



INSTITUTO
FEDERAL
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo
Graduação em Farmácia

Matheus da Silva Delgobbo

Perspectiva do uso do Canabidiol
como uma nova abordagem
terapêutica do Transtorno
Espectro Autista (TEA)

Rio de Janeiro
2022

MATHEUS DA SILVA DELGOBBO

**PERSPECTIVA DO USO DO CANABIDIOL COMO UMA NOVA
ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO TRANSTORNO ESPECTRO
AUTISTA (TEA)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Mariana Martins
Gomes Pinheiro

Rio de Janeiro
2022

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza – CRB7 6321

D352p Delgobbo, Matheus

Perspectiva do uso do Canabidiol como uma nova abordagem terapêutica do Transtorno Espectro Autista (TEA) / Matheus Delgobbo - Rio de Janeiro, 2022.
30 f. : il.

Orientação: Mariana Martins Gomes Pinheiro.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Canabidiol. 3. Cannabis sativa. I. Pinheiro, Mariana Martins Gomes. II. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

MATHEUS DA SILVA DELGOBBO

**PERSPECTIVA DO USO DO CANABIDIOL COMO UMA NOVA
ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO TRANSTORNO ESPECTRO
AUTISTA (TEA)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 20/07/2022.

Banca Examinadora



Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro
(Orientadora – IFRJ / *Campus* Realengo)



Profª Drª Fernanda Santos Carneiro
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)



Profª Drª Susana Engelhard Nogueira
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Rio de Janeiro
2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me mantido na trilha certa durante todo este projeto, com saúde e forças para chegar até o final.

Aos meus pais e irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

À minha esposa, Elisa Ladeira Venancio, pela compreensão e paciência demonstrada durante o período do projeto.

Agradeço imensamente minha orientadora Prof.^a Mariana Martins Gomes Pinheiro pela paciência, por toda ajuda nesse momento tão difícil devido a pandemia e, principalmente, pela oportunidade de poder aprender em um momento tão marcante da minha graduação.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constante.

Por último, quero agradecer ao IFRJ e a todos os professores do meu curso pela elevada qualidade do ensino oferecido. O meu muito obrigado!

DELGOBBO, Matheus da Silva. Perspectiva do uso do Canabidiol como uma nova abordagem terapêutica do Transtorno Espectro Autista (TEA). 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

O diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA), distúrbio do neurodesenvolvimento que se apresenta com déficits em interação social, comunicação social e padrões de comportamento repetitivos, até o presente momento, é feito com base em critérios clínicos, categorizando o paciente de acordo com a gravidade dos sinais e sintomas manifestados. É a partir deste conjunto de sintomas, o grau de comprometimento e prejuízos pessoais e sociais, causados pelo TEA, que é feita a indicação da terapia medicamentosa. Ainda que o tratamento não-medicamentoso possa resultar em melhora significativa dos prejuízos apresentados pela criança, o uso de medicamentos pode ajudar a manejar alterações comportamentais, como a irritabilidade e outros sintomas psiquiátricos, onde, dentre os fármacos utilizados, tem-se, principalmente, antipsicóticos como a risperidona, responsável por uma série de efeitos colaterais que prejudicam a qualidade de vida do paciente com TEA, fazendo com que novas abordagens sejam estudadas. A partir disso, através de uma breve revisão bibliográfica, o presente trabalho tem o objetivo de destacar a possibilidade de uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do autismo a partir do canabidiol (CBD), extraído da planta *Cannabis sativa*. Estudos recentes com mais de 80% de pais de crianças com TEA tratadas com canabidiol reportaram melhora significativa e/ou moderada nos sintomas comportamentais de seus filhos. Quando comparado com a risperidona, o CBD se mostra mais seguro e eficaz, apresentando efeitos colaterais leves ou transitórios, como sonolência e falta de apetite, favorecendo não só a redução de psicofármacos convencionalmente prescritos, que são geralmente associados a efeitos colaterais, mas até mesmo sua retirada. Contudo, ainda assim, se faz necessário avaliar o impacto do tratamento com CBD a longo prazo, uma vez que sua prescrição não está totalmente isenta de efeitos adversos e podem variar conforme o paciente.

Palavras-chave: canabidiol; *Cannabis sativa*; canabinoides; transtorno do espectro autista; risperidona.

DELGOBBO, Matheus da Silva. Perspectiva do uso do Canabidiol como uma nova abordagem terapêutica do Transtorno Espectro Autista (TEA). 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

The diagnosis of *Autism Spectrum Disorder* (ASD), a neurodevelopmental disorder that presents with deficits in social interaction, social communication and repetitive behavior patterns, to date, is made based on clinical criteria, categorizing the patient according to the severity of the signs and symptoms manifested. It is from this set of symptoms, the degree of impairment and personal and social damage caused by ASD that drug therapy is indicated. Although non-drug treatment can result in a significant improvement in the harm presented by the child, the use of medication can help to manage behavioral changes, such as irritability and other psychiatric symptoms, where, among the drugs used, there are, mainly, antipsychotics. such as Risperidone, responsible for a series of side effects that impair the quality of life of patients with ASD, causing new approaches to be studied. From this, through a brief literature review, the present work aims to highlight the possibility of a new therapeutic approach for the treatment of autism using cannabidiol (CBD), extracted from the *Cannabis sativa* plant. Recent studies with more than 80% of parents of children with ASD treated with cannabidiol reported significant and/or moderate improvement in their children's behavioral symptoms. When compared to risperidone, CBD is safer and more effective, presenting mild or transient side effects, such as drowsiness and lack of appetite, favoring not only the reduction of conventionally prescribed psychotropic drugs, which are usually associated with side effects, but even your withdrawal. However, it is still necessary to evaluate the impact of CBD treatment in the long term, since its prescription is not completely free of adverse effects and may vary according to the patient.

