TEA têm preferência por rotinas estruturadas e podem reagir com angústia ou comportamentos desafiadores diante de alterações inesperadas, como uma mudança de trajeto ou de atividade. A transição entre atividades que podem ser percebidas como uma interrupção abrupta, tende a ser particularmente difícil, impactando a organização da rotina escolar e domiciliar. Esse padrão de rigidez e resistência a modificações reforça a importância de abordagens terapêuticas que favoreçam uma adaptação gradual e supervisionada.

2.3 *Cannabis*, uso e regulamentação

“A *Cannabis* está para a medicina do século XXI, como os antibióticos estiveram para a medicina no século XX”, enfatizou o neurocientista Sidarta Ribeiro, professor do Instituto do Cérebro da UFRN (Universidade Federal do Rio Grande do Norte).

Segundo documentos oficiais do governo brasileiro, a *Cannabis* tem sido introduzida em nosso país desde 1549 pelos negros e escravos. No entanto, os primeiros relatos do seu uso medicinal datam de 2.000 anos atrás, prática atribuída aos chineses para o tratamento de diversas patologias. Seus potenciais terapêuticos foram descritos no Pen-Ts'ao Ching, considerada a primeira farmacopeia conhecida no mundo. A maconha é uma planta exótica (não natural do nosso país), no entanto, após a disseminação do seu uso entre intelectuais da época, passou a ser considerada um medicamento que pode ser usado para diversos problemas de saúde. Os estudos acerca do uso dessa planta de forma terapêutica estão presentes ao longo da história e se difundem até a contemporaneidade. Em 1963 o Professor Raphael Mechoulam, da escola de Medicina da Universidade Hebraica de Jerusalém, isolou o canabidiol (CBD) e, posteriormente, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), canabinoides encontrados na planta, responsáveis pelos seus efeitos terapêuticos.

Entre os anos 1999 e 2000 o sistema endocanabinoide começou a ser estudado pela ciência, após a descoberta dos canabinoides internos que são produzidos pelo próprio corpo

humano (endocanabinoides). Com tal descoberta, já era possível afirmar que o corpo humano possui receptores específicos para as substâncias presentes na *Cannabis*. Este fato explica a ação da planta no organismo humano, pois se um componente da mesma apresenta efeitos no nosso corpo pode-se concluir que há a presença de ligantes para tal ação. Na ciência, este fenômeno é denominado “chave-fechadura”, onde os componentes da *Cannabis* são a chave e seus receptores ou ligantes a fechadura.

“Pesquisas sobre a *Cannabis* medicinal avançam. Brasil enfrenta entraves legais.”, matéria publicada no site oficial do Senado Federal Brasileiro em 06/08/2021, afirma que no nosso território há controvérsias para estudos e regulamentação do uso medicinal da *Cannabis*. Embora seja uma planta de uso milenar, ainda possui dupla finalidade, pois, apesar de ser usada como droga recreativa, também apresenta propriedades medicinais. Ainda em 2021, o Senado Federal do Brasil publicou em seu site oficial uma segunda matéria: “*Cannabis* medicinal: realidade à espera de regulamentação”, reforçando os entraves que o país enfrenta em relação ao mesmo tema. Tal fato evidencia a preocupação do Estado sobre a necessidade de abordar questões relacionadas ao uso farmacêutico da *Cannabis*, abandonando os preconceitos pessoais.

O Decreto 5.912/2006 anuncia que as atividades de cultivo e colheita de plantas com fins terapêuticos devem ser regulamentadas pelo Ministério da Saúde, no entanto, partiu da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o primeiro registro de medicamento a base de *Cannabis* no Brasil, Mevatyl (delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), 27 mg/mL + canabidiol (CBD), 25 mg/mL), posteriormente a este marco foram liberados outros dois medicamentos extraídos dessa planta.

Recentemente, em 2023, noticiou-se que um projeto apresentado ao Senado Federal Brasileiro criou um marco legal para o uso da *Cannabis* medicinal no Brasil. Tal projeto apresenta regras para a autorização do cultivo, colheita, fiscalização e controle do uso humano. A ideia desse plano é tornar o Brasil autossuficiente nas produções e facilitar o acesso aos medicamentos à base de *Cannabis*. Atualmente, a ANVISA pode autorizar, na presença de receita médica, a importação de medicamentos derivados da *Cannabis*.

