

Artigo de revisão

O uso de Componentes da *Cannabis sativa* no Transtorno do Espectro Autista

The Use of Components of Cannabis sativa in Autism Spectrum Disorder

Caio Sales dos Santos¹, Carlos Eduardo Faria Ferreira²

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

² Professor do curso de Graduação em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Autor correspondente: Caio Sales dos Santos

Contato: caiosds1@hotmail.com

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como um transtorno neuropsiquiátrico desenvolvido na infância, no qual ocorre prejuízo na interação social, comunicação e comportamento. O TEA possui várias comorbidades associadas, tais como distúrbios do sono, déficit de atenção, hiperatividade e até mesmo epilepsia. Diante disso, destaca-se a importância de tratamentos terapêuticos adequados que atuem nos sintomas da doença. O objetivo desta pesquisa é analisar estudos sobre a efetividade e os efeitos adversos do uso de extrato da *Cannabis sativa* no TEA. As contribuições da pesquisa visam a disponibilizar informações que possam dar suporte para o uso desses psicofármacos no tratamento do transtorno e, possivelmente, seu uso pediátrico para uma abordagem medicamentosa, visto que, quanto mais rápida a instituição terapêutica, melhor o prognóstico. Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nos meses de fevereiro a junho de 2022, nas bases de dados SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Lilacs, WorldCat e em sites oficiais como ANVISA e Senado Federal. Nas bases de dados utilizadas foram encontrados 17 artigos e, desses, selecionados 8, publicados entre os anos de 2019 e 2021. As revisões analisadas concordam que procedimentos à base de *Cannabis* são eficazes para o tratamento dos principais sintomas e nos aspectos secundários do TEA.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined as a neurodevelopmental disorder that manifests in childhood, characterized by impairments in social interaction, communication, and behavior. ASD is often accompanied by various comorbidities such as sleep disorders, attention deficit, hyperactivity, and even epilepsy. Therefore, the importance of appropriate therapeutic treatments targeting the symptoms of the disorder is emphasized. The objective of this research is to analyze studies regarding the effectiveness and adverse effects of Cannabis sativa extract in ASD. The contributions of this research aim to provide information that may support the use of these psychopharmaceuticals in the treatment of the disorder and possibly their pediatric use for medicinal purposes, considering that the sooner therapeutic intervention is initiated, the better the prognosis. This is a systematic review conducted from February to June 2022, utilizing databases such as SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Lilacs, WorldCat, as well as official websites such as ANVISA and the Federal Senate. From the databases used, 17 articles were found, of which 8 were selected, published between 2019 and 2021. The reviewed literature agrees that Cannabis-based interventions are effective in treating the primary symptoms and secondary aspects of ASD.

Palavras-chave:

Canabidiol.
Cannabis.
Transtorno Autístico.
Transtorno do
Espectro Autista.

Keywords:

A Autism
Spectrum Disorder.
Autistic Disorder.
Canabidiol.
Cannabis.

Recebido em:

22/11/2022

Aprovado em:

24/04/2024

Publicado em:

28/06/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA), usualmente conhecido como autismo, é um transtorno do desenvolvimento neurológico e, para o diagnóstico, três domínios devem estar afetados: interação social, comunicação e comportamento. A interação social é afetada pela dificuldade na comunicação verbal e não verbal ou pela falta de interesse em se comunicar. Os déficits em tais domínios podem levar à incapacitação do indivíduo afetado. Entre 12 e 24 meses de idade, os seus sintomas começam a aparecer, afetando a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, observa-se que há aumento da prevalência de casos nos últimos anos e a maioria dos pacientes portadores de autismo têm condições relacionadas ao transtorno que também interferem na sua qualidade de vida e autonomia, como: distúrbios do sono, agressividade, epilepsia, ansiedade e irritabilidade¹. O TEA é considerado um transtorno global e pesquisas estimam que, na população mundial, um a cada oitenta e oito nascidos vivos apresenta TEA. No Brasil, as estimativas são de incidência em dois milhões de pessoas, sendo o sexo masculino o mais acometido².

Os responsáveis por indivíduos com TEA devem ser orientados, logo após o diagnóstico, a respeito do tratamento para diminuição dos sintomas característicos do transtorno. Quando identificado de forma precoce, os responsáveis são orientados em como lidar com as crises e com a falta de habilidades sociais e comunicativas. Além disso, podem ser prescritos medicamentos para tratar os sintomas do TEA, além de fármacos que ajudam no progresso escolar da criança. No entanto, os medicamentos convencionais, em longo prazo, podem provocar efeitos adversos severos. Em compensação, pesquisadores buscam outras opções terapêuticas como o uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa*³.

