

USO DE CANNABIDIOL NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO

USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDER:
A REVIEW

USO DE CANNABIDIOL EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO
AUTISTA: UNA REVISIÓN

Micaelly Rodrigues Ferreira¹
Andresa Heemann Betti²

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por danos no desenvolvimento neurológico, manifestando-se em comportamentos repetitivos e déficits na comunicação e interação social. Seus tratamentos são limitados, muitas vezes recorrendo a medicamentos com eficácia limitada e potenciais efeitos colaterais. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos do canabidiol (CBD) no tratamento de sintomas do TEA. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica a partir de estudos de caso, observacionais sem grupo controle e randomizados duplo cego contra placebo. De maneira geral, os estudos analisados demonstraram resultados promissores, evidenciando uma melhora substancial em diversos sintomas relevantes associados ao TEA, acompanhada de uma baixa incidência de efeitos adversos. Contudo, destaca-se a limitação destes estudos em relação à variação dos métodos adotados para avaliar os resultados, as proporções de CBD e Tetrahydrocannabinol (THC) nos extratos utilizados, tempo de tratamento e tamanho amostral. Portanto, torna-se imprescindível a realização de mais estudos conduzidos de maneira padronizada em relação à duração do tratamento, extratos utilizados e emprego de questionários validados.

1048

Palavras-chave: Canabidiol. Canabinoides. Transtorno do espectro autista. Autismo. Fisiopatologia. Farmacocinética. Farmacodinâmica. Validação e Tratamento.

ABSTRACT: The Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by impairments in neurological development, manifesting in repetitive behaviors and deficits in communication and social interaction. Treatments for ASD are often limited, frequently relying on medications with limited efficacy and potential side effects. The aim of this study was to conduct a literature review on the effects of cannabidiol (CBD) in treating ASD symptoms. To achieve this, was conducted a bibliographic review based on case studies, non-controlled observational studies, and double-blind randomized trials against a placebo. Overall, the analyzed studies demonstrated promising results, showing substantial improvement in various relevant symptoms associated with ASD, followed by a low incidence of adverse effects. However, it is essential to address the limitations of these studies, including variations in assessment methods, CBD-to-THC ratios in the extracts used, treatment duration, and sample size. Therefore, conducting further standardized studies regarding treatment duration, extract formulations, and the use of validated questionnaires is crucial.

Keywords: Cannabidiol. Cannabinoids. Autism spectrum disorder. Autism. Pathophysiology. Pharmacokinetics. Pharmacodynamics. Validation and Treatment.

¹Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Feevale.

²Docente do curso de Farmácia da Universidade Feevale.

RESUMEN: El trastorno del espectro autista (TEA) se caracteriza por daños en el desarrollo neurológico, que se manifiestan en comportamientos repetitivos y déficits en la comunicación y la interacción social. Sus tratamientos se limitan, recurriéndose a menudo a fármacos de eficacia limitada y con potenciales efectos secundarios. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre los efectos del cannabidiol (CBD) en el tratamiento de los síntomas del TEA. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica utilizando estudios de casos, estudios observacionales sin grupo de control y estudios aleatorizados doble ciego controlados con placebo. En general, los estudios analizados arrojaron resultados prometedores, demostrando una mejora sustancial en diversos síntomas relevantes asociados al TEA, acompañada de una baja incidencia de efectos adversos. Sin embargo, estos estudios están limitados por la variación en los métodos utilizados para evaluar los resultados, las proporciones de CBD y THC en los extractos utilizados, el tiempo de tratamiento y el tamaño de la muestra. Por lo tanto, es esencial llevar a cabo más estudios realizados de forma estandarizada con respecto a la duración del tratamiento, los extractos utilizados y el uso de cuestionarios validados.

Palabras Clave: Cannabidiol. Cannabinoides. Trastorno del espectro autista. Autismo. Fisiopatología. Farmacocinética. Farmacodinámica. Validación y Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) está relacionado a uma série de condições envolvendo danos no desenvolvimento neurológico e caracterizado por comportamentos repetitivos, comprometimentos na fala, na comunicação não verbal e nas habilidades sociais. Outras comorbidades podem ser identificadas em pacientes com TEA como, por exemplo, distúrbios gastrointestinais, epilepsia (VIANA ACV, et al., 2020), hiperatividade, autolesão, agressividade, inquietação, ansiedade e transtornos do sono (CUNHA GAR, et al., 2021). O TEA é resultado de causas multifatoriais, envolvendo fatores genéticos, epigenéticos e, por vezes, ambientais. É importante ressaltar que não existe cura para a patologia (JONKMAN KM, et al., 2022).

A prevalência do TEA vem crescendo e, esse aumento é, em grande parte, consequência da extensão dos critérios diagnósticos e do seu desenvolvimento na qualidade e nos tipos de instrumentos. De acordo com os relatórios do *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos, os diagnósticos de crianças de até 8 anos aumentaram de 1 em cada 44 em 2018 para 1 em cada 36 em 2020 (NUNES LJ e ANDRADE LG, 2021; PAIVA JUNIOR F, 2023).

Devido a sua heterogeneidade, o tratamento do TEA é uma tarefa complexa. Atualmente, estão disponíveis somente medicamentos que auxiliam no tratamento de sintomas específicos. Entretanto, esses medicamentos ainda atuam dentro de uma faixa limitada de eficácia para os sintomas do TEA e, frequentemente, causam efeitos colaterais

significativos ou até mesmo agravam os próprios sintomas da patologia (LIMA MCM, et al., 2020).

Esse tratamento deve ser específico para cada indivíduo dentro das suas necessidades e estar em conformidade com o nível de dificuldade da psicopatologia de cada um (NUNES LJ e ANDRADE LG, 2021). No entanto, como não há uma terapia definitiva determinada para o TEA e, em alguns casos, são utilizados medicamentos não aprovados para tal finalidade (*off label*), pode ocorrer uma elevação na ocorrência de efeitos adversos, podendo assim o tratamento trazer mais prejuízos do que benefícios (BARROS NETO SG, et al., 2019). Além disso, a polifarmácia torna esses pacientes vulneráveis às interações medicamentosas e potenciais efeitos adversos (PEREIRA IC, et al., 2021).

Portanto, é de grande importância o estudo e desenvolvimento das intervenções farmacológicas, em busca de melhorias para os sintomas e déficits do TEA, garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente e ao seu ciclo familiar (ASSIS DO, et al., 2021). Por estes motivos, os pesquisadores vêm estudando outras terapias alternativas, como o uso dos canabinoides, principalmente o canabidiol (CBD). Ele é um dos principais componentes da planta *Cannabis sativa* e já existem diversas evidências sobre a sua eficácia no tratamento de diferentes condições sintomáticas do TEA (SILVA JUNIOR EA, et al., 2022).

1050

A importância do canabidiol para essa e outras patologias já é reconhecida em alguns lugares do Brasil, inclusive pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nos estados de São Paulo, Espírito Santo, Paraná e Rio de Janeiro, no ano de 2023, foram sancionadas as leis estaduais 17.618/2023, 11.968/2023, 21.364/2023 e 10.201/2023, respectivamente, que instituem a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol, por vezes em associação com outras substâncias canabinoides, incluindo o Tetrahydrocannabinol (THC), em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e nas unidades privadas conveniadas ao SUS aos pacientes portadores de doenças, síndromes e patologias em que comprovadamente o medicamento atuará diminuindo as consequências clínicas e sociais (BRASIL, 2023a; BRASIL, 2023b; BRASIL, 2023c; BRASIL, 2023d).

Dentro desse contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos do canabidiol no tratamento de sintomas do transtorno do espectro autista (TEA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas buscas de estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, disponíveis nas bases de dados *Scielo*, *PubMed*, Periódicos Capes, *ScienceDirect* e Google acadêmico, utilizando-se as palavras-chave Canabidiol, canabinoides, transtorno do espectro autista, autismo, fisiopatologia, farmacocinética, farmacodinâmica, tratamento e validação, bem como suas combinações. Foram incluídos artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, publicados a partir de 2014, disponíveis na íntegra e de livre acesso, podendo haver exceção no caso de artigos pertinentes.

