

APLICABILIDADE DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Lidiane de Jesus Nunes¹
Leonardo Guimarães de Andrade²

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA), definido como um transtorno invasivo do desenvolvimento que se manifesta na primeira infância, caracteriza-se por déficits na interação e comunicação social e padrões estereotipados, restritos e repetitivos do comportamento, no qual afeta um número significativo de crianças e suas famílias. Acrescenta-se que não há tratamento definitivo instituído para autismo, assim, a finalidade das intervenções farmacológicas refere-se ao alívio de seus sintomas específicos. Notáveis estudos sugerem que a aplicabilidade do Canabidiol (CBD), princípio ativo predominante da planta *Cannabis sativa*, no tratamento do TEA pode ser um recurso terapêutico promissor para abrandar os sinais e comorbidades do transtorno. Evidenciado por meio de uma pesquisa bibliográfica, com base em livros e artigos científicos de origem nacional e internacional, nos idiomas inglês e português dos últimos 20 anos, este artigo tem por objetivo apresentar uma análise geral das propostas terapêuticas acerca da utilização do CBD como terapia alternativa no TEA, elucidando o seu mecanismo de ação. Em suma, os resultados mostram que extrato de Cannabis rico em CBD melhora significativamente alguns critérios de diagnóstico do TEA, bem como características coexistentes no transtorno, além de poucos efeitos colaterais. Entretanto, verifica-se que são necessários estudos adicionais controlados em grande escala com amostras homogêneas para assegurar a efetividade do seu uso.

Palavras chave: Transtorno do Espectro Autista. Tratamento farmacológico. *Cannabis sativa*. Canabidiol.

ABSTRACT: Autistic Spectrum Disorder (ASD), defined as a pervasive developmental disorder that manifests in early childhood, is characterized by deficits in interaction and social communication and stereotyped, restricted and repetitive patterns of behavior, in which it affects a significant number of children and their families. In addition, there is no definitive treatment instituted for autism, thus, the purpose of pharmacological interventions refers to the relief of its specific symptoms. Remarkable studies suggest that the applicability of Cannabidiol (CBD), the predominant active ingredient of the Cannabis sativa plant, in the treatment of ASD may be a promising therapeutic resource to alleviate the signs and comorbidities of

¹ UNIG – Universidade Iguazu, Curso de Graduação em Farmácia, Nova Iguazu-RJ, Brasil.

² Orientador. UNIG – Universidade Iguazu.

the disorder. Evidenced through a bibliographical research, based on books and scientific articles of national and international origin, in the English and Portuguese languages of the last 20 years, this article aims to present a general analysis of therapeutic proposals regarding the use of CBD as a therapy alternative in TEA, elucidating its mechanism of action. In summary, the results show that CBD-rich cannabis extract significantly improves some diagnostic criteria for ASD, as well as coexisting features in the disorder, in addition to few side effects. However, it appears that additional large-scale controlled studies with homogeneous samples are needed to ensure the effectiveness of its use.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder. Pharmacological Treatment. Cannabis Sativa. Cannabidiol.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, observa-se uma crescente percepção a respeito das mudanças genéticas e da compreensão de novas mutações no TEA. O autismo concerne a um agrupado de distúrbios do neurodesenvolvimento, no qual sua terminologia atual é definida como Transtorno do Espectro Autista. A expressão “espectro” estende-se a consideráveis variedades de sintomas, habilidades e níveis de dificuldades que compreendem crianças com TEA, visto que, podem ser verbais ou não verbais, enérgicos ou retraídos, excessivos ou irregularmente sensíveis a estímulos, isto é, não existe uma característica em comum compartilhada por toda a população autista.

Além disso, o transtorno é identificado por prejuízos na comunicação, habilidades sociais, sistema sensorial, planejamento motor e comportamentos estereotipados. Em síntese, sua etiologia ainda não está claramente discernida, uma vez que suas causas são vistas como multifatoriais, abrangendo fatores genéticos, ambientais e mecanismos epigenéticos.

Nessa conjuntura, dados recentes indicam um aumento do transtorno. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, no ano de 2000 e 2002, pesquisas sugeriam que o autismo ocorria de 1 para cada 150 crianças; em 2010 e 2012, houve um crescente de 1 para cada 68 crianças; já em 2014, indicavam sua prevalência de 1 para cada 58 crianças. No contexto atual da sociedade brasileira, estima-se ter aproximadamente 2 (dois) milhões de pessoas com autismo, segundo conjecturas globais da ONU. Nesse sentido, cabe ressaltar que, o aumento da prevalência do TEA é, em grande parte,

consequência da extensão dos critérios de diagnósticos e de desenvolvimento nos tipos e qualidade dos instrumentos de avaliação, rastreamento e diagnóstico.