CANNABIS SATIVA: USO FARMACOLÓGICO

As plantas são utilizadas com fins medicinais desde muito tempo para o tratamento de di-

versas doenças, tendo em vista seu potencial curativo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que cerca de 80% da população dos países em desenvolvimento precisava do uso de plantas medicinais como opção de prevenção, tratamento e cura de doenças e cuidados básicos à saúde⁴.

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha no Brasil, é uma erva originada da Ásia Central e possui forte adaptabilidade no que se refere ao clima, altitude e solo⁵. Segundo historiadores, óleos, extratos e partes da planta foram usados como analgésicos, anti-convulsivos, ansiolítico, remédio para alívio de enxaqueca, asma e espasmos musculares durante séculos por muitos povos, mas nenhum conhecia as propriedades químicas e farmacológicas dos elementos da planta, nem mesmo os mecanismos de ação de nível cerebral. Hoje em dia, partes desses mecanismos são reconhecidas até mesmo pela Academia Americana de Neurologia (AAN), considerando a efetividade e a segurança do uso terapêutico da maconha e seus derivados no tratamento de várias doenças⁶.

O tratamento dos sintomas do TEA, por meio da administração de extratos *Cannabis sativa*, tem sido estudado e pode ser um tratamento revolucionário, visto que tem uma capacidade para melhorar a qualidade de vida do paciente, diminuir a frequência de surtos psicóticos e produzir menos efeitos indesejados. Os dois fitocanabinoides presentes na planta, que estão sendo testados, são o delta-9-tetrahidrocanabidiol (Δ^9 THC) e o Canabidiol (CBD). O Δ^9 THC é o principal componente relacionado aos efeitos psicóticos causados pela planta e o CBD possui efeitos anti-inflamatórios³. Vale ressaltar que o uso do Canabidiol, segundo componente da *Cannabis sativa*, é um ótimo recurso para a melhoria de quadros de irritabilidade, agressividade, ansiedade, fobia emocional etc., proporcionando uma melhoria no convívio social e na qualidade de vida dos pacientes e familiares⁷.

Para prescrição da *Cannabis*, como fármaco para o tratamento, é preciso a autorização clara e consentimento do paciente. Como os analgésicos, a *Cannabis* é administrada em pequenas

doses para verificar a aceitação do organismo e, assim, progressivamente aumentar a dosagem, de modo a garantir efeitos maiores⁸.

A Cannabis é formada por diversos componentes químicos e os quatro mais abundantes são: delta-9-tetrahidrocanabidiol ($\Delta 9$ THC), Canabidiol (CBD), delta-8-tetrahidrocanabidiol ($\Delta 8$ THC) e o Canabinol (CBN)⁹.

O Canabidiol e o delta-9-tetrahidrocanabidiol vêm ganhando espaço no tratamento do TEA. Cada um deles irá agir de uma forma diferente e complementar em relação ao efeito terapêutico desejado. No uso farmacológico, o THC é o composto que terá relação direta com receptores CB1 e CB2: enquanto o CB1 tem efeito de psicoatividade, o CB2 age aprimorando a imunomodulação. O efeito psicoativo do THC aparece através da aplicação de doses proporcionalmente mais altas que do CBD, que age como inibidor alostérico nesses receptores, regulando os efeitos psicóticos¹⁰.

Estudos demonstram que o $\Delta 9$ THC age por meio da comunicação com os receptores endocanabinoides CB1 e CB2. O Canabidiol tem sua funcionalidade referente ao efeito agonista em receptores acoplados a proteína G que não são canabinoides como os receptores serotoninérgicos, portanto, realiza a redução da irritabilidade, agressividade e ansiedade¹¹.

Para o uso medicinal da Cannabis, é essencial conhecer os dois receptores endocanabinoides, o CB1 e o CB2. O receptor CB1 é identificado em áreas do córtex que regulam a função cognitiva, motora e sensorial, portanto, ficam mais concentrados no giro do cíngulo, giro pré-frontal medial, hipocampo, núcleos caudados e putâmen, globo pálido e cerebelo. Já o CB2 está referente com a ação dopaminérgica na área tegumentar ventral¹².