Na seleção dos estudos, foram excluídos livros e artigos que não estavam alinhados com os critérios de inclusão predefinidos. Essa exclusão abrangeu trabalhos que não se relacionavam ao tema em questão, como os focados em outras condições médicas, além de artigos pagos e aqueles que não estavam disponíveis na íntegra para análise completa. Também foram descartados estudos que não estavam disponíveis nos idiomas inglês, português ou espanhol.

A partir dos critérios de inclusão e exclusão supracitados, foram selecionados um total de 33 artigos para a construção desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

CANNABIS SATIVA E O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Cannabis sativa é o gênero da planta popularmente conhecida no Brasil como maconha, oriunda da Ásia, é uma das espécies mais notórias da família Cannabaceae (ALVES, 2020). Essa planta vem sendo cultivada há mais de cinco mil anos com diversas finalidades, dentre elas para fins recreativos ou medicinais (SALUSTIANO RLC e BORTOLI S, 2022). A *Cannabis sativa* possui centenas de produtos químicos diferentes, com mais de 100 componentes que são conhecidos como canabinoides. Os canabinoides são continuamente divididos em três subgrupos chamados de: fitocannabinoides, endocannabinoides e canabinoides sintéticos. Os fitocannabinoides são os canabinoides naturais da planta, dentre eles encontra-se o canabidiol (CBD), um constituinte não psicotrópico e o segundo mais abundante na planta (PEREIRA IC, et al., 2021).

O uso da *Cannabis sativa* como medicamento iniciou-se na China, onde era prescrito para alívio de dores, tratamento da malária e como anestésico em procedimentos cirúrgicos, sendo relatado na primeira farmacopeia do mundo (ALMEIDA MTC, et al., 2021). No

Brasil, na década de 30, o uso da maconha foi proibido através do Decreto-Lei n.º 891/38, que proibia o plantio, a colheita, a cultura e a exploração da erva. Neste sentido, tanto o consumo quanto a comercialização do canabidiol eram proibidos até o ano de 2014, visto que essa substância se encontrava entre os medicamentos proscritos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ainda em 2014, o Conselho Nacional de Medicina do Estado de São Paulo liberou o uso de CBD para o tratamento de epilepsias refratárias de crianças e adolescentes, através da Resolução n.º 268. Em 2015 o CBD foi reclassificado pela ANVISA e a substância passou de proibida para medicamento de uso controlado através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 3/2015, que incluiu a planta na lista C_I da Portaria n.º 344/98. A partir de 2016 foi autorizada a prescrição de fármacos à base de Canabidiol e THC, e finalmente, em 2017 a ANVISA acrescentou a *Cannabis sativa* na lista de plantas medicinais, por meio da RDC n.º 156, a oficializando como possível componente em novos registros medicinais (NUNES LJ e ANDRADE LG, 2021).

Com relação a sua ação no organismo, o CBD se liga aos receptores CB₁/CB₂, pertencentes ao sistema endocanabinoide (CE). Ele possui ligação de fraca afinidade, e também inibe a recaptção e degradação enzimática da anandamida, aumentando seus níveis, e ainda, não causa efeitos psicomiméticos. O sistema CE é composto pelos endocanabinoides, os quais são derivados do ácido araquidônico, juntamente com enzimas metabólicas associadas. Este sistema desempenha o papel de uma rede neuromoduladora, influenciando a regulação de respostas emocionais, comportamentais e interações sociais (LIMA MCM, et al., 2020).

Além disso, o sistema CE é responsável pela regulação do apetite, humor, sono, sistema imunológico, dor, inflamação, metabolismo, digestão, memória e proteção do desenvolvimento dos neurônios. São encontrados no corpo humano uma série de receptores endocanabinoides que atuam como mensageiros naturais do corpo (OLIVEIRA ADC e POTTKER CA, 2019). A anandamida (AEA) e o 2-glicerol araquidonoil (2-AG), são os endocanabinoides mais estudados, ambos produzidos na membrana celular pós-sináptica, de acordo com a necessidade. Eles interagem com dois receptores acoplados à proteína G, o receptor canabinoide do tipo 1 (CB₁R) e o tipo 2 (CB₂R) (LIMA MCM, et al., 2020; ALMEIDA MTC, et al., 2021). Os receptores canabinoides fazem parte de uma grande família de receptores de membrana ligados às proteínas G (Proteínas Acopladas a Receptores de Membrana-GPCR) e quando esses receptores são ativados, ocorre a inibição

da adenilato-ciclase, resultando no fechamento dos canais de cálcio, na abertura dos canais de potássio e na ativação de proteínas quinases (SILVA JUNIOR EA, 2020).

O receptor CB₁ está presente tanto no cérebro quanto em tecidos periféricos, como intestino, fígado, tecido adiposo e células imunes. Já o receptor CB₂ está distribuído em células do baço, amígdalas, sistema imunológico, células gliais e neuronais. Estudos indicaram uma associação entre o TEA e níveis mais baixos de anandamida (AEA) no plasma em comparação com grupos controle. Além disso, estudos sugerem uma expressão significativamente maior do CB₂ em células mononucleadas periféricas do sangue de crianças com TEA em comparação com indivíduos sem o transtorno (ALMEIDA MTC, et al., 2021).

As principais funções dos receptores CB₁, quando influenciados pela *Cannabis sativa* são: diminuição dos sinais de dor, controle dos movimentos gástricos, dos batimentos cardíacos, da pressão sanguínea e da resposta ao estresse, coordenação de movimentos, sensações de prazer e recompensa, controla o equilíbrio hormonal, equilíbrio energético e adaptação a diversas formas de estresse e o armazenamento de memórias de curto prazo e dos processos iniciais da aprendizagem. Já os receptores CB₂ agem nos danos teciduais, inflamações e dores. Os endocanabinoides funcionam como mensageiros retrógrados, eles são acionados quando necessário, atuando para restaurar ou modular a função de diferentes neurotransmissores no sistema nervoso (NUNES LJ e ANDRADE LG, 2021).

O receptor CB₁ quando estimulado é responsável pela psicoatividade da *Cannabis sativa*, enquanto o receptor CB₂ ao ser estimulado atenua a inflamação, causa a diminuição dos danos no tecido e regeneração acelerada em vários estados de doença (LIMA MCM, et al., 2020).

FARMACOCINÉTICA E A FARMACODINÂMICA DO CANABIDIOL NO SISTEMA NERVOSO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DO TEA

Farmacocinética

O CBD sofre um significativo efeito de primeira passagem, levando à formação de vários metabólitos, como o ácido 7-hidroxi-CBD e CBD-7-óico. A sua biodisponibilidade oral encontrada em humanos é de cerca de 6%, e quando utilizados juntamente com alimentos e formulações lipídicas ele possui melhor absorção. A sua meia-vida depende da dose e da via de administração, sendo geralmente de 18 e 33 horas após a administração

intravenosa, 27 a 35 horas após fumar e 2 a 5 dias após administração oral (ZHORNITSKY S e POTVIN S, 2012; MILLAR S, et al., 2018).

As concentrações plasmáticas máximas e áreas sob a curva (AUC) são dependentes da dose e apresentam significativo acúmulo, a C_{max} é aumentada e alcançada mais rapidamente quando a administração oral é realizada em estado alimentado. Como o CBD é uma molécula altamente lipofílica, ele pode dissolver-se melhor no teor de gordura dos alimentos, o que aumenta a sua solubilidade e absorção e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade. Sendo assim, pode ser aconselhável administrar CBD por via oral em um estado alimentado para permitir uma absorção ideal (MILLAR S, et al., 2018).

Os canabinoides distribuem-se rapidamente em órgãos bem vascularizados como, por exemplo, o pulmão, coração, cérebro e fígado; e em seguida equilibram-se nos tecidos menos vascularizados. A distribuição pode sofrer influência tanto do tamanho e composição corporal quanto de estados de doença que afetam a permeabilidade das barreiras no processamento sangue-tecido. Quando realizado o uso crônico, os canabinoides podem se acumular no tecido adiposo, podendo ocorrer liberação subsequente e redistribuição, fazendo com que a atividade dos canabinoides persistam por várias semanas após o início da administração (LUCAS CJ, et al., 2018).