O tratamento do autismo deve ser especificado para cada sujeito dentro do espectro e estar em harmonia com o nível de dificuldade da sua psicopatologia. Contudo, não há tratamento definitivo estabelecido para autismo, mas as intervenções farmacológicas objetivam aliviar sintomas-alvos que prejudicam o sujeito, como: autoagressão, heteroagressão, distúrbio do sono, entre outros. Essas manifestações favorecem a exclusão social e limita as habilidades da criança. Dentre os psicofármacos mais prescritos estão, os antidepressivos e antipsicóticos, porém, não são estabelecidos os benefícios a longo prazo com o uso desses medicamentos e podem levar a graves efeitos colaterais.

Em contrapartida, pesquisadores investigam outras vias terapêuticas com uso de substâncias derivadas da Cannabis Sativa. Salienta-se que na população autista, o uso de canabidiol, segundo componente mais abundante da planta cannabis e livre de efeitos lisérgicos, surge como um excelente recurso fitoterápico que possibilita melhoras significativas nos quadros de irritabilidade, agressividade, ansiedade, fobia social, distúrbio do sono, agitação psicomotora etc., promovendo uma melhora no convívio social e aumentando substancialmente a qualidade de vida dessas pessoas e suas famílias.

Estudos também revelam que o CBD e outros compostos da planta interagem com o sistema endocanoide, podendo articular-se com diferentes dimensões relacionados à cognição, respostas socioemocionais, sensibilidade a convulsões e plasticidade neuronal, aspectos que frequentemente sofre modificações no autismo.

Deste modo, o presente trabalho procura apresentar possíveis atribuições do uso do Canabidiol no tratamento do TEA, descrevendo que a aplicação do referido fármaco possa ser uma alternativa terapêutica para tratar sintomas e comorbidades do autismo.

REVISÃO DE LITERATURA

ASPECTOS GERAIS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

A palavra autismo deriva do grego “autós”, que significa “voltar-se para si mesmo”. Esse termo foi utilizado pela primeira vez em 1911 pelo psiquiatra suíço Paul Eugen Bleuler, referindo-se como um dos critérios de diagnóstico para esquizofrenia de sua época (CUNHA, 2012).

As primeiras pesquisas científicas sobre Autismo se deram nos anos de 1940. Em 1943, Leo Kanner, psiquiatra infantil austro-americano, publicou um artigo em que descreveu um novo transtorno chamado “Autismo Infantil”, detalhando suas principais características: incapacidade de se relacionar com pessoas, resistência a mudanças, rígida adesão a rotinas, linguagem incomum que incluía tendências para repetir a fala de respostas literais, entre outras. No ano seguinte, o pediatra austríaco Hans Asperger, relatou em sua pesquisa um transtorno análogo à de Kanner, conhecido como “Síndrome de Asperger”, também caracterizada por limitações sociais e interesses obsessivos (WHITMAN, 2015).

Embora as discussões sobre autismo tenham sido iniciadas no século passado, seu pleno reconhecimento, dissociado de outros transtornos, se deu recentemente. Em vista disso, a sua definição foi mudando gradativamente de acordo com os limites entre ele e outros transtornos, no qual foram progressivamente aprimorados. Por conseguinte, desde que o autismo foi mencionado pela primeira vez no DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) pela American Psychiatric Association, ele deixou de ser considerado um distúrbio psiquiátrico e passou a ser reconhecido como um transtorno do desenvolvimento (WHITMAN, 2015).

Segundo a última revisão do DSM-V, no ano de 2013, todas as subcategorias relacionadas ao autismo foram retiradas, deixando apenas uma única terminologia: Autismo ou Transtorno do Espectro Autista (TEA). Nesse contexto, autismo compreende um transtorno do desenvolvimento com base neurológica, caracterizado por déficits nos domínios da comunicação, interação social e comportamento e/ou interesses repetitivos ou restritos. A saber, indivíduos diagnosticados com autismo apresentam seus sintomas antes dos 36 meses de idade e a origem de sua trajetória não

é homogênea. É extremamente relevante pontuar que estes sintomas constituem o cerne do transtorno, mas a gravidade pode variar, segundo a necessidade de cada pessoa dentro do espectro.

Tabela 1 - Níveis de gravidade para Transtorno do Espectro Autista

NÍVEL DE GRAVIDADE	COMUNICAÇÃO SOCIAL	COMPORTAMENTOS RESTRITIVOS E REPETITIVOS
<p>Nível 1 “Exigindo apoio muito substancial”</p>	<p>Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves de funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa com fala inteligível de poucas palavras que raramente inicia interações e, quando o faz, tem abordagens incomuns apenas para satisfazer a necessidades e reage somente a abordagens sociais muito diretas.</p>	<p>Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com mudanças ou outros comportamentos restritos/repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/dificuldade para mudar o foco ou as ações.</p>