SISTEMA ENDOCANABINOIDE E MECANISMO DE AÇÃO

O sistema endocanabinoide é um sistema biológico composto pelas enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos neuromoduladores, pelos receptores metabotrópicos e pelos endoca-

nabinoides anadamida e 2-aracdonilglicerol (2-ag). A anadamida e o 2-AG são neurotransmissores retrógrados endógenos baseados em lipídios que se ligam a receptores canabinoides e proteínas receptoras de canabinoides, que são expressas em todo Sistema Nervoso Central (SNC) e possuem grande importância na regulação de processos fisiológicos com capacidade de modular as respostas emocionais e a reatividade comportamental¹³.

O sistema endocanabinoide é frequentemente afetado em pacientes portadores do Transtorno do Espectro Autista com comorbidades, como: convulsões, ansiedade, distúrbios do sono e comprometimentos cognitivos. Salienta-se que cerca de 40% das crianças portadores do transtorno apresentam comportamento perturbador e não respondem bem à terapia comportamental padrão e tratamento médico¹⁴.

Os efeitos dos fitocanabinoides no sistema endocanabinoide de pacientes com TEA foram analisados, sendo que o CBD demonstrou que pode alterar propriedades funcionais específicas do cérebro, com foco nas regiões cerebrais que geralmente são danificadas em indivíduos com TEA¹⁵. Sendo assim, o potencial farmacológico dos canabinoides é um assunto de grande relevância quando se discute terapias alternativas para o tratamento de pacientes no TEA.

O mecanismo de ação dos endocanabinoides no terminal pré-sináptico, a anandamida e 2-AG ativam os receptores CB1 acoplados à proteína G, modulando a permeabilidade da membrana neuronal aos íons Ca^{2+} e K^{+} e a atividade da adenilato ciclase (AC), alterando a liberação ou ação dos neurotransmissores ou ambos, e a neurotransmissão lenta e rápida. Quando liberados pela despolarização dos neurônios, os dois compostos, devido a sua lipofilia, podem se comportar como outros derivados do ácido araquidônico (AA), como sinais autócrinos e parácrinos agindo no próprio neurônio de origem ou em neurônios vizinhos ou em astrócitos. No hipocampo, a inibição da AC e, posteriormente, da proteína quinase A (PKA) dependente de AMPc também podem levar a modulação da plasticidade sináptica, por exemplo, através do aumento da fosforilação da tirosina e subsequente ativação

da quinase de adesão focal + (FAK)¹⁶.

O uso do Canabidiol em portadores do TEA vem sendo estudado pelo fato de conter um estado neural basal de hiperexcitabilidade. Por esse motivo, entende-se que os efeitos terapêuticos do medicamento manipulado na proporção 20:1 de CBD:THC têm papel de inibição da degradação metabólica da anandamida, porque o Canabidiol impede a enzima *Fatty Acid AmidHydrolase* (FAAH) responsável por metabolizar esse canabinoide endógeno, levando ao seu acúmulo. Esse efeito irá diminuir os déficits do TEA a hiperexcitabilidade neural, por conta de ter pouca anandamida, estimulando a modulação sináptica¹⁷.

Os principais riscos relacionados o uso precoce recreativo e crônico, em doses descontroladas de Canabidiol, é o declínio cognitivo, esquizofrenia e redução da motivação, consequência da alta porcentagem de THC no fármaco, sendo que quanto maior a quantidade, maior é o risco. Já em uso antecipado e crônico, medicamentoso e em doses controladas, há poucas informações sobre, por ser uma opção terapêutica recente¹⁰.

O uso de canabinoides, de uma forma ainda não esclarecida, pode causar disfunção renal, além de outros efeitos adversos. Essa disfunção acontece devido ao aumento da biodisponibilidade de fármacos que não são metabolizados, sendo expelidos via renal. Temos como exemplo o lítio, fármaco de classe dos estabilizadores de humor bastante utilizado em portadores do autismo por conta da agressividade, mas, quando associado ao canabinoide, possui níveis séricos elevados. Assim, as consequências, se não vistas inicialmente, podem levar a crises epiléticas, perda da consciência e até mesmo óbito¹⁸.

A resistência por parte das organizações médicas tradicionais ainda existe, mas em alguns países já legalizaram o uso da maconha para fins medicinais e até mesmo para uso recreativo. Argentina e Uruguai são alguns exemplos de países na América do Sul, já os Estados Unidos, que comandava as campanhas para as proibições, hoje aceita o uso medicinal em diversos estados e o uso recreativo em pelo menos dois deles¹⁹.