Keywords: cannabidiol; *Cannabis sativa*; cannabinoids; Autism Spectrum Disorder; risperidone.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-Araquidonoil Glicerol
5-HT1A	Receptor de 5-hidroxitriptamina subtipo 1A
5-HT1B	Receptor de 5-hidroxitriptamina subtipo 1B
5-HT1C	Receptor de 5-hidroxitriptamina subtipo 1C
5-HT1D	Receptor de 5-hidroxitriptamina subtipo 1D
ABRACE	Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança
AEA	N-araquidonoil-etanolamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Antidepressivos Tricíclicos
APEPI	Associação à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal
CAM	<i>Complementary and Alternative Medicine</i>
CB1	Receptor endocanabinoide 1
CB2	Receptor endocanabinoide 2
CBD	Canabidiol
CDC	<i>Control Disease Center</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
DGL	Diacilglicerol Lipase
DM2	Diabetes mellitus Tipo 2
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
FAAH	Amida Hidrolase de Ácidos Graxos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ISRS	Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina
IRSN	Inibidores da Receptação de Serotonina e Noradrenalina
MGL	Monoacilglicerol Lipase
PNE	Pessoas com necessidades especiais

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
STJ	Superior Tribunal de Justiça
TEA	Transtorno do Espectro Autista
THC	Tetrahydrocannabinol
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA).....	1
1.2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	2
1.3. DIAGNÓSTICO	3
1.4. ABORDAGEM FARMACOTERAPÊUTICA NO TEA.....	5
1.5. CANABIDIOL COMO UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	6
1.6. OBJETIVOS	10
1.6.1. Objetivo Geral	10
1.6.2. Objetivos Específicos	10
1.7. METODOLOGIA.....	11
2. DESENVOLVIMENTO	12
2.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
2.1.1. Farmacoterapia do TEA	12
Quadro 2: Fármacos utilizados no tratamento dos sintomas do TEA	13
2.1.2. Perfil Farmacoterapêutico da Risperidona no TEA	14
2.1.3. Canabidiol: uma nova abordagem terapêutica para o TEA	18
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. INTRODUÇÃO

1.1. TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que se apresenta com déficits em interação social, comunicação social e padrões de comportamento repetitivos (SOUZA e SANTOS, 2018). Além dessas características principais, existem alguns outros distúrbios de comportamento que são comumente vistos em indivíduos autistas, como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e da alimentação, problemas de atenção, acessos de raiva e agressão ou autolesão (KUMAR, 2012).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM, do inglês, *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders*), o diagnóstico do TEA se dá, principalmente, através de três critérios: déficits persistentes em comunicação social e interação social em múltiplos contextos; padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades; presença de sintomas no período inicial de desenvolvimento, que limitam ou prejudicam as capacidades do indivíduo para demandas sociais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Após a confirmação do diagnóstico, o indivíduo é classificado de acordo com a gravidade do TEA, que é dividida em leve, moderada e severa, onde indivíduos com transtorno leve necessitam de um suporte dito espontâneo, enquanto os indivíduos com casos mais severos dependem de um suporte mais intenso e substancial (ALMEIDA e ALBUQUERQUE, 2017).

Apesar da evidência de que intervenções comportamentais e de comunicação social possam aliviar os sintomas e melhorar o desenvolvimento dos indivíduos com TEA, a incerteza em relação aos resultados, as limitações para tratamentos existentes e a falta de uma “cura” têm sido indicadas como possíveis razões para a alta prevalência de uso de terapias complementares da medicina alternativa (CAM), que são baseadas no uso *off-label* de medicamentos, ou seja, o uso diferente do que é aprovado em bula ou não registrado pela Vigilância Sanitária (SALOMONE, 2015).

Nesse contexto, pesquisas tendem a apontar o canabidiol como uma opção bem tolerada, segura e efetiva para o alívio de sintomas como convulsões,

estereótipos, depressão, inquietação e agressividade no tratamento do TEA (SCHLEIDER, 2019).

1.2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A prevalência do TEA pode variar conforme a população estudada, da região geográfica e grupo étnico (ATLADOTTIR, 2014; GRAF, 2017), o que sugere que diferentes culturas, padrões socioeconômicos e de estilo de vida podem ter um papel influenciador na etiologia (HANSEN, 2015; GRAF, 2017). Além disso, nas últimas décadas, houve um aumento significativo do número de casos diagnosticados (ATLADOTTIR, 2014; HANSEN, 2015). Um trabalho publicado por Graf e colaboradores (2017), sugere que 25% do aumento do diagnóstico deste transtorno está relacionado com a diminuição do diagnóstico de deficiência mental.

No Brasil, um estudo de 2011 apontou uma prevalência anual de 0,3% do diagnóstico de TEA (PAULA, 2011). Por sua vez, nos Estados Unidos, segundo o Centro de Controle de Doenças (CDC, do inglês, *Control Disease Center*), houve um aumento significativo no diagnóstico de TEA nos últimos anos: 0,9% em 2006 e 1,47% em 2012 (CHRISTENSEN, 2016), enquanto que, no México, um estudo publicado em 2016 reportou uma prevalência anual de 0,87%, sendo 80% do sexo masculino (FOMBONNE, 2016). Em 2018, um estudo americano realizado pela National Survey of Children's Health avaliou 50.212 crianças de 3 a 17 anos e baseado na resposta de seus pais a um questionário verificou a prevalência de 2,5%, ou seja, 1 em cada 40 crianças apresentava diagnóstico de TEA (KOGAN, 2018).

Em um estudo de coorte na Dinamarca, que avaliou 667.915 crianças nascidas entre 1980 e 1991 e acompanhadas até o ano de 2011, foram diagnosticadas 3.956 crianças com autismo com base nos critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID). Desses, 192 pacientes foram diagnosticados antes do ano de 1994, 100 pacientes entre 1994 e 1995 e 3.664 pacientes após o ano de 1995, o que mostra um aumento de mais de 60% na prevalência do TEA nas crianças que nasceram entre os anos de 1980 e 1991, além do predomínio do diagnóstico no sexo masculino (HANSEN, 2015).

O aumento do número de casos de TEA pode estar associado ao aumento de pacientes diagnosticados, devido reclassificação pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e pelo maior número de exclusão de outras doenças de diagnóstico diferencial, como por exemplo, retardo mental (HANSEN, 2015). Além disso, o efeito de vincular determinados programas especializados ao atendimento dessas crianças que obtêm diagnóstico de TEA, também propicia maior número de casos confirmados (GRAF, 2017).

1.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TEA, até o presente momento, é feito com base em critérios clínicos, visto que não existem marcadores biológicos. De acordo com o DSM-5, o diagnóstico é, habitualmente, feito entre 12 e 36 meses, mas pode variar conforme o grau de comprometimento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Os critérios diagnósticos mais importantes estão presentes no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios para diagnóstico do TEA

Critério A	Critério B
<p>Deficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reciprocidade socioemocional; – Compartilhamento reduzido de interesses, afeto ou emoções; – Dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais <p>Deficits nos comportamentos comunicativos não-verbais usados para interação social, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ausência de expressões faciais; – Anormalidades na linguagem corporal; – Déficits de compreensão de uso de gestos <p>Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dificuldade em manter amizades e ausência de interesse por pares 	<p>Padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Presença de movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipada ou repetitiva como alinhar brinquedos, ecolalia e estereotipias manuais; – Insistência, adesão inflexível às rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal e não-verbal, exemplificados pelos padrões rígidos de pensamento, rituais de saudação, necessidade de fazer o mesmo caminho ou mesma alimentação; – Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade e foco; – Hipo ou hiperatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente, como indiferença à dor e cheirar ou tocar objetos de forma excessiva.

Adaptado de American Psychiatric Association, 2014.