1054

Ainda de acordo com Lucas CJ, et al. (2018), a metabolização do CBD ocorre principalmente no fígado, pelas principais enzimas envolvidas CYP_{2C19} e CYP_{3A4}, e também CYP_{1A1}, CYP_{1A2}, CYP_{2C9} e CYP_{2D6}. Após ser hidroxilado para formar o 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD), ocorre um novo metabolismo hepático, seguido pela excreção dos metabólitos resultantes, principalmente nas fezes e, em menor proporção, na urina. Seu tempo de eliminação quando utilizado por via oral é longo, podendo variar de 2 a 5 dias.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica do canabidiol (CBD) envolve uma interação complexa com o sistema endocanabinoide. O CBD atua principalmente sobre os receptores CB₁ e CB₂, distribuídos por todo o sistema nervoso central e periférico, bem como em células do sistema imunológico. Ao contrário do tetraidrocannabinol (THC), o CBD não possui propriedades psicoativas significativas e apresenta baixa afinidade pelo CB₁, atuando como agonista inverso no receptor CB₂ (LIMA BV e NEVES AC, 2022).

O CBD é uma molécula complexa, com multi-alvos, o que significa que pode desempenhar diversas funções farmacêuticas ao interagir com uma ampla variedade de alvos moleculares. Ele atua como agonista, agonista inverso ou antagonista em receptores diferentes, e ainda pode funcionar como modulador alostérico negativo (NAM) ou positivo (PAM). Além disso, o CBD influencia várias enzimas, tanto neuro enzimas quanto hepáticas (CASTILLO-ARELLANO JC, et al., 2023).

A estrutura exata do CBD foi determinada em 1963, possibilitando que fossem descobertos os seus potenciais efeitos terapêuticos. O CBD influencia o estado de equilíbrio ou regulação do sistema endocanabinoide e de outros sistemas de receptores devido às suas atividades farmacológicas a seguir:

1. Atua como um modulador alostérico negativo dos receptores CB, reduzindo a eficácia dos seus agonistas como, por exemplo, a anandamida;
2. Age como antagonista/agonista inverso nos receptores CB₂ e GPR18;
3. modula indiretamente a atividade dos receptores canabinoides através de vários mecanismos, incluindo a inibição da Hidrolase amida de ácido graxo (FAAH). Ao inibir a FAAH, o CBD impede a quebra rápida da anandamida. Isso significa que a anandamida permanece ativa por mais tempo, exercendo seus efeitos nos receptores canabinoides por um período prolongado;
4. Atua em receptores serotoninérgicos como um agonista do subtipo 5HT_{1A} e 5HT_{2A}, e como um antagonista não competitivo do subtipo 5HT_{3A};
5. Pode ativar receptores A_{1A} de adenosina, receptores gabaérgicos (GABAA), receptores nucleares PPAR γ e canais iônicos de glicina;
6. Exibe atividade semelhante a um antagonista em relação aos receptores sigma opioides (σ IR), o que pode interferir na forma como esses receptores interagem com a subunidade NR1 dos receptores NMDA;
7. Pode atuar como um inibidor não seletivo de canais de sódio dependentes de voltagem (SULCOVA A, 2019).

INTRODUÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS, COMO O CANABIDIOL, NO TRATAMENTO DE SINTOMAS E COMPORTAMENTO DO TEA E ANÁLISE DOS POTENCIAIS EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO DO CANABIDIOL EM PACIENTES PORTADORES DO TEA

A tabela a seguir (Tabela 1) apresenta uma compilação dos questionários mencionados em diversos estudos avaliados, juntamente com suas respectivas pontuações e interpretações dos resultados. Essa análise detalhada proporciona uma visão abrangente das ferramentas utilizadas nos diferentes estudos revisados, facilitando a compreensão e comparação.

Tabela 1 – Instrumentos utilizados para a avaliação dos resultados do tratamento do TEA utilizando extrato de Canabidiol nos diferentes trabalhos analisados, bem como sua pontuação e interpretação dos resultados

Referência/Nome do instrumento	Abreviação	Pontos avaliados	Pontuação e Interpretação
Schopler et al., 1988 apud SILVA JUNIOR EA, 2020. Childhood Autism Rating Scale	CARS	Pontos avaliados: Possui 15 itens que rastreiam 14 domínios do comportamento normalmente alterados no TEA: 1) interação; 2) imitação; 3) resposta emocional; 4) uso do corpo; 5) uso de objetos; 6) adaptação à mudança; 7) reação a estímulos visuais e 8) auditivos; 9) a resposta e uso da gustação, olfato e tato; 10) medo ou nervosismo; 11) comunicação verbal; 12) comunicação não verbal; 13) nível de atividade; 14) nível e a coerência da resposta intelectual.	Pontuação: 1 a 4 Dentro dos limites da normalidade: 1 Sintomas autistas graves: 4
Rimland & Edelson, 1999 apud SILVA JUNIOR EA, 2020. Autism Treatment Evaluation Checklist	ATEC	Pontos avaliados: contém 77 questões classificadas em 4 subescalas: fala, linguagem, comunicação, sociabilidade, sensibilidade sensorial, cognitiva e física, saúde, comportamento.	Pontuação: não é descrito Usado por pais e pesquisadores, bem como escolas, clínicas médicas e comportamentais e companhias de seguros para avaliar a eficácia dos tratamentos, bem como monitorar a progressão do indivíduo ao longo do tempo.
SILVA JUNIOR EA, 2020. Entrevista semiestruturada		Pontos avaliados: a evolução dos sintomas cognitivos e comportamentais da criança	1056 Pontuação: Não é descrito. Realizado através da percepção dos pais/cuidadores e olhar do pesquisador, antes de iniciar o tratamento e após 12 semanas.
PONTON JA, et al., 2020.	VAS	Pontos avaliados: loquacidade, concentração	Pontuação: 0 a 10 Menos grave: 0

Referência/Nome do instrumento	Abreviação	Pontos avaliados	Pontuação e Interpretação
Visual analog scal			Mais grave: 10
PONTON JA, et al., 2020. Autism Spectrum Quotient	AQ	Ferramenta utilizada para caracterizar a funcionalidade geral de pacientes com TEA; Pontos avaliados: habilidades sociais, mudança de atenção, atenção aos detalhes, comunicação, imaginação	Pontuação: 0-10 Menos grave: 0 Mais grave: 10
ARAN A, et al., 2021. Adaptive Behavior Scales	VABS Vineland	Pontos avaliados: comunicação, socialização e habilidades de vida diária.	Pontuação: Não é descrito Entrevista com cuidadores
ARAN A, et al., 2021. Home Situations Questionnaire-ASD	HSQ-ASD	Pontos avaliados: Medida de 24 itens avaliada pelos pais sobre comportamento não conforme em crianças com TEA.	Pontuação: 0-9 Menos grave: 0 Mais grave: 9
ARAN A, et al., 2021. CGI-Improvement	CGI-I	Pontos avaliados: melhora nos comportamentos perturbadores desde a linha de base, incorporando instruções de ancoragem relacionadas às dificuldades comportamentais:	Pontuação: 1, 4 e 7 1: melhorou muito 4: inalterado 7: piorou muito
ARAN A, et al., 2021. Escala de Responsividade Social – 2ª edição	SRS-2	Pontos avaliados: Questionário de 65 itens para cuidadores quantifica a gravidade dos sintomas do autismo.	Pontuação: 0-195 Menos grave: 0 Mais grave: 195
ARAN A, et al., 2021. Índice de Estresse Parental do Autismo	APSI	Pontos avaliados: medida de 13 itens que avaliam o estresse parental em três categorias: deficiência social básica, comportamento difícil de gerenciar e problemas físicos.	Pontuação: Não é descrito Avaliação realizada pelos pais
			<u>1057</u>
ARAN A, et al., 2021. Adverse Events Profile	LAEP	Pontos avaliados: efeitos adversos	Pontuação: Não é descrito Não é descrito
Formulário		Pontos avaliados: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade	Pontuação: 0-100