LEGISLAÇÕES NO BRASIL PARA O USO DA CANNABIS SATIVA

Em 2017, foi encaminhado um projeto de Lei do Senado, nº 514, com o objetivo de alterar o art. 28 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, para a descriminalização do cultivo da *Cannabis sativa*, visando seu uso pessoal terapêutico. Caso aconteça a aprovação do projeto citado previamente, muitos pacientes que não possuem condição financeira de arcar com todos os custos do tratamento terão acesso à planta e, consequentemente, à melhoria da qualidade de vida.

Em dezembro de 2018, a ANVISA aprovou o registro de medicamentos específicos Mevatyl (tetrahydrocannabinol (THC), 27 mg/ml + Canabidiol (CBD), 25 mg/ml). Trata-se de canabinoides obtidos a partir da *Cannabis sativa*, na forma farmacêutica solução oral (spray). É o primeiro medicamento registrado à base de *Cannabis*. O novo medicamento, Mevatyl, encontra-se registrado em outros países com nome comercial de Sativex²⁰.

A resolução RDC nº 327/2019, que dispõe para concessão da autorização sanitária para importação e fabricação do medicamento, estabelece requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos industrializados, contendo derivados vegetais ou fitofármacos de *Cannabis sativa*²¹.

No dia 22/04/2020 foi publicada a autorização do primeiro produto a base de *Cannabis* a ser comercializado e produzido no país. Trata-se de um fitofármaco com concentração de THC de até 0,2% disponível em solução oral, contendo 200 mg/ml de canabidiol, devendo ser prescrito por meio de receituário tipo B²².

Por meio da resolução RE nº 1.492, de 06 de maio de 2022, a ANVISA publicou a autorização de mais um produto medicinal à base de *Cannabis*. Trata-se do extrato da *Cannabis sativa* Greencare 160,32 mg/mL. Já a resolução RE nº 1.513, de 11 de maio de 2022, aprovou mais dois produtos: Extrato de *Cannabis sativa* Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL e Extrato de *Cannabis sativa* Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL. Dois desses produtos são os primeiros a serem aprovados pela Agência com teor de tetraidrocanabinol (THC) acima de 0,2%.

Esses dois produtos possuem 96 mg/mL de CBD 0,24% de THC. O embasamento para essa aprovação está na RDC nº 327/2019, que estabelece que os produtos de *Cannabis* poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais. A dispensação de produtos de *Cannabis*, com concentração de THC acima de 0,2%, é feita pelo farmacêutico em farmácias e drogarias, a partir da prescrição médica, acompanhada da apresentação de receita especial do tipo A (de cor amarela). O terceiro produto aprovado contém 47,5 mg/mL de CBD, e não mais que 0,2% de THC. A dispensação do produto deverá ser feita a partir da prescrição médica, por meio de receita especial do tipo B (de cor azul). Os três produtos serão fabricados na Colômbia e comercializados no Brasil sob a forma de solução em gotas para uso oral²³.

No Brasil, atualmente, existem maneiras de adquirir o medicamento a base de Canabidiol, mas o acesso é difícil, caro e com diversos procedimentos burocráticos. Se a *Cannabis sativa* fosse cultivada em território brasileiro, para fins de produção e pesquisa de medicamentos, o tratamento seria bem mais acessível para os pacientes. Leandro Ramires, médico e diretor da Associação Brasileira de Pacientes de *Cannabis* Medicinal (AMA+-ME) afirma que o acesso é difícil, até mesmo para pacientes que possuem condições financeiras. Ele conta que o tratamento mensal com esses produtos importados não sai por menos de R\$ 1 mil e que, se no Brasil fosse fabricado, esse valor cairia para R\$ 40 para o tratamento mensal e ainda poderíamos exportar²⁴.

O procedimento burocrático para a importação é previsto pela ANVISA e consiste no envio de requerimento para esse órgão, solicitando os seguintes documentos: uma prescrição médica que contenha obrigatoriamente o nome do paciente e do medicamento, posologia, quantitativo necessário, tempo de tratamento, data, assinatura e carimbo do médico; laudo médico com o código da enfermidade na Classificação Internacional de Doenças código da patologia, descrição do caso, jus-

tificativa para utilização de medicamento, termo de responsabilidade assinado pelo médico e paciente ou responsável legal e o formulário de solicitação de importação excepcional de medicamentos sujeitos a controle especial preenchido e assinado pelo paciente ou responsável legal²⁵.