2.4 *Cannabis* Medicinal e Sistema Endocanabinoide

Como supracitado, recentemente, um tratamento alternativo para o manejo do TEA vem sendo estudado por especialistas por apresentar alto índice de eficácia, e poucos efeitos adversos: o extrato de *Cannabis*. O alto poder terapêutico desta planta envolve a rica presença de canabinoides, compostos químicos que ativam o sistema endocanabinoide presente no sistema nervoso central. A Dra. Carolina Nocetti, médica e consultora em terapia canabinoide, afirma que o sistema endocanabinoide é um sistema fisiológico humano de alta complexidade, descoberto na década de 1990. Segundo Brigida *et. al* (2017, p.2), “o sistema endocanabinoide é formado por compostos do ácido araquidônico, seus receptores, sendo eles CB1 e CB2, e também pelas enzimas associadas”. Os receptores CB1 estão localizados em maior quantidade no sistema nervoso central e periférico, enquanto os receptores CB2 se encontram nas células do sistema imunológico e em alguns tipos de neurônios. As principais substâncias encontradas no sistema endocanabinoide são N-araquidonoil-etanolamina (anandamida) e 2-araquidonoilglicerol e exercem seus papéis através do receptor endocanabinoide acoplado à proteína G (GPCR) tipo 1, CB1, e tipo 2, CB2. Ambas as substâncias fazem parte de um grupo molecular das classes de glicerofosfolídeos, N-aciletanolaminas e monoagliceróis.

Dentre os fitocanabinoides, atribui-se destaque para o THC que é provido de efeitos psicoativos e o canabidiol (CBD), desprovido de tais efeitos. O CBD é um composto farmacologicamente ativo isolado da *Cannabis* na década de 60 e tem a capacidade de atuar em diferentes mecanismos patológicos, por meio de sua ação anti-inflamatória, antioxidante, modulação alostérica de receptores canabinoides ou sua interação sobre outros canais de íons e

sistemas endógenos. O CBD isolado da *Cannabis* é capaz de limitar os efeitos psicoativos do THC, quando em alguma formulação a sua concentração aumenta e a de CBD diminui. Os endocanabinoides são miméticos a alguns fitocanabinoides, neste caso, a anandamida e o 2-araquidonilglicerol são idênticos ao CBD e ao THC da planta, respectivamente.

2.5 A *Cannabis* como tratamento para o TEA, de acordo com estudos de caso

Através de inúmeros estudos feitos ao redor do mundo tem-se visto um grande potencial na *Cannabis* Medicinal para tratar diversas doenças e transtornos. Dentre as doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC), neste artigo focaremos no autismo. Grande parte do poder dessa planta vem do recém descoberto Sistema Endocanabinoide. Hoje já são conhecidas mais de 200 substâncias presentes na *Cannabis* que modulam esse sistema. No entanto, especialmente entre elas o CBD (Canabidiol), que vem sendo amplamente usado acompanhado do THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), mais comumente em proporção de 1:20, THC-CBD.

Segundo Holdman *et al.* (2022), nos últimos anos tem sido usado uma gama de medicamentos para tratar o autismo, entre eles, estimulantes, antipsicóticos, anticonvulsivantes, e antidepressivos. Mesmo que em 2022, nos Estados Unidos, apenas 2 medicamentos eram aprovados pelo Food Drug and Administration (FDA), Risperidona e Aripiprazol. A maior parte dessas prescrições eram off-label, numa tentativa de tratar o transtorno, já que esses fármacos controlam em parte alguns dos sintomas do TEA. Não obstante, muitos desses medicamentos provocam efeitos adversos que excedem os efeitos terapêuticos e, em alguns casos, perpetuam os sintomas mais graves do TEA, como irritabilidade e agressividade. Complementarmente, a *Cannabis* enriquecida com CBD tem sido amplamente considerada uma opção de tratamento efetivo e tolerável para pacientes com TEA.

De acordo com Aran; Cayam-Rand (2020, p.4), “a epilepsia é uma das comorbidades mais comuns no TEA, afetando de 10% a 30% das crianças e jovens com TEA, e vários processos fisiopatológicos estão implicados em ambos os processos das doenças.”

A epilepsia é um distúrbio neurológico comum, o mesmo afeta de 0,5% a 1% da população mundial. Apesar da possibilidade de tratamento com uso de medicamentos antiepilépticos eficazes, por volta de um terço dos pacientes epiléticos ainda têm convulsões refratárias ao tratamento. Neste caso, a *Cannabis* medicinal pode oferecer mais esperança de redução das convulsões em comparação com outras intervenções farmacológicas, com isso já melhorando o desenvolvimento de crianças autistas e reduzindo a frequência e intensidade de suas crises convulsivas.