Referência/Nome do instrumento	Abreviação	Pontos avaliados	Pontuação e Interpretação
padronizado por FLEURY- TEIXEIRA P, et al., 2019.		(TDAH); Transtornos Comportamentais (TB); Déficits Motores (DM); Déficits de Autonomia (AD); Déficits de Comunicação e Interação Social (CSID); Déficits Cognitivos (DC); Distúrbios do Sono (SD); Convulsões (SZ).	Avaliação realizada por meio de questionamentos. Menor nível de desempenho ou nível máximo de déficit e comprometimento associado ao sintoma (mais grave): o Desempenho máximo ou ausência completa de déficit e comprometimento associado a esse sintoma (menos grave): 100
ERRIDGE S, et al., 2022. Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada	GAD-7	Pontos avaliados: escala validada para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade generalizada	Pontuação: 5-10-15 Ansiedade leve: 5 Ansiedade moderada: 10 Ansiedade grave: 15
ERRIDGE S, et al., 2022. Escala de Qualidade do Sono	SQS	Pontos avaliados: qualidade do sono	Pontuação: 0-10 Qualidade de sono “péssima”: 0 Qualidade do sono “excelente”: 10
ERRIDGE S, et al., 2022 Índice EQ-5D	EQ-5D-5L	Pontos avaliados: medida de qualidade de vida relacionada à saúde	Pontuação: 0-1 Estado de saúde ideal: 1
ERRIDGE S, et al., 2022 Impressão Global de Mudança do Paciente	PGIC	Pontos avaliados: os participantes autoavaliam a mudança nas limitações de atividade, sintomas, emoções e qualidade de vida geral desde o início do tratamento.	Pontuação: 1-7 Nenhuma mudança: 1 Melhoria considerável: 7

Referência/Nome do instrumento	Abreviação	Pontos avaliados	Pontuação e Interpretação
SCHNAPP A, et al., 2022. Children's Sleep Habits Questionnaire	CSHQ	Pontos avaliados: comportamento do sono;	Pontuação: 33- 99 Composto por 33 questões pontuadas e itens adicionais. Cada questão pontuada é classificada em uma escala de 3 pontos, como ocorrendo: Geralmente: (ou seja, 5 a 7 vezes na semana anterior); Às vezes: (ou seja, 2 a 4 vezes na semana anterior); Raramente: (ou seja, nunca ou uma vez na semana passada). Pontuação mais alta reflete distúrbios do sono mais significativos. Uma pontuação total de 41 ou mais indica um distúrbio do sono pediátrico, pois esse ponto de corte demonstrou identificar com precisão 80% das crianças com distúrbio do sono diagnosticado. O questionário foi preenchido no início e no final de cada período de tratamento.
SCHLEIDER LB, - et al., 2018. Abordagem de avaliação global		Pontos avaliados: Análise de eficácia; avaliação geral	Avaliação global onde foi perguntado aos pais dos pacientes: “Como você avaliaria o efeito geral da <i>cannabis sp.</i> na condição do seu filho?” As opções eram: Melhoria significativa; Melhoria moderada; Melhoria ligeira; Nenhuma alteração; Deterioração ligeira; Deterioração moderada; Deterioração significativa.
SCHLEIDER LB, - et al., 2018. Escala Likert		Pontos avaliados: Qualidade de vida	1) Muito fraco; Fraco; Nem fraco nem bom; Bom; Muito bom.

Fonte: Elaborado pela autora.

As tabelas 2, 3 e 4 fornecem uma síntese dos estudos clínicos sobre a utilização do canabidiol (CBD) e seus efeitos terapêuticos, bem como os efeitos adversos e os resultados observados no tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Esta compilação oferece uma análise dos diversos ensaios clínicos conduzidos, destacando seus resultados, metodologias e conclusões relevantes.

Tabela 2 – Estudos de Caso sobre o Uso de Canabidiol no Tratamento do Transtorno do Espectro Autista entre os anos de 2020 e 2022

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
MA L, et al., 2022.	Estudo de caso Toronto-Canadá	Paciente do sexo masculino com 9 anos de idade com 39 kg, portador de TEA não-verbal, diabetes mellitus tipo I e asma leve.	Aos 7 anos iniciou o tratamento com óleo de alto espectro de CBD e baixo THC. O óleo transportador é um extrato de coco de triglicérideo de cadeia média. Cada mL contém 20 mg de CBD e menos de 1mg de THC. A dose inicial foi de 0,1 ml 2x/dia com as refeições e foi aumentada a cada 3 ou 4 dias até atingir uma resposta terapêutica ou 0,5 ml 2x/dia. E, posteriormente, foi aumentada para 0,5 ml 3x/dia para corresponder ao crescimento físico.	Redução dos comportamentos autolesivos, agressividade e comportamentos inadequados; começou a seguir instruções simples; melhora do tempo e qualidade do sono; melhora do desempenho acadêmico; melhora na alimentação e intervalos entre elas; redução da ansiedade, melhora do humor e concentração;	Não foram relatados efeitos adversos	O paciente respondeu positivamente à introdução do tratamento com óleo de CBD, apresentando redução dos comportamentos negativos, melhora do sono e da comunicação.

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
RÍOS MXP, et al., 2021.	Estudo de caso Quito	Paciente do sexo masculino, hispânico com 2 anos e 6 meses	15% de canabidiol (1500 mg/10 ml) com 0,02% de THC. Foi iniciada uma dose de 0,4 mg/kg/dia de CBD por administração sublingual, dividida em 2 doses. Alteração de dose para 0,9 mg/kg/dia. Após 9 meses ajuste da dose de CBD para 1,15 mg/kg/dia	Relato dos pais: diminuição nos episódios críticos (desconexão do ambiente associada a movimentos nas pálpebras com interrupção da atividade e tremores esporádicos durante o sono), além de melhorias no comportamento, interação com os outros, maior contato visual e intenção comunicativa, e resposta a comandos verbais simples. Após 9 meses de tratamento manteve-se as melhorias anteriores e obteve progresso na aprendizagem, boa integração ao ambiente escolar e melhora no relacionamento. Começou a se alimentar sozinho e mantém um ritmo de sono contínuo durante toda a noite.	Não foram observados efeitos adversos.	Com o uso de CBD o paciente apresentou melhoras significativas.
PONTON JA, et al., 2020.	Estudo de caso: Reino Unido Columbia (BC).	Paciente 15 anos de idade, sexo masculino com sobrepeso, diagnóstico de TEA e epilepsia.	Óleo CBD: CBD 1:20 – 0,001% THC e 0,02% CBD, da CanniMed, em azeite de oliva. Administração de 0,1 mL 2x/dia (2 mg de CBD e 0,1 mg de THC); Após 3 meses, aumentou-se a dose para 0,2 mL 2x/dia (4	Métodos utilizados: Visual analog scal (VAS) e Autism Spectrum Quotient (AQ). Nos 3 primeiros meses de tratamento com a dose inicial: 61 melhoras leves nos sintomas de ansiedade. Após quase 9 meses com dose aumentada observou-se melhora de: 7 pontos na ansiedade e	Não foram relatados efeitos colaterais;	Esse estudo de caso observou que o CBD em baixas doses pode beneficiar os principais sintomas comportamentais e sociais relacionados ao TEA, bem como ansiedade, distúrbios do sono e peso.

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
			mg de CBD e 0,2 mg de THC)	irritabilidade geral e social, 6 pontos na irritabilidade, 4 pontos na loquacidade e 2 pontos no foco. Sono: dormia de 5 a 6 horas antes do tratamento e passou a dormir 7 horas. Melhora na sociabilidade e início de diálogos; ficou mais motivado, enérgico, perdeu 6,4 kg (IMC 21,33 kg/m ²) após iniciar o tratamento com CBD (antes de iniciar o tratamento com CBD ele teve ganho de peso causado pelo uso de ácido valpróico). Além disso, ele iniciou seu primeiro emprego de meio período ajudando clientes e interagindo com eles.		