Entre os profissionais da saúde, existem diversas opiniões diferentes. Profissionais da saúde que têm filhos concordam mais com a afirmação de que o uso da maconha pode ser objeto de busca para o tratamento de diversas doenças. Profissionais que referiram já ter usado drogas parecem ser mais “liberais” e ter opiniões mais favoráveis. Há, ainda, uma tendência entre médicos mais experientes, frequentemente casados e que seguem uma prática religiosa, a apresentarem uma perspectiva mais conservadora em relação ao uso da planta²⁶.

Portanto, objetivo desta pesquisa é analisar estudos disponíveis sobre o tratamento dos sintomas característicos do TEA, utilizando extratos medicinais da *Cannabis sativa*.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi elaborado a partir de uma revisão sistemática por meio de busca eletrônica em publicações científicas nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Lilacs e WorldCat e em sites oficiais como ANVISA, sendo considerado o período de 2019 a 2021.

Foram utilizados os descritores “Transtorno do Espectro Autista”, “*Cannabis sativa*”, “Autismo”, “Canabidiol”, “Tetrahydrocannabinol” em português e sua correspondência em inglês, especificando o ano da publicação.

Como critérios de inclusão foram observados: a disponibilidade na íntegra de artigos nacionais e internacionais, o período de publicação supracitado, estudos realizados em seres humanos e que apresentavam relação com os sintomas característicos do Transtorno do Espectro Autista. Os critérios de exclusão foram baseados em artigos que não se encontram disponíveis na

íntegra, pesquisas realizadas em animais e artigos anteriores ao período de publicação estabelecido. O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de fevereiro e junho de 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas bases de dados utilizadas, foram encontrados um total de dezessete artigos, sendo nove descartados por conta do período de publicação estabelecido e estudos realizados em animais. Assim, selecionou-se oito artigos, publicados no período de 2019 a 2021, dos quais quatro foram conduzidos em Israel, dois no Canadá, um na Turquia e um no Brasil (**Quadro 1**).

Em todos os estudos incluídos, o uso de

canabinoides mostrou efetividade em pelo menos um dos sintomas do Transtorno do Espectro autista, sendo os principais: comunicação social, comportamento e ansiedade. Dos oito artigos selecionados, seis deles apresentaram efeitos colaterais relevantes, nos quais tinham níveis maiores de THC. Os outros dois artigos que não apresentaram efeitos colaterais relevantes, foram justamente os que tinham o maior grau de pureza de CBD. Diante disso, percebe-se que a substância que está relacionada aos efeitos colaterais é o THC. Deve ser ressaltado que os resultados e efeitos colaterais estão diretamente ligados à relação CBD/THC administrada, entretanto, a relação exata ainda é incerta.

Comparando os estudos clínicos de ^{10, 27, 30-32}, nota-se que os autores utilizaram a mesma

Quadro 1. Artigos sobre o uso de componentes da Cannabis sativa para tratamento de sintomas de pacientes diagnosticados com TEA – 2019-2021

Autor e Ano	Substância usada	Efetividade	Efeitos adversos
ARAN <i>et al.</i> , 2021 ²⁷	Proporção 20:1 de CBD e THC	Houve uma melhora no comportamento disruptivo.	Os efeitos adversos incluíram sonolência e diminuição de apetite.
BILGE; EKICI, 2021 ²⁸	0,7 mg/kg/dia de CBD e THC inferior a 3%	Melhora nos sintomas comportamentais, aumento da linguagem expressiva e melhora da cognição.	Os efeitos adversos incluíram sonolência e diminuição de apetite.
ARAN; RAND, 2020 ¹⁰	CBD e THC na proporção de 20:1	Melhora no distúrbio de comportamento, comunicação e ansiedade.	Diminuição do apetite, fadiga, alteração do sono e irritabilidade.
PONTON <i>et al.</i> , 2020 ²⁹	Extrato a base de canabidiol (1:20 – THC 0,0001% e CBD 0,02%)	Melhora nos sintomas comportamentais e sociais como: ansiedade, distúrbios do sono e peso.	Não foram observados efeitos adversos.
ARAN <i>et al.</i> , 2019 ³⁰	CBD e THC na proporção 20:1 dissolvido em óleo de oliva	Melhora considerável nos sintomas comportamentais.	Distúrbio do sono, irritabilidade e perda de apetite.
BARCHEL <i>et al.</i> , 2018 ³¹	Solução oleosa canabinoide na concentração de 30% com proporção 20:1 de CBD e THC	Melhora na agressividade, hiperatividade e ansiedade.	Os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência e alteração de apetite.
SCHLEIDER <i>et al.</i> , 2019 ³²	Óleo na proporção 20:1 de CBD e THC	Melhora nos sintomas comportamentais, agressividade e agitação.	Inquietação, sonolência, efeito psicoativo, refluxo e falta de apetite.
TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2019 ¹⁷	Extrato de CBD enriquecido 75:1 proporção CBD para THC	Melhoras nos sintomas de TDAH, interação e comunicação social.	Sonolência, irritabilidade, aumento da frequência cardíaca e crises comportamentais.