<p>Nível 2 “Exigindo apoio substancial”</p>	<p>Déficits graves nas habilidades de comunicação social e verbal e não verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida ou anormal a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa que fala frases simples, cuja interação se limita a interesses especiais reduzidos e que apresenta comunicação não verbal acentuadamente estranha.</p>	<p>Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador casual e interferem no funcionamento em uma variedade de contextos. Sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou suas ações</p>
<p>Nível 3 “Exigindo apoio”</p>	<p>Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso a abertura sociais dos outros. Pode</p>	<p>Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência.</p>

	parecer apresentar interesse reduzido por interações sociais. Por exemplo, uma pessoa que consegue falar frases completas e envolver-se na comunicação, embora apresente falhas na conversação com os outros e cujas tentativas de fazer amizades são estranhas ou comumente malsucedidas.	
--	--	--

Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2014, p. 58)

Ainda de acordo com o Manual diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), pessoas com autismo geralmente apresentam comorbidades. Isto é, "cerca de 70% das pessoas com autismo podem ter um Transtorno Mental comorbido e 40% podem ter dois ou mais Transtornos Mentais comorbidos". Entre eles, os mais comuns são: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), Deficiência Intelectual (DI), Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), déficit de linguagem, epilepsia, distúrbios do sono, transtorno alimentar restritivo/evitativo, transtornos de ansiedade, episódios de depressão e comportamentos autolesivos, tiques motores, alterações sensoriais, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Proveniente de uma combinação de fatores genéticos e fatores ambientais, o TEA demanda muitas indagações devido a heterogeneidade etiológica dos casos. Embora estudos relatem o autismo como uma disfunção neurológica de essência genética, suas causas biológicas ainda são desconhecidas. De acordo com o Manual de Orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria, autismo concerne um transtorno

pervasivo e permanente, que emerge gradualmente em sua trajetória de desenvolvimento e que não possui cura, mas seu prognóstico pode ser alterado com base no manejo desses sintomas, que são acentuadamente reduzidos com tratamentos e intervenções realizadas precocemente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Nesse contexto, é importante destacar que tratamentos definitivos e curativos no autismo não são possíveis, uma vez que são utilizados apenas para suavizar o perfil sintomático do TEA. Consequentemente, os agentes psicofarmacológicos são prescritos especificamente para o controle dessas manifestações ocasionadas pelo transtorno, principalmente quando usados para auxiliar o indivíduo com autismo a participar de outras intervenções terapêuticas (SANDBERG & SPRITZ, 2017).

Sendo assim, há quatro categorias básicas de medicamentos que são utilizados para atenuar os sintomas do TEA e suas comorbidades. Entre eles, estão:

- **Estimulantes:** são usados para melhorar a atenção e reduzir a impulsividade e hiperatividade em crianças com TDAH, assim como muitos outros transtornos que têm o comportamento impulsivo e/ou hiperativo como sintoma.
- **Antidepressivos/ansiolíticos:** são usados para o tratamento de depressão, agressividade, birras, irritabilidade, comportamentos repetitivos e ansiedade.
- **Antipsicóticos:** são usados para reduzir os comportamentos repetitivos e auto agressivos, retraimento e agressividade.
- **Estabilizadores do humor:** são usados para regular mudanças intensas de humor (SANDBERG & SPRITZ, 2017).

Por outro lado, cabe ressaltar que geralmente os efeitos colaterais do tratamento médico convencional com o uso dos psicofármacos excedem os benefícios, podendo ocasionar graves efeitos adversos como nefropatia, hepatopatia e síndromes

metabólicas etc. Com base nisso, dados atualizados indicam que a cannabis sativa, particularmente o CBD destaca-se como um ótimo recurso terapêutico no tratamento de sintomas e comorbidades no TEA, uma vez que estudo recentes relatam que seus efeitos adversos são leves e transitórios (SILVA JUNIOR *et al.*, 2021).

CANNABIS SATIVA L.

Cannabis é uma planta de flores resinosas que apresenta centenas de componentes químicos diferentes e abrange três espécies vegetais: *C. sativa* L., *C. indica* e *C. ruderalis*. De certo, constata-se que os seres humanos interagem com a Cannabis à mais de 5 milênios. Além disso, dentre as substâncias que compõem a planta, 85 são farmacologicamente ativas e são chamadas de canabinóides, sendo que esses canabinóides são subdivididos em três grupos: os fitocabinóides, os endocabinóides e os canabinóides sintéticos (GELLER & OLIVEIRA, 2021).

Os autores referenciados acima, destacam a importância de diferenciar os tipos de canabinóides: “endocanabinóides (produzidos pelo corpo humano), fitocanabinóides (presentes em plantas - principalmente na Cannabis) e (moléculas sintéticas que interagem com os receptores de canabinoide da mesma forma que os fitocanabinóides)” (GELLER & OLIVEIRA, 2021).

Sob esse viés, nota-se que os fitocanabinóides são os canabinóides naturais da planta. Dentre eles, os principais são: o Tetrahydrocannabinol (THC), responsável pelos efeitos psicoativos da erva, seguido pelo Canabidiol (CBD), composto não psicoativo e segundo mais abundante. O CBD destaca-se como um dos principais componentes da planta cannabis e o mais recomendado no que se refere a sua aplicabilidade medicinal. Salienta-se que o CBD manifesta uma infinidade de propriedades farmacológicas, entre as quais anticonvulsivo, ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, sedativo, anti-inflamatório, neuroprotetor, antioxidante, além de oportunizar a neurogênese (TERTULIANO & PEREIRA, 2021).