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 3 – Estudos observacionais sobre o Uso de Canabidiol no Tratamento do Transtorno do Espectro Autista entre os anos de 2018 e 2022

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
SCHLEIDER LB, et al., 2018.	Israel Estudo sem grupo controle	188 crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos (masculino e feminino) 6 meses	Óleo de <i>cannabis sp.</i> com CBD (30%) e $\Delta 9$ -THC (1,5%). Dose inicial: 1 gota sublingual 3x/dia com 1 gota de óleo (0,05 ml) contendo 15 mg de CBD e 0,75 mg de $\Delta 9$ -THC. Pacientes que relataram alta sensibilidade aos medicamentos utilizados anteriormente, tiveram o tratamento iniciado com óleo contendo 1:20 15% CBD e 0,75% THC. A dose foi aumentada gradualmente para cada paciente, dependendo do efeito do óleo nos sintomas alvo, de acordo com o plano de tratamento	Métodos utilizados: Para análise eficácia: Abordagem de Avaliação global; Qualidade de vida: Escala Likert. Boa qualidade de vida: aumento de 35,5% nos relatos no sexto mês comparado ao início do tratamento; Humor positivo: aumento de 21,5% após 6 meses; Sono: aumento de 21,4% dos pacientes com melhora no sono e 14% com melhora na concentração; Convulsões: dos 13 pacientes em tratamento ativo aos 6 meses, 11 (85%) relataram desaparecimento dos sintomas e 2 (15%) relataram melhora; Crises de ansiedade: melhora em 72 (38%) pacientes Raiva: melhora em 66 pacientes (35%). Após 6 meses, 38 (20%) pacientes permaneceram com o mesmo consumo de medicamentos de outras classes e 23 (12%) relataram diminuição, principalmente de	No primeiro mês: sonolência (1,6%), gosto e cheiro ruins do óleo (1,6%), inquietação (0,8%), refluxo (0,8%) e falta de apetite (0,8%). Após 6 meses: inquietação (6,6%), sonolência (3,2%), efeito psicoativo (3,2%), aumento do apetite (3,2%), problemas de digestão (3,2%), ressecamento da boca (2,2%) e falta de apetite (2,2%).	O estudo mostrou melhora dos sintomas comportamentais. Sugere-se que o tratamento é seguro e os efeitos colaterais relatados pelos pacientes e pais foram moderados e relativamente fáceis de lidar.

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos e a tolerabilidade de cada paciente.	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
FLEURY-TEIXEIRA P, et al., 2019.	Estudo observacional (análise dos efeitos do uso do extrato da <i>cannabis sativa</i>), sem grupo controle	18 pacientes entre 6 e 17 anos (5 mulheres e 13 homens); Duração do tratamento: 6 a 9 meses.	Extrato de <i>cannabis sativa</i> contendo uma proporção CBD/THC de 75/1 fabricado pela CBDRx (Colorado, EUA). Foi administrado por via oral em cápsulas contendo 25 ou 50 mg de CBD e ~0,34 ou 0,68 mg de THC, respectivamente (de acordo com dados fornecidos pelo fabricante). Dose inicial média de CBD foi de ~2,90 mg/kg/dia, variando de acordo com a gravidade individual do caso no início do	Métodos utilizados: Formulário padronizado pelos próprios autores. 93% dos pacientes apresentaram melhora igual ou superior a 30% em pelo menos uma categoria de sintomas (TDAH, Transtornos comportamentais, déficits motores, de autonomia, de comunicação e interação social, cognitivos, distúrbios do sono e convulsões). 47% dos pacientes tiveram melhora igual ou superior a 30% em quatro ou mais categorias de sintomas; 13% apresentaram melhora igual ou superior a 30% em duas categorias de sintomas e 33% apresentaram melhora igual ou superior a 30% em uma categoria de sintoma.	Sonolência, irritabilidade moderada, diarreia, aumento do apetite, insônia, hiperemia conjuntival, piora nos aspectos psicocomportamentais e aumento da temperatura corporal e frequência cardíaca. Os pacientes que apresentaram efeitos colaterais relevantes estavam todos recebendo outros medicamentos (Paciente 1: Clomipramina + Periciazina; Paciente 2: Risperidona + Prometazina	Os resultados do tratamento foram avaliados por meio de questionários mensais (formulário padronizado) e avaliação clínica. Ao final do estudo observacional foi possível verificar que existem uma gama de benefícios terapêuticos do extrato de <i>Cannabis sativa</i> (CE) enriquecido com CBD para vários sintomas distintos do TEA, tanto em pacientes epiléticos como os não epiléticos. Conclui-se que muitos sintomas do autismo estão associados à hiperexcitabilidade e indicam que o CE enriquecido com CBD produz efeitos positivos

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
			tratamento (mínimo: 2,30 mg/kg/dia e máximo: 3,60 mg/kg/dia). O ajuste da dose foi feito de forma intensiva durante os primeiros 30 dias e de forma mais esparsa nos 150 dias seguintes. A dose média de CBD administrada desde então até o final do estudo foi de 4,55 mg/kg/dia, com mínimo de 3,75 e máximo de 6,45 mg/kg/dia. Esquema de administração: 2x/dia, uma pela manhã e outra à noite.	Os resultados mais robustos foram encontrados para TDAH, distúrbios do sono e convulsões, com mais de 80% dos pacientes apresentando melhorias iguais ou superiores a 30%. Os resultados foram particularmente impressionantes no controle das crises nos cinco pacientes epiléticos, com redução das crises de 50% em três casos e de 100% nos outros dois casos.	Valproato de Sódio; Paciente 3; Risperidona + Prometazina), incluindo pelo menos um antipsicótico, e em dois casos houve uma cessação abrupta do antipsicótico.	em múltiplos sintomas autistas, sem causar os efeitos colaterais típicos encontrados em pacientes que fazem uso de outras medicações. O tratamento com CE possibilitou a redução da dosagem ou a suspensão de outras medicações neuropsiquiátricas em oito dos 10 pacientes, reduzindo a polifarmácia utilizada por esses pacientes.
ERRIDGE S. et al., 2022	Reino Unido e Ilhas do Canal. Estudo sem grupo controle, observacional relatado de acordo com a declaração STROBE	74 pacientes adultos (53 participantes do sexo masculino), com 32,7±11,6 anos.	36 (48,6%) participantes receberam prescrição apenas de medicamentos à base de <i>cannabis</i> sp.	Métodos utilizados: GAD-7, SQS, EQ-5D-5L e PGIC. Houve melhoras significativas na saúde geral, qualidade de vida e sono, avaliadas pelo EQ-5D-5L e SQS, respectivamente, em 1, 3 e 6	Eventos adversos foram experimentados por 18,9% da coorte. Eles foram comumente leves (n=58; 78,4%) ou moderados (n=8;	Esse estudo demonstra uma melhora associada na qualidade de vida geral relacionada à saúde, no sono e na ansiedade em pacientes com TEA após o início da

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
	(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).	Duração do estudo: 6 meses.	(CBMPs) de flores secas, 16 (21,6%) participantes receberam prescrição de preparações orais/sublinguais e 22 (29,7%) receberam prescrição de ambos CBMPs. A dose média prescrita de CBD por dia na data da extração foi de 10,0 mg, enquanto a dose média de Δ^9 -THC foi de 112,5 mg por dia.	meses ($p < 0,010$). Houve redução da gravidade da ansiedade, medida pela escala GAD-7, em 1 e 3 meses ($p < 0,001$). Contudo, não houve alteração aos 6 meses ($p = 0,102$). O valor mediano de PGIC foi de 6,0 em 1, 3 e 6 meses.	109,5%), em vez de graves ($n = 41$; 55,4%). Não houve eventos adversos com risco de vida ou incapacitantes neste grupo. Exemplos: Dor abdominal, Agitação, Amnésia, Anorexia, Ansiedade, Ataxia, Visão embaçada, Distúrbio cognitivo, Comprometimento de concentração, Confusão, Constipação, Delírio, Depressão, Diarreia, entre outros.	terapia com CBMPs. Houve também uma redução de 33,3% e 25,0% na prescrição concomitante de benzodiazepínicos e neurolépticos, respectivamente, nesta coorte. Os CBMPs foram bem tolerados pela maioria (81,1%) dos pacientes.