dosagem de 20:1 das substâncias de CBD e THC. A efetividade mais comum, após o uso de canabinoides, foi a melhora na comunicação, e os dois principais efeitos adversos apresentados foram a sonolência e perda de apetite. Outros autores usaram dosagens diferentes das substâncias^{17, 28, 29}. Em um dos estudos, foi utilizada uma dosagem de 0,7 mg/kg/dia de CBD e THC inferior a 3%, observou-se uma melhora nos sintomas comportamentais, aumento de linguagem expressiva, melhora da cognição e nenhum efeito adverso foi relatado²⁸. Enquanto em outro²⁹, a dosagem de 1:20 de THC e CBD teve efetividade nos sintomas comportamentais e sociais como: ansiedade, distúrbios do sono e nenhum efeito adverso foi observado. Em um terceiro estudo¹⁷, a dosagem utilizada foi de extrato de CBD enriquecido 75:1 na proporção CBD para THC, tendo como efetividade melhora nos sintomas de TDHA, na interação e comunicação social e foi observado sonolência, irritabilidade, aumento de frequências cardíacas e crises comportamentais como efeitos adversos.

Em relação ao uso dos componentes da *Cannabis sativa* é necessário enfatizar sobre a questão ética envolvida. Há um preconceito enraizado a respeito dos seus componentes, contribuindo para que os canabinoides não sejam aprovados em ampla escala como medicamentos. Outro problema é decorrente da falta de liberação, levando muitas pessoas a adquirirem sem supervisão, usando de forma inapropriada e em doses inadequadas, com maior proporção de THC em relação ao CBD¹⁰. Outra consequência é que seu uso para tratamento, mesmo que benéfico, pode ser impedido pelo preconceito dos pais ou responsáveis pela criança³³.

Estima-se que até 70% de portadores de autismo possuem sintomas de ansiedade, epilepsia e distúrbios do sono. Porém, o tratamento para essas condições é realizado com medicações tais como ansiolítico, anti-epiléticos e estabilizantes de humor. Esse fato aumenta a interação medicamentosa entre eles, transformando o efeito terapêutico e a biodisponibilidade¹.

Por esse motivo, ao se estudar o uso dos canabinoides para o tratamento dos sintomas do

Transtorno do Espectro Autista, percebe-se melhoras, principalmente nas condições associadas.

Os oito artigos baseados em testes clínicos descritos na presente revisão apontaram melhora dos sintomas comportamentais de agressividade e ansiedade com uma boa aceitação do uso de *Cannabis sativa* em pacientes com TEA, evidenciando uma eficácia de uma dosagem maior do CBD em relação ao THC. Entende-se que o uso dos canabinoides tinha o intuito de agir nos principais sintomas e se mostraram eficazes nas condições associadas, como: distúrbio do sono, ansiedade e hiperatividade. No entanto, alguns efeitos colaterais se destacaram em cinco estudos, sendo eles: perda de apetite, irritabilidade e distúrbios do sono.