No Brasil, a *Cannabis Sativa* é popularmente conhecida como maconha, palavra que vem do quimbundo ma'kana e cujo significado corresponde a erva santa. Registros

apontam que no ano de 1881, o médico homeopata, Alexandre José de Mello Moraes, relatou o uso da planta como tratamento medicamentoso de múltiplas mazelas, como: espasmos, dor nos rins, retenção urinária, impotência, gonorreia etc. Já na década de 30, o uso da cannabis foi censurado no Brasil através do Decreto-Lei nº 891/38, em que proibia o plantio, a colheita, a cultura e a exploração da erva (GELLER & OLIVEIRA, 2021).

Nessa perspectiva, até o ano de 2014, tanto o consumo quanto a comercialização do canabidiol eram proibidos, uma vez que essa substância se encontrava entre os medicamentos proscritos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A partir do ano supracitado, começaram a aparecer com mais frequência nas vias midiáticas, casos de crianças com epilepsia e outros distúrbios tratáveis com a planta. Ainda no mesmo ano, o Conselho Nacional de Medicina do Estado de São Paulo publicou a resolução nº 268, no qual liberava o uso de CBD para o tratamento de epilepsias refratárias de crianças e adolescentes. Diante disso, ocorreu-se um debate progressista acerca dos avanços da regularização sanitária com relação ao uso medicinal do canabidiol (MEDEIROS, 2020).

Seguindo a ordem cronológica da regulamentação da Cannabis Sativa como produto medicinal no Brasil, no ano de 2015 o CBD foi reclassificado no rol da ANVISA, e no lugar de substância proibida, passou a ser considerado como um medicamento de uso controlado por intermédio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 3/2015, que incluiu a planta na lista C1 da Portaria nº 344/98, facilitando a sua comercialização, isto é, a importação do produto. Em 2016, autorizou-se a prescrição de fármacos à base de Canabidiol e THC. Em janeiro de 2017, registra-se o 1º remédio à base de maconha, o Mevatyl, droga prescrita para controlar os sintomas de esclerose múltipla como forma de tratamento alternativo. Posteriormente, em maio de 2017, em conduta inédita, a Agência acrescentou a Cannabis na lista de plantas medicinais, por meio da RDC nº 156, formalizando-a como possível componente em novos registros medicinais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Diante disso, a evolução da regulamentação da Cannabis no país tem sido promissora desde então. Entretanto, famílias de baixo poder aquisitivo não consegue

realizar o tratamento devido ao alto custo associado à até então, única alternativa viável para a utilização do produto no país: a importação do medicamento, em que é necessário a autorização da ANVISA (MEDEIROS, 2020).

Destaca-se que a iniciação da produção nacional da planta para fins medicinais torna-se imprescindível. Em vista disso, ainda em 2017, a Justiça Federal da Paraíba autorizou a Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE), primeira e, até hoje, única associação no Brasil que conseguiu permissão para cultivar maconha, produzir o óleo de CBD para fins exclusivamente medicinais e distribuí-lo a seus associados com um valor mais acessível (PRATA, 2020).

Nesse sentido, a Fiocruz e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) se pôs de acordo com a Associação à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal (Apepi), tendo como objetivo central o plantio e cultivo da cannabis para produção científica e medicinal. Essas associações reúnem familiares de pacientes, principalmente pais de crianças PCDs (Pessoas Com Deficiência), que fazem uso terapêutico do Canabidiol. Além disso, muitas famílias também buscam autorização judicial para o plantio doméstico da erva, auto cultivo, ou para conseguirem a liberação da importação da substância, no qual obtêm-se sucesso, na maioria das vezes, em ambas as batalhas (MEDEIROS, 2020).

Cabe ressaltar que as instituições supracitas, bem como tantas outras, continuam aguardando uma regulamentação conclusiva da ANVISA. Em vista disso, conclui que:

Embora tratamentos medicinais com a Cannabis sejam, não raro, mais eficazes e de menor custo quando se utiliza produção própria, ainda persistem interpéries concernentes à sua regulamentação. Ao analisar-se tanto o caso da ABRACE, quanto casos de indivíduos que conseguiram o direito ao cultivo à importação da planta de forma regulamentada, percebe-se que os avanços relacionados ao uso medicinal dessa planta no Brasil são indubitáveis, mas que a ausência de discussões acerca do tema nos meios jurídicos ainda é factual, de modo a dificultar o prosseguimento dos processos de regulamentação e, por conseguinte, coopera que permaneça tanto a ignorância social com relação ao tema, quanto a ineficiência legal (MEDEIROS, 2020).