Definido como estereotipia, o padrão repetitivo de comportamento motor sem funcionalidade aparente, sendo habitualmente rítmico e bilateral, que cessa com distração, pode interferir na qualidade da interação social e acadêmica do indivíduo, além de comprometer outras atividades, uma vez que tais pacientes apresentam comportamentos como o agitar mãos e braços, acenar, rotação de mãos e balançar de dedos e/ou tronco, rotação em torno de si, pulos no mesmo local e correr na ponta dos pés (CARDONA, 2016).

Por vezes, estão associados a vocalizações. Podem aparecer em qualquer horário e sua duração é variável de segundos, minutos e até horas. Podem ser desencadeados ou piorar com estresse, emoção e ansiedade. Também estão presentes em outras doenças como a Síndrome de Rett e nos casos de deficiência intelectual grave. Os pacientes mais comprometidos e com graus maiores de retardo mental podem apresentar estereotipias de intensidade elevada (CARDONA, 2016).

Para completar os critérios diagnósticos, os sintomas devem estar presentes precocemente no período de desenvolvimento, causar prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Além disso, tais perturbações não são relacionadas a uma deficiência intelectual ou atraso global do desenvolvimento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

É preciso especificar se há ou não comprometimento intelectual e comprometimento da linguagem concomitante. Pode-se definir o grau como nível 1, no qual há exigência de apoio; nível 2, com exigência de apoio substancial; e nível 3, com exigência de muito apoio substancial, sempre em relação à comunicação social e padrões restritivos e repetitivos. Testes neuropsicológicos podem classificar de maneira mais adequada os diferentes graus de deficiência intelectual e seus prejuízos adaptativos sociais e de comunicação. Os diferentes graus de deficiência têm impacto direto em problemas comportamentais. O conjunto de sintomas, o grau de comprometimento e prejuízos pessoais e sociais causados pelo TEA são indicativos para a necessidade de terapia medicamentosa (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

1.4. ABORDAGEM FARMACOTERAPÊUTICA NO TEA

Para o tratamento do TEA, sempre individualizado, é importante estabelecer um diagnóstico correto e preciso, após ampla investigação clínica, visando um tratamento específico e com objetivo de causar o menor número possível de efeitos colaterais. Além disso, a abordagem terapêutica deve ser multiprofissional, incluindo intervenções medicamentosas e não medicamentosas, tanto das alterações comportamentais associadas ao TEA quanto a possíveis comorbidades (BENT e HENDREN, 2015).

O tratamento não medicamentoso pode resultar em melhora significativa dos prejuízos apresentados pela criança, com resultados comparáveis ou mesmo de eficácia superior a farmacoterapia. O tratamento medicamentoso pode ajudar a manejar alterações comportamentais, como a irritabilidade e outros sintomas psiquiátricos. A irritabilidade é um sintoma frequente e que muitas vezes dificulta a participação do paciente em atividades escolares e em centros de reabilitação, além de estar associada a alto índice de estresse nos cuidadores (WINK, 2014).

O uso de psicofármacos em indivíduos com TEA, associado a terapias complementares, pode apresentar boa resposta, principalmente no manejo de sintomas de hetero ou autoagressividade e irritabilidade. O cuidado deve também ser direcionado aos familiares, principalmente dos cuidadores, muitas vezes submetidos a altos graus de estresse, mas que com o tratamento adequado pode apresentar uma melhora na qualidade de vida, refletida nos pacientes com TEA (MURPHY, 2016).

Mais de um terço dos pacientes com TEA são medicados e, dentre os medicamentos mais utilizados, estão os antipsicóticos. No caso dos antipsicóticos, a risperidona e o aripiprazol são os que têm indicação mais efetiva para tratamento dos sintomas comportamentais nos pacientes com TEA. Além do mais, são os únicos fármacos aprovados pelo FDA (do inglês, *Food and Drugs Administration*), sendo as que apresentam maior eficácia estabelecida, especialmente para problemas comportamentais, irritabilidade, padrões repetitivos e dificuldade de interação social. Em 2006, o FDA aprovou a risperidona para tratamento de irritabilidade, agressão e autoagressão para crianças com TEA entre 5-16 anos. Enquanto o aripiprazol teve sua liberação pela agência reguladora em 2009, com semelhante eficácia para mesma

indicação, para indivíduos na faixa etária de 6 a 17 anos (HIRSH e PRINGSHEIM, 2016).

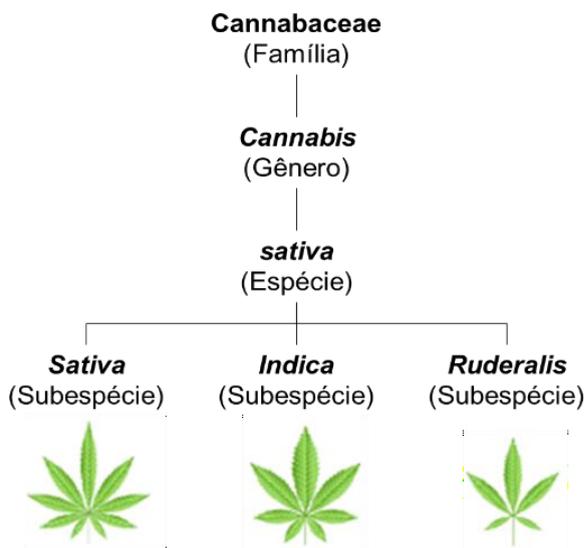
Os efeitos colaterais mais comuns aos antipsicóticos, como a risperidona e o aripiprazol, são sonolência, lentidão psicomotora, náuseas, ganho de peso, aumento de níveis séricos de prolactina, além de diabetes mellitus e distúrbios do movimento, como movimentos involuntários e discinesia, que também são descritos com bastante frequência (BROWN, 2017).

O ganho de peso é o efeito adverso mais comum, secundário aos agentes antipsicóticos. O aumento da prolactina sérica é um efeito colateral bem estabelecido, consequente ao uso da risperidona que, muitas vezes, impede a continuidade do tratamento. Em meninas, os achados comuns associados ao aumento da prolactina são galactorreia e amenorreia, enquanto em meninos principalmente ginecomastia (BROWN, 2017).

1.5. CANABIDIOL COMO UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA

Cannabis é um gênero de plantas da Ásia de flores resinosas, pertencente à família *Cannabaceae*, que inclui mais de 170 espécies. Atualmente, a literatura traz a *Cannabis sativa* como principal espécie deste gênero, sendo contemplada com três subespécies vegetais: *C. sativa* subsp. *sativa*, *C. sativa* subsp. *indicae* e *C. sativa* subsp. *ruderalis* (Figura 1) (CARREIRA, 2021).

Figura 1: Organização taxonômica da *Cannabis sativa* L.