Em contrapartida, como há ainda muitas dúvidas em relação à posologia e prognóstico em longo prazo, espera-se que os médicos que forem preceituar a medicação estejam cientes dos riscos e benefícios, das interações medicamentosas e disponibilizem um bom suporte aos pais e responsáveis do paciente em uso do psicofármaco. A tendência é que, cada vez mais, estudos sejam realizados para investigar as questões ainda não esclarecidas em relação ao fármaco e que usem os estudos já publicados, servindo como um ponto de partida para tal. Mesmo com o andamento de alguns ensaios clínicos, ainda existe a necessidade de mais estudos serem desenvolvidos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol*. 2019;33(9):1141-8.
2. Martins CB, de Lima RC. Transtorno do espectro autista: a influência da parceria família e escola. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*. 2018;6(2):1-18.
3. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. *Cannabis sativa*: Much more beyond Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Res*. 2020;157:104822.
4. Melro JCL, Fonseca SA, Silva Junior JM, Franco SPB, Souza MA, Pimentel YFC, et al. Ethnodirigid

- study of Medicinal plants used by the population assisted by the "Programa de Saude da Familia" (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. *Braz J Biol.* 2020;80(2):410-23.
5. Coutinho M, Araújo L, Gontiès B. Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários. *Psicologia Em Estudo.* 2004;9.
 6. Flores LE. Efeito neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante do canabidiol [Trabalho de Conclusão de Curso]. Cerro Largo: Universidade Federal da Fronteira Sul 2016.
 7. Nunes LdJ, Andrade LGd. Aplicabilidade do canabidiol no tratamento do transtorno do espectro autista. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.* 2021;7(10):853- 73.
 8. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: Analysis of safety and efficacy. *Sci Rep [Internet].* 2019 [cited 2024 Jun 28];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655581/>
 9. Moleiro GdR. *Cannabis sativa*: uso Terapêutico, Legislação e Comercialização [Dissertação de mestrado]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2020.
 10. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J.* 2020;11(1).
 11. Karhson DS, Hardan AY, Parker KJ. Endocannabinoid signaling in social functioning: an RDoC perspective. *Transl Psychiatry.* 2016;6(9):e905.
 12. Burggren AC, Shirazi A, Ginder N, London ED. Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2019;45(6):563-79.
 13. Silva EADJ, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM, Almeida I, Costa FBD, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022;44:e20200149.
 14. Lima MCM, Valença MM, Machado EC, Pereira MEdM, Brant PK. Uso da Cannabis medicinal e autismo. *Jornal Memorial da Medicina.* 2020;2(1):5-14.
 15. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, 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.* 2019;44(8):1398-405.
 16. Chaves GP. Sistema Canabinóide e seu possível papel em processos deneuroproteção e plasticidade: Estudos in vivo e in vitro [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.
 17. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-Enriched *Cannabis sativa* Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front Neurol.* 2019;10:1145.
 18. Singh RK, Dillon B, Tatum DA, Van Poppel KC, Bonthius DJ. Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Lithium. *Child Neurol Open.* 2020;7:2329048X20947896.
 19. Pamplona FA. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? *Revista da Biologia.* 2014;13(1):28-35.
 20. ANVISA ANDVS. Registrado primeiro medicamento à base de *Cannabis sativa* Brasília2022 [cited 2024 27-05]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>.
 21. Brasil MdS. Resolução da diretoria colegiada. - RDC nº 327, 09 de dezembro de 2019 Brasília2019 [updated 2019-12-11; cited 2024 27-05]. 239:[Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>.
 22. ANVISA ANDVS. Anvisa autoriza primeiro produto à base de *Cannabis* Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2024 27-05]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-autoriza-primeiro-produto-a-base-de-cannabis>.
 23. ANVISA ANDVS. Anvisa aprova mais três produtos de *Cannabis* para uso medicinal Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2024 05-27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>.
 24. França DG. Direito à saúde: o uso medicinal do canabidiol [Trabalho de conclusão de curso]. Goiânia: Centro Universitário Alfredo Nasser; 2020.
 25. Santos EJd, Souza FS, Santos LBd, Guimaraes J, Ribeiro DR. Potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma perspectiva de legalização. *Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - SERGIPE.* 2021;7(1):46-57.
 26. Melo PCFd, Cardoso LRD, Malbergier A. Percepção dos profissionais de saúde mental sobre maconha. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 2018;67.
 27. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for au-

- tism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. 2021;12(1):6.
28. Bilge S, Ekici B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *J Cannabis Res*. 2021;3(1):53.
 29. Ponton JA, Smyth K, Soumbasis E, Llanos SA, Lewis M, Meerholz WA, et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):162.
 30. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(3):1284-8.
 31. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2018;9:1521.
 32. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep*. 2019;9(1):200.
 33. Duvall SW, Lindly O, Zuckerman K, Msall ME, Weddle M. Ethical Implications for Providers Regarding Cannabis Use in Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2019;143(2).