Como se pode observar em estudo de Siani-Rose *et al.* (2021, p.130), feito com 14 crianças nos Estados Unidos, com idade média de 9 anos, pais relataram melhora:

Daqueles que relataram dificuldades nas seguintes áreas, pais relataram melhora na regulação emocional (86.7%); regulação comportamental (86.7%); comportamentos negativos (ou seja, ataques de raiva, birras, e agressão 76.9%); atenção, e comportamentos restritos/repetitivos (73.3%).

Por conseguinte, através de pesquisas realizadas por meio da revisão bibliográfica de artigos científicos, é possível concluir que o uso medicinal da *Cannabis* no tratamento do autismo tem apresentado eficácia relevante para a melhora dos sintomas supracitados, podendo ser considerado um tratamento alternativo aos já conhecidos atualmente.

Crianças com maior uso de antipsicóticos apresentaram níveis mais baixos de anandamida (AEA). Os níveis plasmáticos de endocanabinoides demonstraram refletir as concentrações cerebrais e, portanto, esses biomarcadores não são apenas acessíveis, fácil de medir e rentável, mas podem também lançar luz sobre a fisiopatologia dos distúrbios do SNC.

Nos últimos anos, os esforços de pesquisa sobre distúrbios neurológicos estão focados

em identificar biomarcadores para auxiliar no diagnóstico, fornecer informações prognósticas e monitorar a resposta ao tratamento. Isso é especialmente imperativo no TEA devido a alta complexidade e heterogeneidade do transtorno e à importância do diagnóstico precoce e da intervenção comportamental precoce para melhorar o resultado.

2.6 Mecanismo de ação da *Cannabis*

Na sequência, iremos abordar sobre o mecanismo de ação da *Cannabis* no sistema fisiológico Endocanabinoide. Este, é composto por um conjunto de receptores, ligantes e enzimas que atuam como sinalizadores entre as células. Os receptores e substâncias endocanabinoides estão distribuídos por todos os órgãos e sistemas do corpo humano. Estudos apontam que deficiências de funcionamento do sistema endocanabinoide interferem no desenvolvimento de diversas doenças, tal qual ocorre no autismo.

De acordo com V. Nezhgorova *et al.* (2021), o sistema endocanabinoide exerce suas funções através de diversos receptores e canais, nestes estão incluídos os receptores canabinoides CB1 e CB2 ligados à proteína G (GPCR). Acrescenta também que os receptores CB1 estão entre os receptores GPCR's mais abundantemente expressos no cérebro.

Estudos apontam que a ativação do receptor CB1 resulta na liberação de glutamato, o aminoácido mais abundante no SNC, e também inibe a transmissão sináptica. Enquanto isso, os receptores CB2 são mais expressos em células do sistema imunológico. No SNC os receptores CB1 são expressos no cerebelo, no hipocampo e nos gânglios da base, tais áreas são consideradas disfuncionais em pacientes autistas. Estudos demonstram que, durante o desenvolvimento, os receptores CB1 são responsáveis por conduzir a orientação dos axônios e pela sinaptogênese. Existem dois canabinoides endógenos, N-araquidonoil-etanolamina (anandamida) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Em consonância com Bilge; Ekici (2021, p. 2), “A anandamida e o 2-AG podem atuar via receptores CB1 e CB2 e exercer uma gama de efeitos biológicos nas células centrais e periféricas.”

Brígida *et al.* (2017, p.4) cita que “Foi demonstrado que crianças autistas têm conectividade cerebral anormal, o que pode ser devido à falta de orientação do axônio CB1.” Já no sistema imunológico, podemos afirmar que os receptores CB2 atuam como moduladores.

A anandamida, um neurotransmissor supracitado, é produzida pelo corpo assim como a serotonina, e é conhecida como a substância da felicidade. Quando se liga aos receptores CB1 e CB2 seus efeitos no organismo são analgésicos, ansiolíticos e antidepressivos, no entanto, é degradada pela enzima FAAH. A atuação do CBD nesse processo envolve também a inibição dessa enzima, aumentando assim os níveis de anandamida para ligação nas sinapses e, conseqüentemente, obtenção dos seus efeitos.

Estudos mostram que a *Cannabis* medicinal também possui efeitos semelhantes aos medicamentos ansiolíticos, atuando também diretamente em subtipos de receptores gabaérgicos, uma classe de receptores inibitórios do sistema nervoso central, que quando ativados reduzem a excitação, aliviando os sintomas de ansiedade. Além disso, o CBD também facilita a transmissão serotoninérgica e ativação de receptores de serotonina (tipo 5HT1).

As recomendações a serem seguidas acerca do tratamento do TEA em crianças com *Cannabis* partem do posicionamento da Sociedade Brasileira de Pediatria, as mesmas foram divulgadas e publicadas recentemente.