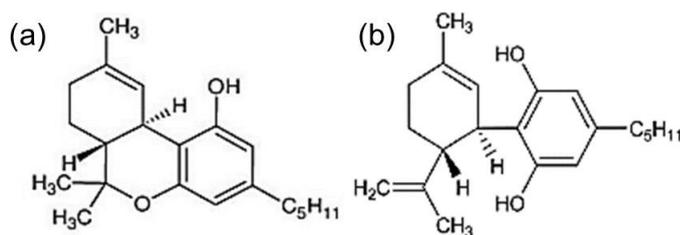


Fonte: Carreira, 2021.

De certo, constata-se que os seres humanos interagem com as plantas do gênero *Cannabis* há mais de 5 milênios, desde o surgimento da farmacopeia chinesa (GELLER e OLIVEIRA, 2021). Tal espécie vegetal é capaz de produzir através de seu metabolismo secundário constituintes como terpenoides e canabinoides. Esta última classe de metabólitos são as responsáveis pela atividade biológica da *C. sativa* enquanto os primeiros constituintes conferem o odor característico da espécie (BONINI, 2018; KUMPLERS e THACKER, 2019).

Dentre os fitocanabinoides, os mais abundantes são o tetrahydrocannabinol (THC), majoritário e responsável pelos efeitos psicoativos da planta, e o canabidiol (CBD), segundo metabólito mais abundante e sem perfil psicoativo (Figura 2).

Figura 2: Estrutura química do Tetrahydrocannabinol e do Canabidiol.



Legenda: (a) Tetrahydrocannabinol; (b) Canabidiol.

Fonte: PubliSBQ, 2022.

O CBD destaca-se como um dos principais componentes da planta *Cannabis sativa* e o mais apontado quanto a sua aplicabilidade medicinal. Salienta-se também que o CBD apresenta inúmeras propriedades farmacológicas, como anticonvulsivante, ansiolítica, antidepressiva, antipsicótica, sedativa, anti-inflamatória, neuroprotetora e antioxidante, além de oportunizar a neurogênese (TERTULIANO e 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 e gonorreia. Já na década de 30, o uso da *C. sativa* 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 e OLIVEIRA, 2021).

Nessa perspectiva, até 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, após a liberação do uso do CBD para o tratamento de epilepsias refratárias de crianças e adolescentes, através da Resolução nº 268, publicada pelo Conselho Nacional de Medicina do Estado de São Paulo, ocorreu um debate progressista acerca dos avanços da regularização sanitária com relação ao uso medicinal do canabidiol (MEDEIROS, 2020).

Em 2015, o CBD foi reclassificado no rol da ANVISA, sendo considerado 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 importação e comercialização. No ano seguinte (2016), autorizou-se a prescrição de medicamentos à base de canabidiol e THC. Por sua vez, em janeiro de 2017, o 1º medicamento à base de canabinoides, o Mevatyl®, indicado sob prescrição médica para o controle dos sintomas da esclerose múltipla como tratamento alternativo, foi registrado e, quatro meses depois, em uma conduta inédita, a ANVISA acrescentou a *Cannabis sativa* 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).

Contudo, ainda que a evolução da regulamentação da *C. sativa* seja promissora, famílias de baixo poder aquisitivo ainda não consegue realizar o tratamento devido ao alto custo associado à importação do medicamento, que é a única alternativa viável para a utilização do produto no país, sendo necessária a autorização da ANVISA (MEDEIROS, 2020).

Tendo em vista que a iniciação da produção nacional da planta para fins medicinais se tornou imprescindível, ainda em 2017, a Justiça Federal da Paraíba autorizou a Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE), primeira e, até hoje, a única associação no Brasil com permissão para o cultivo da maconha para a produção do óleo de CBD para fins exclusivamente medicinais e sua distribuição aos seus associados por um valor mais acessível (PRATA, 2020).

Nesse sentido, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) fizeram um acordo com a Associação à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal (APEPI), tendo como objetivo, o plantio e cultivo da planta em questão para produção científica e medicinal. Essas associações reúnem familiares de pacientes, principalmente pais de crianças com necessidades especiais (PNE), que fazem uso terapêutico do canabidiol. Além disso, muitas famílias solicitam autorização judicial para o plantio doméstico da erva, autocultivo ou a liberação da importação da substância, no qual, geralmente, obtêm-se sucesso (MEDEIROS, 2020).

A Sexta Turma do Superior Tribunal de Justiça (STJ) concedeu salvo-conduto para garantir a três pessoas que possam cultivar *Cannabis sativa* com a finalidade de extrair o óleo medicinal para uso próprio, sem o risco de sofrerem qualquer repressão por parte da polícia e do Judiciário (2022).

Os casos julgados pela turma dizem respeito a três pessoas que já usam o canabidiol – uma para transtorno de ansiedade e insônia; outra para sequelas do tratamento de câncer, e outra para insônia, ansiedade generalizada e outras enfermidades – e têm autorização da ANVISA para importar a substância. No entanto, elas alegaram dificuldade para continuar o tratamento, em razão do alto custo da importação.

Diante do exposto, o intuito é a defesa da descriminalização e legalização do CBD para o uso terapêutico aplicado, ou seja, em casos que a terapêutica convencional não se mostrou satisfatório; e além, uma melhor propagação perante à sociedade sobre os efeitos benéficos da planta *Cannabis sativa*, visto que há uma banalização acerca exclusivamente do seu efeito alucinógeno conhecido pela população de modo geral. Com a promoção do seu uso terapêutico, seu uso medicinal e seus benefícios perante à sociedade de modo geral, poderá deste modo por meio dos conselhos de medicina juntamente com o legislativo a elaborar leis e programas de incentivos que corroborem com estudos sobre a planta.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo abordar o potencial do canabidiol como uma nova perspectiva terapêutica para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista; comparando com o perfil farmacoterapêutico da risperidona.

1.6.2. Objetivos Específicos

- Abordar o perfil farmacoterapêutico da risperidona no tratamento do TEA;
- Realizar um levantamento sobre a utilização clínica de derivados da *Cannabis sativa* para o tratamento do TEA;
- Apresentar o potencial terapêutico do canabidiol no TEA.

1.7. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura científica com o objetivo de destacar uma nova e potencial abordagem terapêutica para o tratamento do transtorno do espectro autista a partir do canabidiol. O levantamento bibliográfico foi realizado entre março de 2021 e junho de 2022 nas seguintes bases de dados científicas: Scielo, PubMed, Periódico Capes e Google Acadêmico, sendo utilizadas as palavras-chave e descritores presentes no Quadro 1, fazendo uso do operador booleano AND e recuperando artigos em português, inglês e espanhol.