Em síntese, verifica-se que cada vez mais aumenta-se o interesse científico sobre a composição química da *Cannabis sativa*. Observa-se que atualmente muitos estudos estão sendo feitos para validar o seu potencial terapêutico nas mais diversas especialidades da medicina, principalmente no tratamento de doenças e transtornos

que ainda são considerados incontornáveis pelas técnicas e recursos tradicionais, como é no caso do Autismo.

SISTEMA ENDOCANABINOIDE E OS MECANISMOS DE AÇÃO DO CANABIDIOL

Nos últimos decênios, a ciência tem avançado com rapidez para elucidar a grande variedade de efeitos cerebrais e fisiológicos induzidos pelos princípios ativos da *C. sativa*. Estudos recentes indicaram a presença do Sistema Endocanabinoide (SEC) no corpo humano, que são moléculas análogas aos princípios da planta, no qual ativam receptores específicos no cérebro. Isto é, “no próprio cérebro existe um conjunto de mecanismos especificamente desenvolvidos durante a evolução para interagir com substâncias semelhantes aos canabinoides da maconha, mas de origem endógena” (LOPES & RIBEIRO, 2007).

Portanto, essa descoberta aconteceu no final do século passado, com o descobrimento do primeiro endocanabinoide identificado, a Anandamida (AEA) e, subsequente clonagem do receptor tipo 1 (CB₁) em 1990 e tipo 2 (CB₂) em 1993. Nessa conjuntura, essa conquista oportunizou os cientistas a identificarem no cérebro quais o caminho a *C. sativa* desempenha o seu efeito farmacológico e qual a função desses receptores em cada circuito (GELLER & OLIVEIRA, 2021).

Logo, as principais funções dos receptores CB₁ sob a influência da Cannabis incluem: diminuição dos sinais de dor (receptores CB₁ que foram identificados em neurônios localizados em diversos órgãos do corpo, tal como na medula espinhal e no encéfalo, ligados aos efeitos analgésicos da planta); controle dos movimentos gástricos, dos batimentos cardíacos, da pressão sanguínea e da resposta ao estresse (presença de CB₁ no tronco cerebral, no qual contribuem para o estabelecimento dos efeitos da maconha sobre o sistema cardiovascular, digestão e saciedade); coordenação de movimentos (receptores CB₁ encontrados no cerebelo, podendo ser compreendido devido a ação do THC num conjunto de circuitos cerebrais chamados núcleo de base); sensações de prazer e recompensa (aparência de CB₁ em abundância no núcleo acumbente, podendo está por trás da extensão de prazeres que a maconha provoca); controla o equilíbrio hormonal, equilíbrio energético e adaptação a diversas formas de

estresse (receptores CB₁ detectados no hipotálamo, que se relaciona com as alterações endócrinas dos efeitos da planta); apagamento de memórias traumáticas (existência de CB₁ na amígdala, em que compreende-se os efeitos relaxantes e a diminuição da ansiedade gerada pela erva); armazenamento de memórias de curto prazo e dos processos iniciais da aprendizagem (encontrado na região de maior quantidade de receptores CB₁, o hipotálamo, e também no córtex cerebral, concernente a atuação da cannabis sobre o hipocampo e sobre o córtex cerebral, que além de armazenar memórias duradouras, integra as funções cognitivas, de linguagem, de raciocínio e de percepção sensorial) (LOPES & OLIVEIRA, 2007).

Em contrapartida, os receptores CB₂ agem nos danos teciduais, inflamações e dores, e são encontrados nos vasos sanguíneos, nas células do sistema imunitário e nas células adiposas, uma vez que participam dos efeitos periféricos da planta na fisiologia e no metabolismo. É importante destacar que o receptor CB₁ também se encontra em “neurônios que regulam direta ou indiretamente a liberação e/ou remoção de outros neurotransmissores, como a glicina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina e dopamina” (LOPES & RIBEIRO, 2007).

Em síntese, o SEC é considerado um sistema biológico único que movimenta um conjunto de processos biológicos e que integra o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Além disso, é representado por duas células de receptores canabinóides (CB₁ e CB₂) vinculados à proteína G (GPCRs) que aparece consideravelmente em neurônios que modulam a neurotransmissor. Supraditos, CB₁ encontra-se na medula espinhal e no cérebro, concentrado de forma predominante no Sistema Nervoso Central (SNC), já o CB₂ encontra-se nas células do sistema imune e também no SNC. Nesse sentido, cabe ressaltar que os endocanabinóides são compostos endógenos produzidos pelo organismo que se ligam aos receptores de canabinóides. Já os canabinóides exógenos, é exterior ao organismo, como por exemplo, o óleo extraído da *C. sativa* (SILVA JUNIOR *et al.*, 2021).