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 4: Estudos randomizados duplo cego contra placebo sobre o Uso de Canabidiol no Tratamento do Transtorno do Espectro Autista entre os anos de 2020 e 2022

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
SCHNAPP A, et al., 2022.	Shaare Zedek Medical Center, Jerusalém, Israel. Ensaio randomizado duplo cego contra placebo.	150 crianças e adolescentes entre 5 e 21 anos de idade, com diagnóstico de TEA. 50 participantes foram designados aleatoriamente para cada um dos 3 tratamentos no Período 1; 44 participantes por grupo completaram o estudo. Tratamento durante 12 semanas.	1- BOL-DP-O-01-W (BOL Pharma, Revadim Israel), um extrato de cannabis de planta inteira (espectro completo), contendo CBD e THC na proporção de 20:1; 2- BOL-DP-O-01 (BOL Pharma, Revadim, Israel), CBD purificado e THC na mesma proporção; e 3- placebo (BOL Pharma, Revadim, Israel). Dose inicial 1 mg/kg/dia de CBD (e 0,05 mg/kg/d de THC) ou um placebo equivalente. Foi aumentada em 1 mg/kg/d de CBD (e 0,05 mg/kg/d de THC) em dias alternados, até 10 mg/kg de peso corporal por dia de CBD (e 0,5 mg/kg/d	Método utilizado: CSHQ. Não houve diferenças significativas nas pontuações totais do CSHQ entre os participantes que receberam canabinóides (seja CBD, THC, extrato de planta inteira) e aqueles que receberam placebo. Acredita-se que as melhorias nos distúrbios do sono estão associadas a melhorias nos sintomas centrais do autismo e nos comportamentos perturbadores associados (não avaliados neste estudos)	Não ocorreram efeitos adversos graves relacionados ao tratamento. Na maioria dos pacientes (em todos os 3 grupos) os efeitos adversos apresentados foram de intensidade leve, como sonolência (28% no extrato de planta inteira, 23% em canabinóides puros e 8% com placebo), diminuição do apetite (25% no extrato de planta inteira, 21% em canabinóides puros e 15% com placebo), perda de peso (12% no extrato de planta inteira, 13% em canabinóides puros e 10,4% com placebo), cansaço (26% no extrato de planta inteira, 36% em canabinóides puros e 20% com placebo), euforia (21% no extrato	Com esse estudo concluiu-se que o extrato de planta inteira e uma preparação de canabinoide puro, contendo CBD e THC numa proporção de 20:1, não melhoraram os parâmetros do sono.

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
PRETZSC H CM, et al., 2018.	Londres, Reino Unido. Ensaio randomizado duplo cego contra placebo	34 indivíduos (controle n = 17, TEA n = 17) Todos os participantes tinham um QI superior a 70. 2 anos.	de THC), para crianças pesando 20-40 kg ou 7,5 mg/kg/d CBD (e 0,375 mg/kg/d THC) para peso >40 kg (máximo 420 mg CBD e 21 mg THC por dia), dividido em 3 doses diárias. Tratamentos foram administrados por via oral (sublingual sempre que possível). Uma dose oral única de 600 mg de CBD ou placebo.	O CBD teve efeitos sobre os neurotransmissores glutamato e GABA no cérebro de adultos com e sem TEA; aumentou os níveis de glutamato em certas regiões do cérebro e reduziu em outras; Tanto nas regiões pré-frontais como subcorticais, o CBD aumentou o GABA+ nos controles, mas diminuiu o GABA+ no TEA.	de planta inteira, 20% em canabinóides puros e 13% com placebo) e ansiedade (21% no extrato de planta inteira, 29% em canabinóides puros e 14% com placebo). Não foram relatados efeitos adversos	O CBD pode modificar os níveis de glutamato e GABA, metabólitos que contribuem para a regulação da neurotransmissão excitatória e inibitória tanto no cérebro típico quanto no autista. No entanto, o estudo também demonstrou que o cérebro atípico (autista) reage de maneira diferente ao efeito do CBD sobre o GABA. Essas alterações nos neurotransmissores podem ter implicações para a função cerebral e comportamento, sugerindo que o sistema GABA pode ser um alvo de tratamento potencial para o autismo.

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
ARAN A, et al., 2021.	Jerusalém, Israel Ensaio randomizado duplo cego contra placebo.	150 crianças e adolescentes (11.8±4.1 anos, 80% meninos). Janeiro de 2017 a abril de 2018 Durante 12 semanas os tratamentos foram: (1) placebo oral, (2) extrato de cannabis de planta inteira contendo CBD e THC (20:1) e (3) CBD puro e THC puro na mesma proporção e concentração.	Plantas de <i>cannabis sp.</i> (cepa Topaz; BOL Pharma, Israel) foram submetidas à extração por CO ₂ . O extrato foi dissolvido em azeite ou passou por purificação adicional até CBD 99% puro e depois foi dissolvido em azeite. As concentrações finais de CBD e THC em ambas as soluções foram de 167 mg/ml de CBD e 8,35 mg/ml de THC. Em cada período de tratamento, a dose inicial foi de 1 mg/kg/dia de CBD (e 0,05 mg/kg/d de THC). A dose foi aumentada em 1 mg/kg/d de CBD (e 0,05 mg/kg/d de THC) em dias alternados até 10 mg/kg de peso corporal por dia de CBD (e 0,5 mg/kg/d de THC) para crianças com peso de 20-40 kg ou 7,5	Métodos utilizados: VABS, HSQ-ASD, CGI-I, SRS-2, APSI, LAEP. Melhora no comportamento (avaliação CGI-I) e nas relações sociais (avaliação SRS-2). Além disso, aqueles que fizeram uso de canabinóides tiveram redução do IMC. Os homens tiveram maior probabilidade de melhorar no HSQ-ASD e SRS-2, enquanto as crianças mais novas tinham maior probabilidade de melhorar com base no CGI-I e APSI.	Não ocorreram efeitos adversos graves relacionados ao tratamento. Na maioria dos pacientes (em todos os 3 grupos) os efeitos adversos apresentados foram de intensidade leve, como sonolência (28% no extrato de planta inteira, 23% em canabinóides puros e 8% com placebo), diminuição do apetite (25% no extrato de planta inteira, 21% em canabinóides puros e 15% com placebo), perda de peso (12% no extrato de planta inteira, 13% em canabinóides puros e 4% com placebo), cansaço (26% no extrato de planta inteira, 36% em canabinóides puros e 20% com placebo), euforia (21% no extrato de planta inteira, 20% em canabinóides puros e 13% com placebo) e ansiedade (21% no	Com esse estudo concluiu-se que um extrato de planta inteira que contém CBD e THC numa proporção de 20:1, melhorou comportamentos disruptivos em uma das duas medidas principais de resultado (SRS-2) e em um resultado secundário (APSI), um índice de sintomas nucleares do TEA, com eventos adversos aceitáveis. O instrumento SRS-2 forneceu evidências preliminares de que o tratamento com canabinóides pode melhorar os sintomas principais do TEA.

Referência	Local e características do estudo	Amostra e tempo de tratamento	Dose e posologia dos fármacos	Efeitos terapêuticos	Efeitos colaterais	Resultados
			mg/kg/d CBD (e 0,375 mg/kg/d THC) para peso >40 kg (até um máximo de 420 mg CBD e 21 mg THC por dia) divididos em 3 doses diárias. Os tratamentos foram administrados por via oral (sublingual sempre que possível) como complemento de qualquer medicação estável em curso.		extrato de planta inteira, 29% em canabinóides puros e 14% com placebo).	
SILVA JUNIOR EA, 2020.	Paraíba e Estados circunvizinhos Ensaio randomizado duplo cego contra placebo.	60 crianças (sexo feminino e masculino, entre 5 e 12 anos) 12 semanas	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> rico em CBD (0,5%). Doses utilizadas: 6 a 70 gotas/dia.	Métodos utilizados: CARS, ATEC, Entrevista semiestruturada. Houve melhora dos ataques de automutilação e raiva; hiperatividade; problemas do sono, ansiedade, inquietação, agitação psicomotora, irritabilidade, agressividade, sensibilidade sensorial, cognição, atenção, interação social, linguagem, perseveração e depressão.	3 crianças do grupo tratado (9,7%) apresentaram efeitos colaterais: tontura e insônia (n=1), cólica (n=1) e ganho de peso (n=1).	O estudo concluiu que o extrato estudado é eficaz e pode ser utilizado como adjuvante terapêutico, no alívio de alguns sintomas importantes relacionados ao TEA, como ansiedade, agitação psicomotora e interação social.