Quadro 1: Palavras-chave e descritores utilizados para a busca

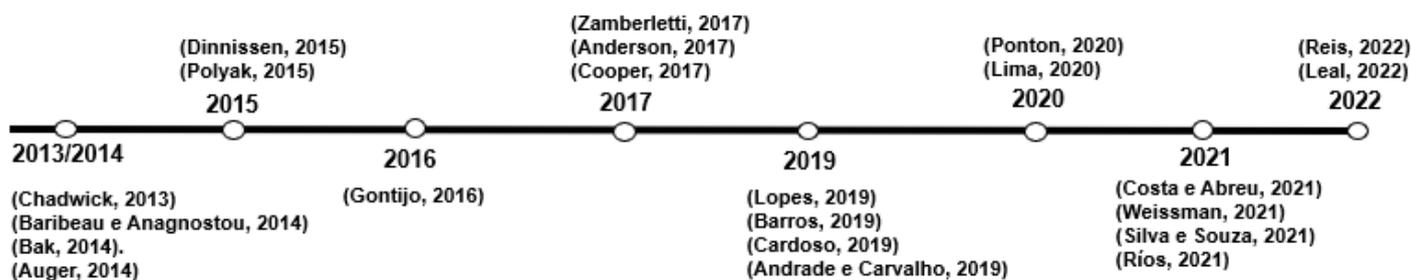
Palavras-chave	Descritores
Cannabis medicinal (<i>Medicinal Cannabis</i>)	Maconha medicinal (<i>Medical Marijuana</i>)
Canabinoides (<i>Cannabinoid</i>)	Agonista canabinoide (<i>Cannabinoid agonists</i>)
Canabidiol (<i>Cannabidiol</i>)	
Risperidona (<i>Risperidone</i>)	
Transtorno do espectro autista (<i>Autism Spectrum Disorder</i>)	

Os critérios de inclusão e exclusão se deram pela leitura dos títulos seguida dos resumos, filtrando as buscas para os últimos 10 anos, excluindo os que apresentavam informações irrelevantes e selecionados aqueles que apresentavam as palavras-chave buscadas. Em seguida, realizou-se uma leitura na íntegra dos trabalhos selecionados para o desenvolvimento do presente estudo.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados cerca de 50 artigos durante o levantamento nas 5 primeiras páginas de busca de cada fonte. Após os critérios de seleção e exclusão dos artigos duplicados, 22 trabalhos foram selecionados para a revisão, sendo considerados esses os principais para o desenvolvimento da trabalho.



2.1.1. Farmacoterapia do TEA

A terapia medicamentosa do Transtorno Espectro Autista está exclusivamente baseada no manejo dos sintomas associados ao transtorno em questão. Muitos medicamentos considerados no TEA são em sua maioria prescrita de forma *off-label*, ou seja, a atividade esperada não está descrita na bula e/ou não passou pela aprovação das autoridades que regulamentam o uso de medicamentos para tal indicação (BARROS NETO, 2019).

É notável que a farmacoterapia utilizada engloba fármacos de diferentes classes, como os antipsicóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN), antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e antidepressivos tricíclicos (ATC), entre outros fármacos, como apresentados no Quadro 2 (BARROS NETO, 2019; COSTA e ABREU, 2021).

Quadro 2: Fármacos utilizados no tratamento dos sintomas do TEA.

FÁRMACO	CLASSE TERAPÊUTICA	EFEITOS BENÉFICOS NO TEA
CLOZAPINA	Antipsicóticos atípicos	Hiperatividade, agressividade e estereotipia.
RISPERIDONA	Antipsicóticos atípicos	Ansiedade, irritabilidade, agressividade, estereotipia e depressão.
ARIPIRAZOL	Antipsicóticos atípicos	Irritabilidade, estereotipia e hiperatividade
FLUOXETINA	ISRS	Estereotipia
FLUVOXAMINA	ISRS	Estereotipia e agressividade
SERTRALINA	ISRS	Comportamentos repetitivos e disruptivos.
PAROXETINA	ISRS	Agressividade
ESCITALOPRAM	ISRS	Estereotipia, hiperatividade, irritabilidade e fala inadequada
CITALOPRAM	ISRS	Estereotipia
NORTRIPTILINA	ATC	Hiperatividade, agressividade e estereotipia
CLOMIPRAMINA	ATC	Hiperatividade, agressividade e estereotipia
VENLAFAXINA	IRSN	Déficits sociais, hiperatividade, problemas de comunicação e comportamentos e interesses restritos
VALPROATO	Anticonvulsivantes	Instabilidade afetiva, linguagem repetitiva e agressividade
LAMOTRIGINA	Anticonvulsivantes	Irritabilidade, agressividade, estereotipia.
LEVETIRACETAM	Anticonvulsivantes	Impulsividade, hiperatividade, labilidade emocional e agressividade.
AMANTADINA	Antagonistas do receptor de glutamato	Hiperatividade e déficits na linguagem.
MEMANTINA	Antagonistas do receptor de glutamato	Irritabilidade, hiperatividade, linguagem e comportamento social inadequado.
GALANTAMINA	Inibidores da colinesterase	Hiperatividade, irritabilidade, desatenção, inadequação da fala e retraimento social.
RIVASTIGMINA	Inibidores da colinesterase	Déficits nos comportamentos globais.
DONEPEZILA	Inibidores da colinesterase	Hiperatividade e irritabilidade.
METILFENIDATO	Estimulante	Hiperatividade, impulsividade e déficit de atenção.
CLONIDINA	Agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos	Hiperatividade, agressividade, flutuação de humor e distúrbios do sono.

Fonte: Costa e Abreu, 2021.

Legenda: Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina (ISRS); Antidepressivos Tricíclicos (ATC); Inibidores da Receptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN).

Apesar da lista ampla de medicamentos, pesquisadores como Costa e Abreu (2021) apontam que ainda não há um tratamento específico para o transtorno em si. A farmacoterapia utilizada no tratamento do autismo está baseada principalmente no gerenciamento de sintomas comportamentais e/ou mentais, ou seja, caracteriza-se como uma intervenção paliativa para controle dos sintomas.