Destaca-se que:

No cérebro, o CB₂ apresenta algumas características únicas que sugerem a importância na neuroproteção e destacam sua relevância como potencial alvo terapêutico no tratamento de doenças neurológicas e

neuropsiquiátricas, na ausência dos efeitos colaterais mediados pelo CB₁. O nível de expressão cerebral de CB₂ é menor em relação ao CB₁, o que pode sugerir um papel menor do CB₂ na mediação dos efeitos da Cannabis sob condições fisiológicas. Os CB₂s são dinâmicos e induzíveis, podendo haver suprarregulação da expressão desses receptores no cérebro em determinadas condições patológicas, o que sugere o envolvimento deles em diversas enfermidades neurológicas e psiquiátricas, incluindo inflamação, epilepsia, ansiedade e dependência química. Enquanto os CB₁s apresentam expressão predominantemente pré-sináptica, a expressão de CB₂s no cérebro é majoritariamente pós-sináptica, o que indica que os dois receptores desempenham papéis opostos na regulação do disparo neuronal e na liberação de neurotransmissores (GELLER; OLIVEIRA, 2021, p. 29-30).

Por conseguinte, é importante observar que os endocanabinoides, ao contrário dos outros neurotransmissores, não são armazenados em qualquer compartimento da célula para ser usado posteriormente nas sinapses. Por outro lado, eles se diferem dos sinalizadores normais por fazerem o caminho oposto, isto é, funcionam como mensageiros retrógrados, uma vez que são gerados sob demanda a partir da célula neuronal pós-sináptica e são inativados pela pré-sináptica com rapidez. Ou seja, eles são acionados quando necessário e trabalham para restaurar ou modular a função de outros neurotransmissores no sistema nervoso (SILVA JUNIOR, 2021).

Atualmente, os endocanabinoides mais conhecidos são:

A anandamida (AEA), um neurotransmissor de ácidos graxos que se liga preferencialmente aos receptores CB₁ no SNC, podendo também se ligar ao CB₂ em locais periféricos, agindo como agonista parcial; e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que age como agonista completo para ambos os receptores, CB₁ e CB₂ (GELLER & OLIVEIRA, 2021).

De certo, enfatizam que os dois endocanabinóides supramencionados são derivados de ácido araquidônico e de lipídios que compõem a membrana celular, degradada pela FAAH. Ademais, consideram que a natureza do SEC é ampla e complexa, uma vez que os endocanabinoides AEA e 2-AG possuem, em suas particularidades, múltiplos caminhos associados de síntese e degradação enzimática, com possibilidades de multiplicação e mudanças com base em localizações específicas de tecido dentro do corpo (LOPES & RIBEIRO, 2007).

Nesse contexto, convém elucidar que, neurônios podem ser excitatórios ou inibitórios, visto que, grande parte dos neurônios excitatórios, quando ativados, libera o neurotransmissor glutamato em suas sinapses, enquanto os neurônios inibitórios liberam o neurotransmissor ácido gama-amino butílico (GABA). Diante disso,

salienta-se que, quando os neurônios pré-sinápticos liberam glutamato eles provocam a despolarização dos neurônios pós-sinápticos, e em resposta, produzem endocanabinoides que se ligam a outros neurônios pré-sinápticos inibitórios, interrompendo ou diminuindo a quantidade de GABA que recebiam, chamada tecnicamente de “supressão de inibição induzida por despolarização”. Além disso, a ação retrógrada dos endocanabinoides, causam a inibição de neurônios glutamatérgicos pré-sinápticos, no qual essa ação foi chamada de “supressão de excitação induzida por despolarização” (LOPES & RIBEIRO, 2007).

Em suma, embora o mecanismo de ação do canabidiol ainda não seja totalmente esclarecido por sua complexidade, estudos atuais mostram que o CBD tem a capacidade de inibir a FAAH, enzima responsável pela degradação da AEA, expandindo seus níveis na fenda sináptica. Esse crescimento está associado a uma melhora significativa dos principais sintomas do TEA após o uso de produtos ricos em CBD (PRATA, 2020).

CANABIOL E O PROCESSO TERAPÊUTICO NA POPULAÇÃO AUTISTA

Uma das áreas da medicina de maior interesse para o uso terapêutico do CBD é a de doenças ou transtornos neurológicos. A literatura existente é potencialmente promissora nessa área de pesquisa. Por consequência, estudos sugerem correlações entre a patogênese do TEA e o SEC e o uso terapêutico da *Cannabis Sativa* nesta população (LIMA *et al.*, 2020).

A saber, os endocanabinoides são destacados por regular as principais funções cerebrais que são alteradas no TEA. Deste modo, observa-se que o SEC, que atua como uma rede neuromoduladora regulando as respostas emocionais, comportamentais e interação social, é constantemente afetado na população autista no que se refere aos seus sintomas e comorbidades, visto que os endocanabinoides, principalmente a AEA e o 2-AG, são moduladores-chave de respostas socioemocionais, cognição, sensibilidade a convulsões e plasticidade cerebral (SILVA JUNIOR *et al.*, 2021).