Estudos realizados afirmam que o uso de canabidiol também possui efeitos colaterais, os mais comumente relatados são sonolência, aumento do apetite e irritabilidade. No entanto, todos os estudos publicados até o momento mostram que o tratamento com canabidiol foi realizado com outros medicamentos simultaneamente, sendo assim, não é possível relacionar os efeitos adversos a um medicamento específico. REFERÊNCIA

Os endocanabinoides, diferentemente de outros neurotransmissores (como a dopamina,

acetilcolina e serotonina), não são armazenados em vesículas. Eles são sintetizados apenas sob demanda e não ficam armazenados sem que haja necessidade. Além disso, diferem dos demais neurotransmissores por apresentarem uma ação como mensageiros pré-sinápticos e não pós-sináptica.

A anandamida (AEA) e o 2 - araquidonilglicerol (2-AG) são substâncias endógenas que desempenham um papel fundamental no sistema endocanabinoide. A anandamida, como dito, é degradada pela Hidrolase de amida de ácidos graxos (FAAH), sendo assim, inibidores de FAAH levam a um aumento na anandamida. O CBD atua como um inibidor da FAAH. Ao inibir tal enzima, aumentando os níveis de anandamida, há melhora nas anomalias cognitivas encontradas no TEA. Schiavi *et al.* (2022) realizou um estudo em que analisaram o papel da neurotransmissão endocanabinoide em características semelhantes ao autismo em ratos *Fmr1-ÿexon 8*. Foi demonstrado redução de anandamida no hipocampo e elevação de 2-araquidonoilglicerol (2-AG) na amígdala desses ratos. Quando se aumentou os níveis de anandamida diminuiu as anormalidades cognitivas, enquanto após o bloqueio da transmissão de 2-AG na amígdala, a sociabilidade nos ratos foi melhorada, conforme foi mostrado nos testes realizados.

Embora o canabidiol tenha apenas uma afinidade fraca pelos receptores CB1, ele inibe a FAAH, que é responsável pela degradação da AEA. Assim, o CBD melhora o funcionamento do sistema endocanabinoide em indivíduos com TEA, sendo uma promissora terapia.

O mesmo visto em testes *in vivo* com animais (ratos), também já foi observado em testes com humanos. Os Endocanabinoides séricos são mais baixos em TEA. Os níveis séricos do principal endocanabinoide AEA (anandamida) e seus compostos estruturalmente relacionados OEA (N-oleoiletanolamina) e PEA (N-palmitoiletanolamina) foram mais baixos em crianças com TEA em comparação ao grupo de controle de crianças com desenvolvimento típico, com idade, gênero e IMC correspondentes (Aran *et al.*, 2019). Ademais, também há estudos que demonstraram expressão reduzida de CB1R em cérebros post-mortem de indivíduos com TEA. O que demonstra uma forte ligação entre o TEA e o SEC (sistema endocanabinoide), já comprovado tanto em testes com animais quanto humanos. E a regulação desse Sistema, o SEC, que se encontra com falhas nos indivíduos com TEA através do tratamento com CBD e THC, extraídos da *Cannabis*.

Além do canabidiol (CBD) e do delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), a canabidivarina (CBDV) também exerce funções no SEC. Conforme descrito por Nezgovorova *et. al* (2021, p.5), "a CBDV pode exercer seus efeitos por meio da proteína 1 do canal seletivo de ânions dependente de voltagem (VDAC1) ou pela ativação e dessensibilização dos canais vaniloides do potencial receptor transitório (TRPV1)". Dessa forma, a CBDV não apenas modula a transmissão sináptica, como também atua como um imunomodulador.