Fonte: Elaborado pela autora.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou as limitações, em termos de evidências científicas, dos estudos clínicos disponíveis na literatura. Entre os 10 estudos publicados nos últimos dez anos, referentes ao uso de CBD para o tratamento do TEA, 30% representam estudos de caso e 30% são estudos observacionais sem grupo controle, representando baixa evidência científica e maior propensão a vieses de confusão. Segundo Nobre MRC, et al. (2004), a classificação dos estudos se dá com base na presença de um grupo controle, no acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo e na presença de intervenção dos pesquisadores no sentido de modificar a evolução dos pacientes. Considerando que a força da evidência científica é fundamentada na propensão a vieses decorrentes do tipo de estudo, evidencia-se uma limitação na maior parte (60%) dos estudos encontrados.

No Brasil, a qualidade da evidência é classificada de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em quatro níveis distintos, baseado no grau de confiança dos efeitos analisados: alto, moderado, baixo e muito baixo. Sob essa estrutura, os estudos observacionais, representando 30% dos estudos considerados nesta pesquisa, possuem baixa qualidade de evidência. Ademais, as recomendações e avaliações fundamentadas em opiniões de especialistas, a exemplo dos estudos de caso, presentes em 30% dos estudos revisados, são designadas como nível de evidência “muito baixo” (BRASIL, 2014).

Em contrapartida, 40% dos estudos clínicos revisados tratam-se de ensaios clínicos randomizados, os quais representam estudos com maior robustez de evidência, dada a presença das três características anteriormente mencionadas (NOBRE MRC, et al., 2004). Assim como a classificação estabelecida pelo GRADE (BRASIL, 2014), que traz o ensaio clínico randomizado como o tipo de estudo com alto nível de evidência científica por serem considerados menos propensos a vieses, em especial a presença de fatores de confusão.

Além da evidência científica, outro ponto a ser discutido são as ferramentas utilizadas nos estudos revisados, a constar os questionários que, em sua totalidade, não eram questionários validados. A padronização e validação dos instrumentos de estudo não é apenas uma formalidade, mas sim um processo essencial para garantir a qualidade dos dados, uma vez que questionários não validados podem levar a interpretações conflitantes e dificultar a comparação entre os estudos. Portanto, a validação visa avaliar a confiabilidade

das ferramentas de coleta de dados, como os questionários, a fim de assegurar que elas proporcionem medidas precisas e confiáveis dos resultados (HOWARD K, 2008; EDWARDS P, 2010).

Dessa forma, a disparidade observada nos questionários de avaliação constitui mais uma limitação dos estudos revisados, uma vez que diferentes ferramentas são utilizadas para abordar os mesmos parâmetros, resultando em uma considerável subjetividade nos métodos de avaliação empregados. Além disso, os questionários utilizados não foram previamente submetidos ao processo de validação, processo necessário para assegurar a capacidade do questionário de medir de forma precisa o que se propõe, contribuindo com dados de alta qualidade e alta comparabilidade, o que, por sua vez, reduz a necessidade de esforços adicionais e aumenta a credibilidade das conclusões derivadas dos dados coletados (KAZI AM e KHALID W, 2012).

Tendo em vista as limitações discutidas anteriormente, os dados apresentados na sequência devem ser interpretados com cautela, tendo em vista essas ressalvas. Em relação aos estudos revisados, os estudos de caso (Ríos MXP, et al., 2020; Ma L, et al., 2022; Ponton JA, et al., 2020), avaliando meninos de 2 a 15 anos, relataram uma notável melhora em sintomas como ansiedade, irritabilidade, interação social, habilidades comunicativas, autolesão, agressividade, desempenho acadêmico e qualidade e duração do sono. Estes estudos sugerem que o CBD pode aliviar muitos sintomas negativos e comportamentais associados ao autismo, sem efeitos colaterais relatados, melhorando a qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Apesar das dosagens de CBD e THC variarem consideravelmente nos extratos testados (20mg/1ml a 150mg/1ml CBD e 0,1mg a 2mg de THC), compartilham o uso de extratos de *Cannabis sativa* administrados por via oral e adotam um protocolo de aumento gradual da dose ao longo do período de tratamento, que foi de 9 meses em dois dos estudos, enquanto no terceiro estudo a duração não foi especificada. As avaliações dos resultados foram conduzidas por intermédio de distintos questionários; porém, em todos os casos foram preenchidos pelos responsáveis dos pacientes, os quais expressaram percepções próprias acerca dos comportamentos e sintomas observados nos pacientes. Tal abordagem confere aos resultados um caráter subjetivo, uma vez que se fundamentam nas avaliações fornecidas por terceiros, ou seja, nos relatos oferecidos pelos cuidadores dos pacientes (BRASIL, 2014).

De forma semelhante, os estudos observacionais (ERRIDGE S, et al., 2022; FLEURY-TEIXEIRA P, et al., 2019; SCHLEIDER LB, et al., 2018) destacam potenciais benefícios do uso de *Cannabis sativa* e seus derivados no tratamento do TEA. Os estudos observacionais destacam melhorias substanciais em uma variedade de sintomas associados ao TEA, incluindo qualidade de vida, padrões de sono, níveis de ansiedade e incidência de convulsões. Também ressaltam que os extratos estudados (variando de 10 a 50 mg de CBD) auxiliaram na redução do uso de medicamentos e da polifarmácia nos pacientes, em especial benzodiazepínicos e neurolépticos. Entretanto, Erridge S, et al. (2022) trabalharam com uma dosagem maior de THC (mediana 112,5mg) que os demais estudos (0,34 a 0,75mg de THC) e a pesquisa foi realizada por nove meses enquanto os demais realizaram por seis meses. Apesar dessa diferença em relação ao tempo do acompanhamento e dosagem de THC no extrato, os resultados encontrados foram similares. Além disso, os relatos de efeitos adversos nos três estudos são, em sua maioria, de intensidade leve a moderada e bem similares entre eles, a constar sonolência, diarreia, aumento ou diminuição do apetite e inquietação. Entretanto, estes estudos observacionais não possuem um grupo controle e suas conclusões precisam ser interpretadas com cautela, pois não é possível determinar com precisão se as alterações associadas são causadas efetivamente pelo tratamento e não por um efeito placebo ou melhora associada a outros hábitos, por exemplo. Ainda, os estudos são baseados em autorrelatos, subjetivos da observação dos pais frente ao tratamento, e não dos próprios pacientes, podendo essas variáveis subjetivas serem influenciadas pela opinião dos pais (BRASIL, 2014). Por outro lado, estudos observacionais que envolveram um número maior de participantes registraram uma maior incidência de efeitos adversos em comparação com os estudos de caso relatados anteriormente, reforçando que a ampliação da amostra pode revelar diferentes reações adversas, resultando em uma percepção mais abrangente dos potenciais riscos associados ao tratamento. Isso ocorre porque um maior número de participantes permite uma análise estatística mais robusta e uma melhor representatividade da variabilidade existente na população em estudo. Essa abordagem está em consonância com o conceito de relação quantal, no qual um aumento no tamanho da amostra proporciona uma compreensão mais abrangente da distribuição de respostas na população (ROSE HS e GOLAN DE, 2015). Entretanto, mesmo com o aumento dos relatos de efeitos adversos, esses estudos trouxeram resultados promissores, assim como relatado pelos estudos de caso supracitados, sugerindo que o CBD pode desempenhar um papel importante como opção

terapêutica para pacientes com TEA (ERRIDGE S, et al., 2022; FLEURY-TEIXEIRA P, et al., 2019; SCHLEIDER LB, et al., 2018).