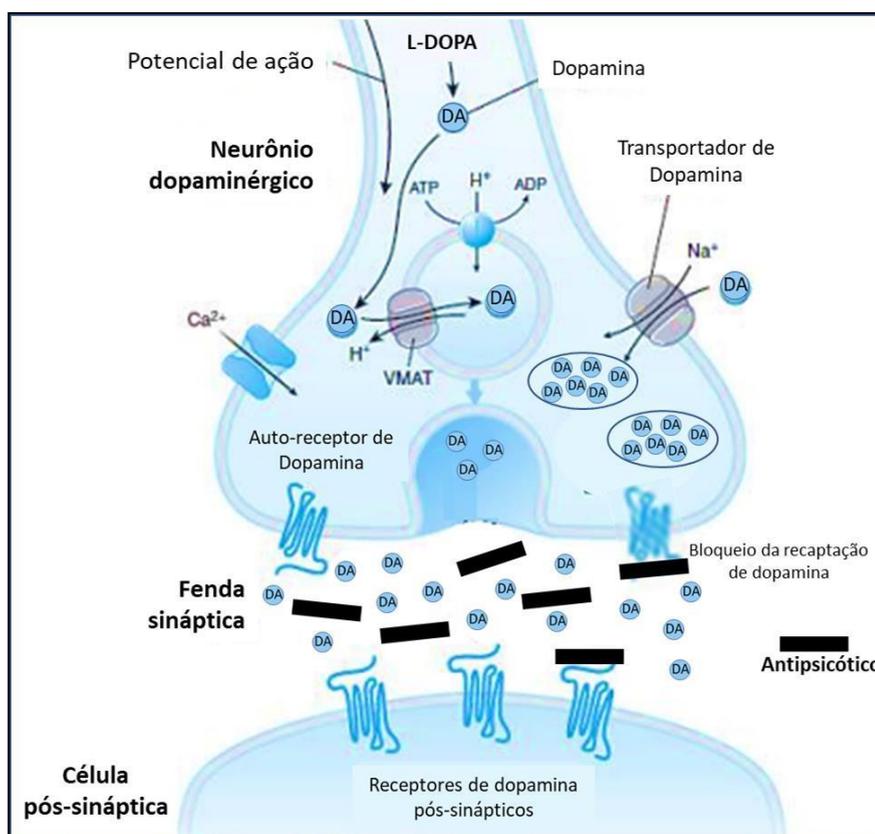
2.1.2. Perfil Farmacoterapêutico da Risperidona no TEA

A risperidona, foi aprovada em 2006 pela FDA nos EUA, para o tratamento da irritabilidade e agressividade associadas ao autismo, tendo sido posteriormente aprovada também pela Agência Europeia de Medicamentos (BARIBEAU e ANAGNOSTOU, 2014).

É importante destacar que, no Brasil, apenas os fármacos risperidona e a periciazina são aprovados pela ANVISA para o tratamento do TEA, para controle de casos de ansiedade, agressividade e depressão (BARROS NETO, 2019).

A risperidona é um antipsicótico atípico que atua através do antagonismo de receptores serotoninérgicos subtipo 5-HT₂ e de receptores dopaminérgicos subtipo D₂ a nível cerebral (Figura 3). É um antagonista monoaminérgico seletivo que apresenta alta afinidade para os receptores subtipo 5-HT₂ da serotonina, receptores adrenérgicos subtipos alfa-1 e alfa-2, receptor H₁ da histamina e receptores dopaminérgicos D₂; moderada a baixa afinidade para os receptores serotoninérgicos subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} e 5-HT_{1D} e baixa para os receptores dopaminérgicos subtipo D₁. Além disso, a risperidona não apresenta afinidade por receptores colinérgicos muscarínicos e receptores adrenérgicos beta-1 e beta-2 (DINNISSEN, 2015).

Figura 3: Mecanismo de ação dos antipsicóticos.



Adaptado de Moura e Reyes (2002)

Legenda: Transportador Vesicular de Monoamina (VMAT); Dopamina (DA).

Após aprovação pelas agências reguladoras FDA e ANVISA, a risperidona tornou-se o medicamento antipsicótico mais utilizado no tratamento do TEA, principalmente em crianças maiores de 5 anos que apresentam quadros de irritabilidade, com agressão, episódios de raiva e/ou crises de automutilação (ASSIS, 2021). Estudos apontam também o uso clínico em diferentes pacientes autistas, principalmente no tratamento da irritabilidade, hiperatividade, retraimento social, estereotipia e fala inapropriada, característicos do TEA, sendo um medicamento de primeira escolha no tratamento (HESAPCIOGLU, 2020).

Os pacientes que não possuem histórico familiar de TEA quando tratados com risperidona apresentam uma resposta clínica mais eficiente do que aqueles que possuem histórico, que por sua vez costumam apresentar casos mais graves e/ou complexos do transtorno em questão (POLYAK, 2015; PIZZO, 2019).

Apesar da sua eficácia comprovada, continuam a ser reportados efeitos adversos relacionados ao uso da risperidona. Os efeitos mais comuns são fadiga, sedação, sonolência, sintomas extrapiramidais (alterações de movimento e coordenação motora), aumento de apetite, ganho de peso ponderal e hiperprolactinemia. A maioria destes efeitos são transitórios ou tratáveis e de intensidade leve a moderada (DINNISSEN, 2015).

Um ponto que merece destaque é que o uso contínuo da risperidona pode acarretar em consequências mais graves, síndrome metabólica, hiperprolactinemia, síndrome extrapiramidal, diminuição do limiar convulsivo e até mesmo a síndrome neuroléptica maligna, o que levanta a necessidade de tratamentos alternativos ou complementares para o TEA, visando a saúde e o bem-estar dos pacientes envolvidos, porém, ainda assim, deve-se analisar caso a caso para a melhor farmacoterapia, seja ela com antipsicóticos ou não (LOPES, 2019; PERESSINI, 2020).

Silva e Souza (2021) apontaram em seu estudo que cerca de 57% dos pacientes autistas são medicados, onde, majoritariamente (40,7%), há a utilização do antipsicótico risperidona. Além disso, os autores relatam que mais da metade dos pacientes apresentaram efeitos adversos como aumento de apetite e ganho de peso. Contudo, de acordo com os cuidadores entrevistados durante o estudo, o tratamento não medicamentoso proporciona uma qualidade de vida melhor aos pacientes.

Bak e colaboradores (2014) destacam que o ganho de peso em crianças com graves comportamentos disruptivos tratadas com risperidona se dá de forma rápida e significativa.

Um estudo realizado em 2014, pela equipe do pesquisador Boon-Yasidhi, reforçou a necessidade de um monitoramento do peso, quando na terapia medicamentosa com a risperidona. Os pesquisadores destacaram que ainda que seja efetiva, principalmente em pacientes de até 15 anos, a ocorrência de efeitos adversos associados à risperidona era comum em indivíduos com o transtorno do espectro autista (BOON-YASIDHI, 2014; MANEETON, 2018).

Além do ganho de peso ponderal a risperidona ocasiona alterações metabólicas, como o aumento da resistência à insulina e a hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia, relacionando-se à combinação entre fatores genéticos e

ambientais (BOON-YASIDHI, 2014). Tais efeitos adversos apresentam uma taxa de aparecimento maior em crianças e jovens medicados com antipsicóticos atípicos, como a risperidona, quando comparados a uma população adulta, o que tem repercussões importantes no crescimento e síndrome metabólicos (BAK, 2014).