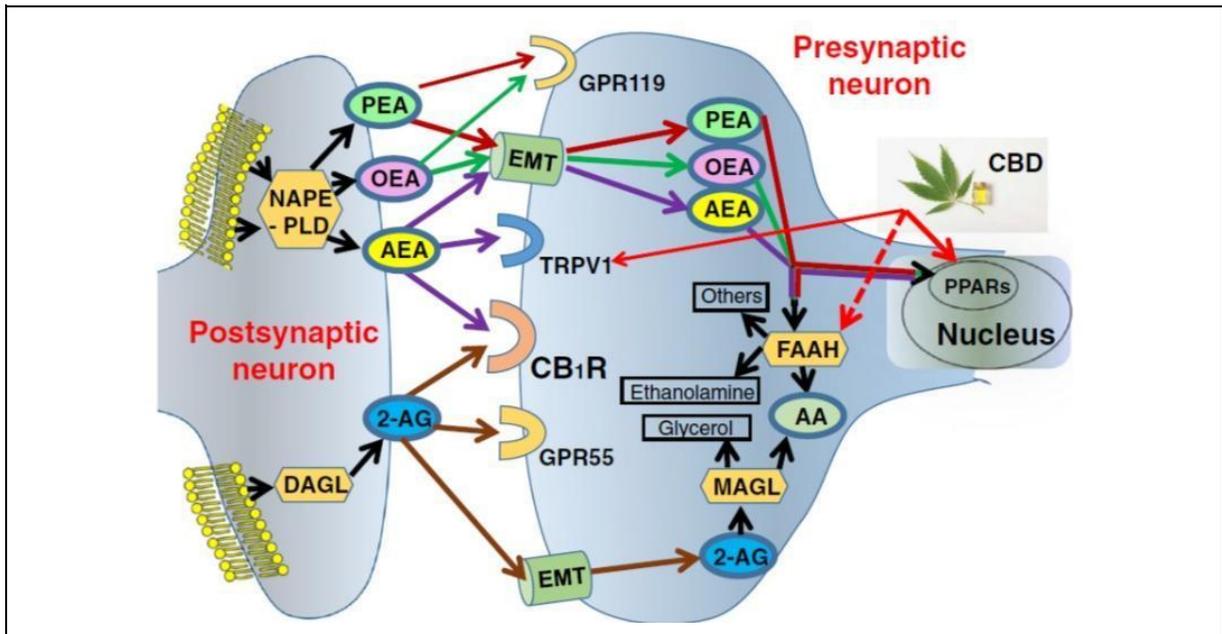


Figura 1 - Diagrama esquemático do sistema endocanabinoide, relevante para este estudo. Legenda: biossíntese, degradação e ligação de receptores de AEA, 2-AG, OEA e PEA são apresentados.

Fonte: Aran *et al.*, (2019). Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder.

Descrição da imagem: AEA, PEA e OEA são sintetizados a partir dos fosfolípidios da membrana pela fosfolipase D específica de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD). PEA e OEA não se ligam a CB1R, mas podem aumentar a atividade de AEA em canais de potencial receptor transitório de vaniloide tipo 1 (TRPV1). AEA, PEA e OEA são todos degradados pela hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH) e, portanto, OEA e PEA podem aumentar os níveis de AEA competindo com AEA por FAAH (principalmente OEA) ou regulando negativamente a expressão de FAAH (principalmente PEA). O canabidiol (CBD) ativa os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs) e TRPV1 e inibe FAAH e, portanto, pode compensar os níveis mais baixos de AEA, OEA e PEA em crianças com TEA. DAGL, diacilglicerol lipase; MAGL, monoacilglicerol lipase. EMT, transportador de membrana endocanabinoide; GPR55, receptor 55 acoplado à proteína G.

3. Metodologia fluxograma, tabela

Este artigo tem como propósito analisar a eficácia do uso da *Cannabis Medicinal* para tratamento do Transtorno do Espectro Autista Infantil. Nos últimos anos tem-se visto um grande aumento no número de diagnósticos de autismo. Junto a isso, há uma falta de um tratamento eficaz para esse transtorno. A metodologia adotada é de caráter reflexivo, com base em revisão bibliográfica fundamentada em fontes teóricas da base de dados PubMed, abrangendo o período de 2017 a 2024. Foram inicialmente identificados 80 artigos, todos internacionais e publicados em inglês. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 12 artigos para análise. Um dos principais critérios para a seleção dos artigos foi a idade média dos participantes das pesquisas clínicas. Portanto, foram priorizados estudos focados no Transtorno do Espectro Autista (TEA) infantil, sendo a grande maioria com idade média entre 3 e 18 anos. Foram excluídos 28 artigos devido ao critério. Outros 20 artigos foram excluídos por abranger

várias doenças, além do autismo. Assim, optamos por pesquisas que abordam exclusivamente o Transtorno do Espectro Autista (TEA), evitando estudos que englobam o uso da *Cannabis* Medicinal para múltiplas patologias do Sistema Nervoso Central, como Esquizofrenia, Depressão, Ansiedade, Parkinson, Alzheimer e Epilepsia. E outros 20 artigos foram excluídos por estarem fora do período estabelecido. A pesquisa bibliográfica desenvolvida foi do tipo exploratória, qualitativa e aplicada. Os termos pesquisados foram “*Cannabis* Medicinal”, “Autismo Infantil”, “Canabidiol”, “Mecanismo de ação”.