Por fim, os ensaios randomizados duplo cego contra placebo (PRETZSCH CM, et al., 2018; SCHNAPP A, et al., 2022; SILVA JUNIOR EA, 2020 e ARAN A, et al., 2021) demonstraram resultados promissores com o uso de extratos contendo CBD em pacientes portadores do TEA. Pretzsch CM, et al. (2018) sugerem que o sistema GABA está fortemente envolvido com o efeito do CBD no cérebro atípico, uma vez que, com o uso do extrato rico em CBD, observou-se a diminuição de GABA nos indivíduos portadores de TEA, enquanto aumentou nos indivíduos controle. As alterações nos neurotransmissores GABA podem ter implicações para a função cerebral e comportamental dos pacientes. Além disso, o estudo não apresentou efeitos adversos com dose oral de 600mg de CBD, dose maior do que a utilizada nos demais estudos (Silva Junior EA (2020) usou extrato contendo 0,5% CBD e Aran A, et al. (2021) e Schnapp A, et al. (2022) usaram extrato da planta inteira na proporção 20:1). Schnapp A, et al. (2022) em seu estudo cruzado analisaram a qualidade do sono e indicaram que a redução dos distúrbios do sono está associada a avanços nos sintomas centrais do TEA. De forma semelhante, Aran A, et al. (2021) e Silva Junior EA (2020), em suas análises comportamentais e sintomáticas, também observaram progressos significativos nos principais sintomas associados ao TEA, principalmente melhoras no comportamento, cognição, automutilação, inquietação, relações sociais e agitação. As doses iniciais utilizadas nesses dois estudos foram relativamente baixas e foram aumentadas, gradualmente, durante o tratamento, com base no peso corporal e na tolerância individual ao CBD e THC. Com relação aos efeitos adversos, de intensidade leve e não muito frequentes, foram citados sonolência, perda de peso, euforia, tontura e insônia. As avaliações de todos os estudos foram conduzidas utilizando questionários diversos, geralmente desenvolvidos pelos próprios autores do estudo. Esta diversidade ocorre devido à ausência de uma forma de avaliação padronizada até o momento. Apesar disso, os estudos apresentados revelam resultados promissores quanto ao uso do CBD como tratamento para os principais sintomas do TEA, especialmente como complemento terapêutico.

CONCLUSÃO

As propriedades terapêuticas do extrato de *Cannabis sativa*, rico em CBD, parecem ser promissoras no alívio de diversos sintomas relacionados ao TEA e de outras

características coexistentes no transtorno. Os efeitos adversos apresentados nos estudos em questão também se mostraram leves a moderados e de pouco impacto. No entanto, apesar do potencial do extrato de *Cannabis sativa* para atuar nos principais sintomas e comorbidades do TEA e apresentar melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, são necessários mais estudos, em especial, estudos controlados, com maior tamanho amostral, que utilizem ferramentas padronizadas, a fim de proporcionar a comparação entre seus resultados, apresentando resultados mais precisos e confiáveis. Portanto, a partir dos estudos revisados, ainda não é possível determinar com exatidão a eficácia do CBD no tratamento dos sintomas do TEA.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA MTC, et al. Tratamento dos sintomas e comorbidades associados ao Transtorno do Espectro Autista utilizando Cannabis sativa. *Acervo + index base*, 2021; 13(4): e6922.
2. ALVES FEF. A utilização medicinal do canabidiol como recurso terapêutico: revisão bibliográfica. *Revista Interfaces*, 2020; 4(2): 581-590.
3. ARAN A, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, 2021; 12(6).
4. ASSIS DO, et al. As especificidades do tratamento farmacológico e suas indicações no transtorno do espectro do autismo. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(3): 13207-13216.
5. BARROS NETO SG, et al. Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 2019; 19(2).
6. BRASIL. Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023a. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahidrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial de São Paulo, Subsecretaria de Gestão Legislativa da Casa Civil, SP*, 31 de janeiro de 2023.
7. BRASIL. Lei nº 21.364, de 13 de Fevereiro de 2023b. Dispõe sobre o acesso a medicamentos e produtos à base de canabidiol e tetrahidrocanabinol para tratamento de doenças, síndromes e transtorno de saúde. *Diário Oficial do Paraná, Curitiba, PR*, 13 de fevereiro de 2023.
8. BRASIL. Lei nº 10.201, de 05 de dezembro de 2023c. Dispõe sobre o fornecimento gratuito de medicamentos à base de canabidiol (CBD) aos pacientes que comprovarem hipossuficiência, nas unidades de saúde pública conveniadas ao sistema único de saúde (sus) no estado do rio

de janeiro. Diário Oficial da União, Governo do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 05 de Dezembro de 2023.

9. BRASIL. Lei nº 11.968, de 16 de novembro de 2023d. Institui a Política Estadual de Fornecimento Gratuito de Medicamentos Formulados de Derivado Vegetal à base de Canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o Tetrahidrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e nas unidades privadas conveniadas ao Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial do Espírito Santo, Palácio Domingos Martins, ES, 16 de novembro de 2023.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
11. CASTILLO-ARELLANO J, et al. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*, 2023; 28(7): 3271.
12. CUNHA GAR, et al. O uso de canabidiol (CBD) em pacientes pediátricos com transtorno do espectro autista. *Revista Pró-UniverSUS*, 2022; 13(2): 40-43.
13. EDWARDS P. Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials Journal*, 2010; 11: 1-8.
14. ERRIDGE S, et al. Clinical outcome analysis of patients with autism spectrum disorder: analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2022; 12: 20451253221116240.
15. FLEURY-TEIXEIRA P, 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*, 2019; 10: 381462.
16. HOWARD K. Validating Questionnaires. Kestrel Consultants Inc. 2008.
17. JONKMAN KM, et al. Alternative treatments for autism: prevalence and predictors. *Research in autism spectrum disorders*, 2022; 98: 102046.
18. KAZI AM, KHALID W. Questionnaire designing and validation. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 2012; 62(5): 514.
19. LIMA BV, NEVES AC. Ação do canabidiol em doenças neurológicas. *Revista Neurociências*, 2022; 30: 1-17.
20. LIMA MCM, et al. Uso da Cannabis medicinal e autismo. *Jornal Memorial da Medicina*, 2020; 2: 5-14.
21. LUCAS CJ, et al. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British journal of clinical pharmacology*, 2018; 84(11): 2477-2482.

22. MA L, et al. Cannabidiol in treatment of autism Spectrum disorder: a case study. *Cureus*, 2022; 14(8).
23. MILLAR SA, et al. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Frontiers in Pharmacology*, 2018; 9: 425858.
24. NOBRE MRC, et al. A prática clínica baseada em evidências: parte III - avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev Bras Reumatol*, 2004; 44(6): 410-418.
25. NUNES LJ, ANDRADE LG. Aplicabilidade do canabidiol no tratamento do transtorno do espectro autista. *Revista Ibero: Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2021; 7(10): 2675-3375.
26. OLIVEIRA ADC, POTTKER CA. Considerações sobre o canabidiol no processo psicoterapêutico de crianças com transtorno do espectro autista. *Uningá Review*, 2019; 34(4): 24-37.
27. PAIVA JUNIOR F. Prevalência de autismo: 1 em 36 é o novo número do CDC nos EUA, 2023. Disponível em: <https://www.canalautismo.com.br/noticia/prevalencia-de-autismo-1-em-36-e-o-novo-numero-do-cdc-nos-eua/>. Acesso em: 20 abr. 2024.
28. PEREIRA IC, et al. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 2021; 7(18).
29. PONTON JA, 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*, 2020; 14(1): 162, 2020.
30. PRETZSCH CM, 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): 1398-1405.
31. Remédios à base de derivado da maconha serão oferecidos de graça pelo SUS no ES. Disponível em: <https://g1.globo.com/es/espírito-santo/noticia/2023/11/23/remedios-a-base-de-derivado-da-maconha-serao-oferecidos-de-graca-pelo-sus-no-es.ghtml>. Acesso em: 8 mar. 2024.
32. RÍOS MXP, et al. Utilización de Cannabidiol en un paciente pediátrico con trastorno del espectro autista y epilepsia: Informe de caso. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 2021; 22(2): 1-8.
33. ROSE HS, GOLAN DE. Farmacodinâmica. In: GOLAN DE, et al. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. São Paulo: Guanabara Koogan, 2015. p. 18-27.
34. SALUSTIANO RLC, BORTOLI S. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. *CONJECTURAS*, 2022; 22(2).

35. SCHLEIDER LB, et al. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Scientific reports*, 2019; 9(1): 1-7.
36. SCHNAPP A, 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*, 2022; 10(7): 1685.
37. SILVA JUNIOR EA, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 2022; 44(e20200149): p. 1-10.
38. SILVA JUNIOR EA. Avaliação da eficácia e segurança do extrato de cannabis rico em canabidiol em crianças com o transtorno do espectro autista: “ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado”. Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.
39. SULCOVA A. Pharmacodynamics of cannabinoids. *Archives of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2019; 3(1): 11-18.
40. VIANA ACV, et al. Autismo: uma revisão integrativa. *Saúde Dinâmica*, 2020; 2(3): 1-18.
41. ZHORNITSKY S, POTVIN S. Cannabidiol in humans—the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals*, 2012; 5(5): 529-552.