Alguns estudos demonstraram que a frequência da intolerância à glicose e o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é significativamente maior em pacientes com TEA tratados com antipsicóticos atípicos do que aqueles sem tratamento. Esse risco é ainda maior em pacientes com idade menor que 24 anos, onde as alterações metabólicas referidas têm um impacto negativo no risco de síndrome metabólica e doença cardiovascular e sua evolução é influenciada pela duração e idade de aparecimento, fazendo com que exista uma preocupação crescente sobre a manutenção desta terapêutica a longo prazo (AUGER, 2014).

Estudos recentes, como o do pesquisador Weissman (2021) evidenciaram uma série de efeitos adversos, como ganho de peso, aumento do apetite, fadiga, sonolência, tontura, salivação, tremor e constipação associados ao tratamento com a risperidona. Além disso, a possibilidade do tratamento em causar alterações cardíacas, o que corrobora com o que foi pontuado por Silva e Souza (2021), em que, o uso da risperidona apresenta mais chances de não promover melhorias no comportamento agressivo e está diretamente associado a uma gama de efeitos adversos danosos ao paciente (SILVA e SOUZA, 2021; WEISSMAN, 2021).

Mesmo que bem tolerada em crianças com comportamento disruptivo, a partir da monoterapia ou em terapias associadas, em baixa dose, o uso deste antipsicótico acaba não só elevando o índice de massa corporal, mas também prejudicando o paciente em diferentes instâncias, podendo até mesmo não apresentar a resposta clínica esperada, como supracitado. Dessa forma, os estudos reforçam que a prescrição da risperidona para TEA deve ser avaliada caso a caso e implementada apenas em casos extremos (BEHMANESH, 2019; AL-HUSEINI, 2022).

Nesse contexto, considera-se o estudo de novas alternativas de tratamento para os indivíduos com TEA.

2.1.3. Canabidiol: uma nova abordagem terapêutica para o TEA

Um considerável número de pesquisas sobre o TEA surgiu nos últimos anos, entretanto, a base neurobiológica não está totalmente compreendida, o que pode contribuir para ausência de medicamentos específicos. Nesse contexto, o sistema endocanabinoide emergiu como um alvo promissor para terapêutica do TEA (ZAMBERLETTI, 2017).

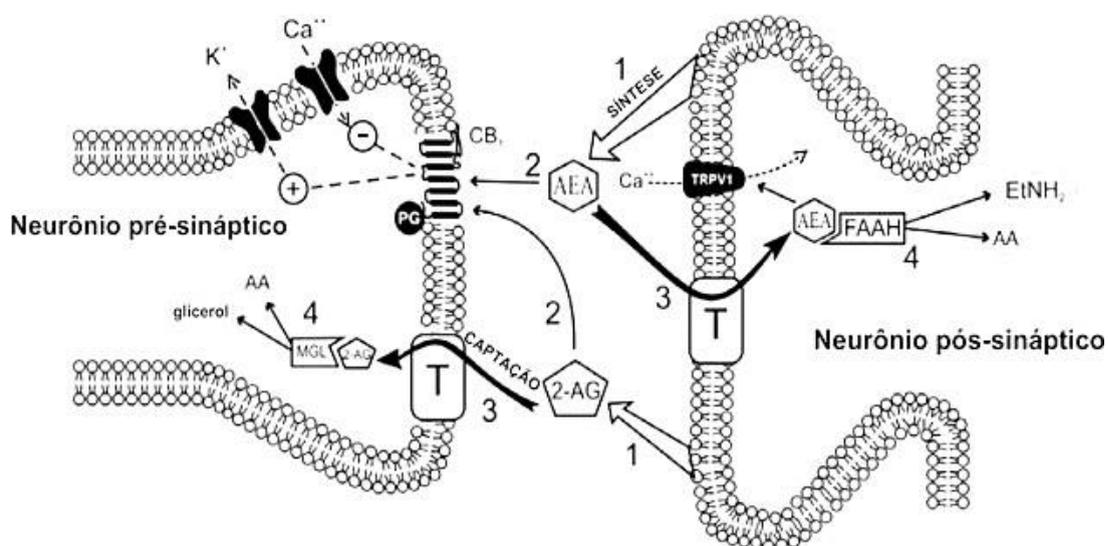
O sistema endocanabinoide representa um importante sistema neuromodulador envolvido na regulação de respostas emocionais, reatividade comportamental ao contexto e interação social. Ademais, encontra-se alterado em condições neurológicas frequentemente presentes em subgrupos de pacientes diagnosticados com TEA, como convulsões, ansiedade, deficiência intelectual e distúrbios do padrão do sono. Estudos apontam que o sistema endocanabinoide está envolvido na modulação de muitas funções celulares e vias moleculares alteradas no TEA, como a transmissão gabaérgica e glutamatérgica desequilibrada, estresse oxidativo, metabolismo energético e desregulação do sistema imune (ZAMBERLETTI, 2017).

As pesquisas voltadas para elucidação do modo de ação do tetraidrocanabinol fizeram com fosse descoberto um receptor canabinoide, presente no sistema nervoso central, chamado de receptor canabinoide-1 (CB1), responsável pelos efeitos psicotrópicos dos canabinoides de forma geral (GONTIJO, 2016). Em seguida, foi identificado o receptor canabinoide-2 (CB2), encontrado nos órgãos e tecidos periféricos, bem como no sistema imune (GONTIJO, 2016).

Ambos os receptores são de natureza metabotrópica e acoplados à proteína G inibitória e apresentam caráter inibitório, tendo como principais representantes, o N-araquidonoil-etanolamina (AEA), popularmente conhecido como anandamida, que é sintetizado a partir de outras N-acetil-etanolaminas e metabolizado pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que é sintetizado a partir de fosfolipídeos de inositol via fosfolipase C e diacilglicerol lipase (DGL), sendo degradado pela monoacilglicerol lipase (MGL) (Figura 4) (CARDOSO, 2019; CURY, 2020).

O AEA é capaz de ativar os receptores CB1, quando em baixas doses, induzindo os efeitos ansiolíticos. Porém, quando em grandes concentrações, o AEA é capaz de ativar os receptores vaniloides de potencial transitório do tipo 1 (TRPV1), facilitando a liberação de glutamato, trazendo respostas opostas às da ativação do CB1 (ULIANA, 2018; CARDOSO, 2019).

Figura 4: Sistema Endocanabinoide.



Legenda: (1) Liberação dos endocanabinoides na membrana dos neurônios pré-sinápticos após o influxo de cálcio; (2) Ativação dos receptores pré-sinápticos CB1 para restrição da atividade neuronal; (3) Remoção na fenda sináptica pela captação na pós e pré-sinapses; (4) A AEA acopla-se ao TRPV1, com consequências opostas às da ativação do CB1, e passa por hidrólise pela FAAH, enquanto a 2-AG é hidrolisada pela MGL. Fonte: Cardoso, 2019.