4. Resultados e discussão

O artigo ARAN, A.; CAYAM-RAND, D. *Medical Cannabis in children*, 2020 demonstra e resume evidências atuais de segurança, tolerabilidade e eficácia do tratamento com *Cannabis* em crianças que apresentam epilepsia como sintoma grave devido ao TEA. O autor afirma que o uso isolado do CBD para manejo da epilepsia foi rigorosamente observado em ensaios clínicos, com uma melhora modesta porém significativa. Os efeitos adversos também foram observados, sendo eles sonolência e redução do apetite. A interação com medicamentos antiepilépticos envolve um risco elevado de hepatotoxicidade. Embora diversos estudos afirmem que o uso da proporção CBD:THC (20:1) é tão segura e eficaz como o CBD isolado, esta questão ainda necessita ser precisamente avaliada.

A pesquisa realizada através do artigo ARAN *et al.* *Lower levels of circulating endocannabinoids in children with autism spectrum disorder*, 2019 concluiu que crianças autistas possuem níveis mais baixos de endocanabinoides circulantes, sendo eles, anandamida, palmitoiletanolamida e 2-araquidonoilglicerol. Este foi o resultado obtido através da análise de amostras de soro de 93 crianças com TEA. Desta forma, os achados do estudo sugerem o uso de CBD e THC como biomarcadores estratificadores de TEA.

No estudo do artigo BILGE, S.; EKICI, B. *CBD-enriched Cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature*, 2021 os resultados foram avaliados antes e depois do tratamento com *Cannabis* através de entrevistas clínicas. Em cada entrevista de acompanhamento foi solicitada a avaliação dos pais em relação a eficácia do tratamento com *Cannabis* enriquecida com CBD. Os resultados obtidos foram: 6 pacientes (19,35%) não apresentaram alteração em suas atividades diárias. As principais melhorias relatadas do tratamento foram: diminuição dos problemas comportamentais em 10 pacientes (32,2%), aumento na linguagem expressiva em 7 pacientes (22,5%), melhora na cognição em 4 pacientes (12, 9%), aumento na interação social em 3 pacientes (9,6%) e diminuição nos estereótipos em 1 paciente (3,2%). Pais relataram uma melhora na cognição dos pesquisados que aderiram ao tratamento com *Cannabis* por mais de dois anos. De acordo com recentes estudos, a dose média de CBD varia entre 3,8/2,6mg ao dia. A proporção de CBD e THC é de 20:1. Contudo, as melhoras mais significativas foram observadas em problemas comportamentais, sendo estes relatados por 20-70% dos pacientes.

A pesquisa do artigo BRIDGEMAN, M.;ABAZIA, D. *Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting*, 2017 enfatiza que apesar dos entraves e controvérsias acerca do uso medicinal da *Cannabis*, esta representa um significado histórico nas questões de tratamentos e saúde. Na sequência, afirma que a legislação que rege o uso da planta com fins medicinais continua a evoluir rapidamente, abrindo portas para estudos e, exigindo a atualização de farmacêuticos e médicos sobre as regulamentações estaduais e, além disso, considerarem o tratamento alternativo em questão.

O artigo BRIGIDA, A. *et al.* *Endocannabinoid signal dysregulation in autism spectrum disorders: A correlation link between inflammatory state and neuro-immune alterations*, 2017 conclui que a modulação farmacológica do SEC pode representar uma nova abordagem para o tratamento do autismo. Entre os potenciais alvos EC, a modulação da sinalização do receptor

CB2 pode oferecer uma opção terapêutica promissora com efeitos psicotrópicos mínimos.

O trabalho de JANA, A. *et al.* Unraveling the Endocannabinoid System: Exploring Its Therapeutic Potential in Autism Spectrum Disorder, 2024 apresenta evidências que o SEC modula o sistema imunológico, sendo de suma importância no SNC para crianças com TEA. A expressão do gene CNR2 (do CB2) em células imunes periféricas previne a inflamação e o dano neuronal e exerce mudanças específicas no sistema nervoso central. Células gliais ativadas, células NK e monócitos possuem os maiores níveis de receptores CB2, indicando que os mesmos podem ser uma chave na liberação de citocinas e na migração de células imunes durante diferentes condições fisiopatológicas. A microglia e o macrófago são considerados as principais células imunes na reparação de lesões e infecções do SNC, pois mediam a fagocitose de patógenos e iniciam respostas neuroinflamatórias pela liberação de citocinas como IL-1, IL-6, TNF α , etc. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e as análises post-mortem mostraram altos níveis de neuroinflamação e aumento da ativação da microglia nos cérebros de indivíduos com TEA, indicando o envolvimento da microglia no TEA. Essa hipótese é apoiada pela descoberta de que a inibição da autofagia da microglia aumenta a densidade sináptica e reduz a sociabilidade em camundongos.