Em decorrência disso, nota-se que a ligação entre o TEA e o SEC se faz devido aos níveis de AEA, principal responsável para regulação da neuroplasticidade na população autista. Nesse sentido, acredita-se que os efeitos terapêuticos do fitoterápico, geralmente manipulado na proporção 20:1 de CBD: THC, desempenham seu papel por meio da inibição da degradação metabólica da AEA, visto que o CBD

inibe a enzima FAAH, responsável por degradar esse canabinoide endógeno, levando ao seu acúmulo. Ou seja, o resultado desta ação reduz à hiperexcitabilidade neural dos autistas, uma vez que comparado à indivíduos fora do espectro, são muito abaixo do esperado (LAMAS & MAMIA, 2020).

Além disso, vale ressaltar que, compreendendo que o CBD age nas funções cerebrais e físicas, seu potencial terapêutico refere-se a regulação nas atividades neuronais que se encontram com hiperestimulação ou pouca estimulação. Pesquisas apontaram que o uso de CBD em pacientes com autismo nível 1 e comorbidade de epilepsia, além do controle e diminuição de crises epiléticas, também ajudou na regulação do sono, ansiedade, agressividade, auto estimulação e comunicação (MINELLA & LINARTEVICH, 2021).

Logo, destacam que o THC como tratamento farmacológico, tem relação direta com os receptores CB₁ e CB₂. À medida que no receptor CB₁ ele age como psicoativo de forma malquista, no CB₂ ele atua na aprimoração da imunomodulação. Entretanto, para o efeito psicoativo do THC ser atenuado, precisa-se de uma proporção de CBD demasiadamente superior na aplicação de suas doses, no qual atuam como inibidor alostérico nesses receptores e como estabilizador dos efeitos psicóticos do THC. Além disso, é importante esclarecer que os fitocannabinóides em destaque, são eminentemente lipofílicas e de alto peso molecular, dessa forma possui ampla distribuição no organismo (LAMAS & AMAMIA, 2020).

Em consonância, a aplicabilidade do canabidiol para fins terapêuticos se torna uma opção promissora na população autista, uma vez que o CBD atua no organismo do paciente como ação ansiolítica, anti-inflamatória, antiepilética, proteção de neurônios, déficits cognitivos, distúrbios do sono, além de diminuir comportamentos agressivos, frequentemente gerados pela dificuldade de comunicação, isolamento social e hiperatividade (TERTULIANO & PEREIRA, 2021).

Em vista disso, cabe ressaltar que a justificativa desses estudos sobre uso terapêutico da Cannabis no autismo, se faz devido a essa população possuírem um estado neuronal hiperexcitabilidade, independente de terem epilepsia associada ou não.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Os principais sintomas que estão relacionados ao TEA abalam a vida diária e a qualidade de vida dessas pessoas. Com isso, estudos clínicos evidenciam os benefícios do uso da *Cannabis sativa* no tratamento de sintomas e comorbidades na população autista. Assim, conforme o ganho de notoriedade e à medida em que famílias buscam por soluções, o uso medicinal da planta se torna uma opção promissora (CUNHA, 2019).

Entre os estudos clínicos estudados que avaliaram os efeitos da Cannabis medicinal como tratamento alternativo em indivíduos com Autismo, estão: conduzido em Israel, em que avaliou-se a segurança e eficácia do uso da Cannabis na proporção (20:1 de CBD e THC) dissolvidos em óleo de oliva e aplicado em 188 crianças e adolescentes com TEA, epilepsia e TDAH, bem como as atividades de vida diária, a qualidade de vida e humor dessa população; o estudo também realizado em Israel, 60 crianças com TEA receberam Cannabis na proporção (20:1 de CBD e THC), avaliou-se as mudanças nos sintomas e comorbidades da criança por meio de entrevistas prospectivas com os pais; Já no estudo de Fleury-Teixeira et al. realizado no Brasil, examinaram a eficácia da Cannabis em 18 crianças e adolescentes com TEA e epilepsia, na proporção (75:1 de extrato de CBD enriquecido e THC); entre outros (SILVA JUNIOR *et al.*, 2021).

Nesse contexto, todos os estudos observados apontaram melhorias nos aspectos comportamentais, independente da substância ou composição empregada. Também apresentaram melhoras positivas nos sintomas e comorbidades do autismo, bem como: diminuição nos episódios de autoagressividade e heteroagressividade, irritabilidade, hiperatividade, problemas de sono, ansiedade, inquietação, agitação psicomotora, e depressão. Além de, melhoria sensorial: sensibilidade, atenção, cognição, interação social e linguagem (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

De certo, também se observou que entre os estudos analisados, destacam-se o aumento do apetite, a irritabilidade e a sonolência, como os principais efeitos adversos. Entretanto, relatam que alguns pacientes, durante as pesquisas, fizeram o tratamento simultaneamente com o uso de fármacos psiquiátricos, explicando assim a

complexidade de definir ao certo se os efeitos colaterais são provocados por causa dos fitocanabinóides ou por causa dos outros medicamentos. Ademais, o autor também cita que algumas pesquisas são heterogêneas (Tertuliano & Pereira, 2021).

Portanto, constata-se que os promissores resultados encontrados nesses trabalhos científicos podem estar associados à ação dos fitocanabinóides presentes na planta para o regulamento do sistema endocanabinoide na população autista.

CONCLUSÃO

O presente artigo teve como problemática a discussão dos efeitos do canabidiol, seu mecanismo de ação e, sua respectiva contribuição no processo terapêutico de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista.

Em virtude dos fatos mencionados, verificou-se que as propriedades terapêuticas do extrato de Cannabis rico em CBD são extremamente promissoras, podendo ser utilizado como um adjuvante terapêutico no alívio dos principais aspectos pertencentes aos critérios de diagnósticos do TEA (interação social, linguagem e estereotípias) bem como características coexistentes no transtorno (distúrbios do sono, ansiedade, agressividade, agitação psicomotora, prejuízos na concentração, entre outros). Considera-se que os efeitos colaterais com uso do canabidiol são leves e transitórios. A citar, os principais efeitos adversos dessa substância são sonolência e falta de apetite.

Entretanto, embora a Cannabis ofereça potenciais mecanismos de atuação para lidar com os principais sintomas e comorbidades do TEA, bem como a melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes, pesquisas adicionais, controladas em grande escala e com amostras homogêneas, são necessárias para garantir a segurança e a eficácia do tratamento.

Em suma, verifica-se que as propriedades terapêuticas do canabidiol no tratamento do autismo merecem um olhar especial, devido os resultados positivos dos estudos analisados. Porém, deve-se realizar novas pesquisas voltados para esse tema, permitindo uma análise mais profunda sobre suas especificidades e o seu potencial

terapêutico, para que a partir disso, seu uso passe ser uma realidade possível no tratamento do TEA no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, R.; BURKE, S. L.; MADDUX, M. **Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders.** BMC Psychiatry 19, 328, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2259-4>. Acesso em: 27 ago. 2021.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.** 5.ed. Porto Alegre: Artmed,2014.

CUNHA, ANTÔNIO EUGÊNIO. **Autismo e Inclusão: psicopedagogia e práticas educativas na escola e na família.** Rio de Janeiro: Wak Editora, 2012.

_____. Documento Científico: **Triagem precoce para Autismo / Transtorno do Espectro Autista.** Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento: n. 1, 2017. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/triagem-precoce-para-autismo-transtorno-do-espectro-autista/>. Acesso em: 15 set. 2021.

GELLER, M.; OLIVEIRA, L. **Canabidiol: compêndio clínico-farmacológico e terapêutico.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

LAMAS, B. S; AMAMIA, T. S. **O uso do canabidiol no tratamento do Transtorno do Espectro Autista: o que há de evidência?.** 17f. 2020. Unicesumar - Universidade Cesumar: Maringá, 2020. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/7458>. Acesso: 13 Set. 2021.

LIMA, M. C. M. *et al.* **Uso da Cannabis medicinal e o autismo.** *Jornal Memorial da Medicina*, 2020, vol. 2 (1), p. 5-14. Disponível em: <https://doi.org/10.37085/jmmv2.n1.2020.pp.5-14>. Acesso em: 28 Ago. 2021.

LOPES, R. J. R. M.; RIBEIRO, S. **Maconha, cérebro e saúde.** Coleção ciência no bolso. Rio de Janeiro: Vieira & Lent, 2007.

_____. **Manual de Orientação: Transtorno do Espectro do Autismo.** Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento: n. 5, 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775cMO_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf. Acesso em: 26 ago. 2021.

MEDEIROS, M. DA PENHA. **As implicações penais concernentes à regulamentação do uso da Cannabis Sativa para fins medicinais.** Andradina: Editora Meraki, 2020.

PRATA, JOSÉ RENATO. **A maconha medicinal no Brasil: análise a partir do direito à saúde.** Uberlândia: LAECC, 2020.

SANDBERG, E. H.; SPRITZ, B. L. **Breve guia para tratamento do Autismo.** São Paulo: M. Books do Brasil Editora Ltda., 2017.

SILVA JUNIOR, E. A. *et al.* **Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review.** *Trends Psychiatry Psychother.* 00(0) – 1-10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>. Acesso em: 02 set. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Indicações para o uso da Cannabis em pacientes pediátricos: uma revisão baseada em evidências.** Departamento Científico de Neurologia: n.3, 2019. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/indicacoes-para-uso-da-cannabis->

em-pacientes-pediatricos-uma-revisao-baseada-em-evidencias/. Acesso em: 20 ago. 2021.

TERTULIANO. P. H. A.; PEREIRA. I. C. **O uso de canabidiol como terapia complementar no Transtorno do Espectro Autista.** 21f. 2021. PUC: Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/1411>. Acesso em: 29 ago. 2021.

WHITMAN, THOMAS L. **O desenvolvimento do Autismo: social, cognitivo, linguístico sensório-motor e perspectivas biológicas.** São Paulo: M. Books do Brasil, 2015.