A investigação de NEZGOVOROVA, V. *et al.* Potential of cannabinoids as treatments for autism spectrum disorders, 2021 destaca que o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma comorbidade frequente em casos de epilepsia resistente ao tratamento (TRE). Além disso, evidencia-se a eficácia do canabidiol (CBD) e do canabidivarina (CBDV) no tratamento dessa forma de epilepsia.

O artigo de PONTON, J. *et al.* A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report, 2020 apresenta um relato de caso em que houve uma melhora dos sintomas em um período de 6 meses após o início do tratamento com CBD, durante o qual não houve novas adições ou alterações significativas de/para quaisquer medicamentos concomitantes ou terapias que poderiam explicar as melhorias na sintomatologia. Após 2 anos de tratamento se manteve o efeito positivo em seus sintomas comportamentais, ansiedade, sono e déficits sociais na proporção de CBD 1:20, 0,2 mL duas vezes ao dia (4 mg de CBD e 0,2 mg de THC) e nenhum efeito colateral foi relatado.

Enquanto isso o artigo de SCHLEIDER, L. *et al.* Real life Experience of Medical *Cannabis* Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy, 2019 caracterizou a epidemiologia dos pacientes com TEA em tratamento médico com *Cannabis* e descreveu a sua segurança e eficácia. Foram analisados os dados coletados prospectivamente como parte do programa de tratamento de 188 pacientes com TEA tratados com *Cannabis* medicinal entre 2015 e 2017. O tratamento na maioria dos pacientes foi baseado em óleo de *Cannabis* contendo 30% de CBD e 1,5% de THC. O inventário de sintomas, avaliação global do paciente e efeitos colaterais aos 6 meses foram primários resultados de interesse e foram avaliados por questionários estruturados. Após seis meses de tratamento 82,4% dos pacientes (155) estavam em tratamento ativo e 60,0% (93) foram avaliados; 28 pacientes (30,1%) relataram melhora significativa, 50 (53,7%) moderada, 6 (6,4%) leve e 8 (8,6%) não tiveram nenhuma mudança em sua condição. Vinte e três pacientes (25,2%) apresentaram pelo menos um efeito colateral; o mais comum foi a inquietação (6,6%). A *Cannabis* em pacientes com TEA parece ser bem tolerada, segura e opção eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA.

Por fim, observa-se no estudo SIANI-ROSE, M. *et al.* *Cannabis*-responsive biomarkers: A pharmacometabolomics-based application to evaluate the impact of medical *Cannabis* treatment on children with autism spectrum disorder, 2023 feito com 14 crianças nos Estados Unidos, com idade média de 9 anos, pais relataram melhora: Daqueles que relataram dificuldades nas áreas a seguir, pais relataram melhora na regulação emocional (86.7%); regulação comportamental (86.7%); comportamentos negativos (ou seja, ataques de raiva,

birras, e agressão 76.9%); atenção, e comportamentos restritos/repetitivos (73.3%).

5. Considerações finais

Diante do crescente número de crianças diagnosticadas com TEA e da ausência de tratamentos efetivos, a busca por alternativas terapêuticas eficazes tornou-se urgente, especialmente para casos graves, que incluem agressividade, irritabilidade e dificuldades de interação social, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Além disso, os efeitos colaterais relevantes dos medicamentos convencionais, somados à sua eficácia limitada em quadros mais severos, reforçam a necessidade de novas abordagens terapêuticas.

A revisão bibliográfica realizada evidenciou o potencial da *Cannabis* Medicinal, cujo mecanismo de ação, ao modular a transmissão sináptica e a imunidade cerebral, contribui para a melhora dos sintomas do TEA. Junto a isso, estudos clínicos envolvendo centenas de crianças demonstraram mudanças comportamentais positivas, apresentando resultados promissores no tratamento desse transtorno.

Os dados analisados sugerem que o uso medicinal da *Cannabis*, em especial a manipulação de seus princípios ativos, configura-se como uma opção promissora para o tratamento do autismo. Este trabalho defende, portanto, a eficácia da *Cannabis* Medicinal na redução dos sintomas do TEA, mostrando-se capaz de proporcionar benefícios como a melhora na interação social e a diminuição da raiva e agressividade, especialmente em casos graves, aspectos que os medicamentos sintéticos atuais não têm conseguido aliviar de maneira satisfatória.

Schleider *et al.* (2018) relata um estudo baseado em observações subjetivas, feitas pelos pais dos pacientes e não pelos pacientes propriamente ditos. Segundo a autora, tal estudo aborda variáveis como qualidade de vida, humor e efeitos gerais, contudo, evidencia que os resultados podem ser influenciados pela opinião dos pais. O resultado do estudo aponta uma alta adesão ao tratamento (mais de 75%), esse fato elucida a satisfação dos pais e dos pacientes em relação ao tratamento com *Cannabis*.

A prescrição da *Cannabis* medicinal deve sempre ser realizada por um médico, o acompanhamento farmacoterapêutico envolve o acolhimento do paciente e compreensão de suas necessidades de saúde. É fundamental entender os fatores sociais e emocionais que o levaram a buscar o tratamento. Também é indispensável advertir o mesmo acerca dos efeitos colaterais e possíveis efeitos adversos do uso da *Cannabis*, por exemplo, na CYP3A4 (proteína envolvida no seu metabolismo) o uso simultâneo da planta com carbamazepina, fenobarbital e/ou fenitoína podem diminuir os efeitos do CBD.

Conclui-se, então, que o uso da *Cannabis* como tratamento do TEA é uma opção segura, bem tolerada, e eficaz se realizada da forma correta. Ademais, pacientes ou pais de pacientes autistas devem ter ciência de que para um tratamento efetivo ele deve ser acompanhado por um profissional prescritor de *Cannabis* que prescreverá as doses corretas a serem administradas e orientarão, da melhor maneira, como se deverá prosseguir o tratamento, acompanhamento, evolução e resultados.

REFERÊNCIAS

ARAN, A.; CAYAM-RAND, D. Medical *Cannabis* in children. **Rambam Maimonides Medical Journal**, Jerusalem, v.11, n.1, p.e0003, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017680/>. Acesso em: 12 abr. 2024.

ARAN, A. *et al.* Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism

spectrum disorder. **Molecular Autism**. Jerusalem. v.10, n.2, 2019. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-019-0256-6>. Acesso em: 15 ago. 2024.

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**, Turkey, v.3, n.53, 2021. Disponível em: <https://j cannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-021-00108-7#citeas>. Acesso em: 12 abr. 2024.

BRIDGEMAN, M.; ABAZIA, D. Medicinal *Cannabis*: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. **Pharmacy and Therapeutics**, New Jersey, v.42, n.3, p.180-188. 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5312634/>. Acesso em: 28 abr. 2024.

BRIGIDA, A. *et al.* Endocannabinoid signal dysregulation in autism spectrum disorders: A correlation link between inflammatory state and neuro-immune alterations. **International Journal of Molecular Sciences**, Italy, v.18, n.7, p.1425, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671614/>. Acesso em: 12 abr. 2024.

HOLDMAN, R. *et al.* Safety and efficacy of medical *Cannabis* in autism spectrum disorder compared with commonly used medications. **Cannabis and Cannabinoid Research**, Denver. v.7, n.4, p.451-463, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432543/>. Acesso em: 12 abr. 2024.

JANA, A. *et al.* Unraveling the endocannabinoid system: exploring its therapeutic potential in autism spectrum disorder. **NeuroMolecular Medicine**, Saudi Arabia, v.26, n.20, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12017-024-08781-6>. Acesso em: 15 ago. 2024.

NEZGOVOROVA, V. *et al.* Potential of cannabinoids as treatments for autism spectrum disorders. **Journal of Psychiatric Research**, New York, v.137, p. 194-201, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395621001266>. Acesso em: 28 abr. 2024.

PONTON, J. *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**, Calgary, v.14, n.162, 2020. Disponível em: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-020-02478-7>. Acesso em: 12 abr. 2024.

SCHIAVI, S. , *et al.* Anandamide and 2-arachidonoylglycerol differentially modulate autistic-like traits in a genetic model of autism based on FMR1 deletion in rats. **American College of Neuropsychopharmacology**, Rome, v.48, p.897–907, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-022-01454-7>. Acesso em: 15 ago. 2024.

SCHLEIDER, L. *et al.* Real life experience of medical *Cannabis* treatment in autism: analysis of safety and efficacy. **Scientific Reports**, Jerusalem, v.9, n.200, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37570-y#citeas>. Acesso em: 12 abr. 2024.

SIANI-ROSE, M. *et al.* *Cannabis*-responsive biomarkers: a pharmacometabolomics-based application to evaluate the impact of medical *Cannabis* treatment on children with autism spectrum disorder. **Cannabis and Cannabinoid Research**, San Francisco, v. 8, n. 1, p. 126–137, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34874191/>. Acesso em: 12 abr. 2024.