Em 2013, Chadwick e sua equipe descreveram a atividade neuroprotetora de um derivado canabinoide, o canabidiol. Entretanto, alguns estudos pré-clínicos e clínicos relataram efeitos nocivos do uso da espécie *Cannabis sativa* em crianças e adolescentes, como o prejuízo no desenvolvimento cerebral (RUBINO e PAROLARO, 2016; DOW-EDWARDS, 2018).

Por outro lado, estudos mostram que o uso do CBD como tratamento complementar do TEA trouxe uma melhora significativa, e positiva, no âmbito comportamental dos pacientes, reduzindo problemas de comunicação, estresse, hiperatividade e ansiedade, bem como avanços positivos em relação aos aspectos

escolares, na qualidade do sono, foco e interação social (ANDERSON, 2017; COOPER, 2017; GAILLARD, 2019).

Andrade e Carvalho (2019) destacaram que os responsáveis por crianças autistas deslumbraram uma alternativa terapêutica eficaz a partir de resultados promissores do uso do óleo da espécie *Cannabis sativa* em indivíduos como sintomas como ansiedade, agressividade, pânico, acessos de raiva e autoagressão/autoflagelação. Com isso, muitos pais de crianças diagnosticadas com TEA e sintomas severos, e até mesmo com casos de epilepsia, começaram a recorrer ao CBD como alternativa (ANDRADE e CARVALHO, 2019).

Além disso, observa-se uma melhora considerável na qualidade de vida das famílias de pacientes autistas, visto que tais pacientes apresentaram maior autonomia em atividades diárias, como tomar banho e se vestir, menores episódios de raiva, convulsões e comportamentos repetitivos, aumentando suas habilidades de comunicação (BAR-LEV, 2019; PONTON, 2020).

Um estudo demonstrou que mais de 80% de pais de crianças com TEA que receberam tratamento com CBD reportaram melhora moderada ou significativa nos sintomas de seus filhos (SCHLEIDER, 2019), transtornos de déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios do sono e convulsões apresentaram melhora de mais de 30%, quando tratados com CBD (FLEURY-TEIXEIRA *et al*, 2019).

Recentemente, foi publicado um relato de caso em que uma criança de 3 anos de idade, diagnosticada com autismo com indicação terapêutica psicomotora, comportamental e fonoaudiológica, iniciou o tratamento alternativo com CBD. Após um ano de tratamento, o paciente apresentou um progresso significativo no controle de crises e na evolução de capacidades empáticas, adaptativas e sociais, melhorando até mesmo a relação escolar. O caso reforça a ideia de que o diagnóstico e o acompanhamento terapêutico precoce são fundamentais para o desenvolvimento de indivíduos com TEA (RÍOS, 2021).

Embora não esteja completamente elucidado o efeito terapêutico do CBD em pacientes com TEA, sabe-se que, há o envolvimento da regulação dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, cujos receptores estão envolvidos na fisiopatologia do transtorno e possuem ação inibitória e excitatória,

respectivamente (REGO, 2012). Tais neurotransmissores regulam uma série de atividades do comportamento, que englobam sono e vigília, aprendizagem, memória e dor, que podem estar relacionados com diversos transtornos neurológicos e psiquiátricos, incluindo o TEA (SCHLEIDER, 2019).

Esses neurotransmissores produzem respostas biológicas através de alterações na condução de íons, como K^+ , Cl^- , Na^+ e Ca^{2+} através de canais iônicos presentes na membrana neuronal, e assim, regular a hiperatividade neuronal tornando-se um alvo farmacológico (REGO, 2012). Nesse contexto, o sistema endocanabinoide por meio da modulação pelos canabinoides, como o CBD parece influenciar os processos cognitivos alterando positivamente os sintomas do TEA, incluindo a comunicação, sono e organização global (DA COSTA, 2014; SALGADO e CASTELLANOS, 2018).

Uma vez que o CBD possui baixa afinidade pelo receptor CB1, sua atuação também pode estar relacionada ao receptor serotoninérgico subtipo 5-HT1A (DA COSTA, 2014), através de um perfil agonista deste receptor, justificando suas propriedades farmacodinâmicas, como anticonvulsivante, sedativa, hipnótica, ansiolítica, antipsicótica, antidepressiva e anti-inflamatória (LIMA, 2020). Sendo assim, pode-se dizer que os efeitos da *C. sativa* estão relacionados aos dois sistemas: o endocanabinoide e o serotoninérgico.

Minella e Linartevichi (2021) reforça em seus estudos o potencial do canabidiol no controle e redução de crises epiléticas, bem como na regulação do sono, melhora na comunicação (seja ela verbal ou não-verbal), bem como na autoestimulação de pacientes com autismo de nível 1. Esta atividade está relacionada a redução da hiperexcitabilidade neuronal em pacientes com TEA, uma vez que o CBD apresenta ação ansiolítica (PEREIRA, 2021).

Uma das principais vantagens do tratamento terapêutico com a espécie *Cannabis sativa* é a possibilidade de redução ou mesmo a suspensão de medicamentos psicofármacos convencionalmente prescritos, por apresentarem toxicidade maior quando comparados com o CBD, que apresenta efeitos colaterais leves ou transitórios, como sonolência e falta de apetite (MINELLA e LINARTEVICH, 2021).

Como o TEA ainda não possui um tratamento que seja capaz de melhorar as três esferas do transtorno, ou seja, o desenvolvimento cognitivo, comportamental e a interação social, pesquisas apontam o CBD como molécula capaz de melhorar todos esses aspectos. Além disso, não foram observados efeitos psicoativos nos pacientes tratados com CBD (FLEURY-TEIXEIRA, 2019; SCHLEIDER, 2019; ARAN, 2021).

Vale destacar que a terapia com CBD proporciona uma redução na quantidade de medicamentos administrados aos pacientes, seja de forma concomitante (polifarmácia) e/ou na dosagem administrada, chegando até mesmo a possibilitar a interrupção de alguns fármacos, trazendo resultados favoráveis aos pacientes, principalmente quando relacionados aos efeitos colaterais dos medicamentos comumente utilizados no tratamento do TEA (SHARMA, 2018; ARAN, 2019; FLEURY-TEIXEIRA, 2019; PEREIRA, 2021).

Como já demonstrado nesse trabalho, os estudos clínicos demonstram que os efeitos colaterais dos psicofármacos, base do tratamento convencional do TEA, excedem seus benefícios, ocasionando consequências graves nos pacientes que os utiliza, como casos graves de nefropatia, hepatopatia e até mesmo síndromes metabólicas. Tais observações, corroboram com o uso do CBD na farmacoterapia do TEA, uma vez que seus efeitos colaterais são leves ou até mesmo transitórios, como alteração de apetite, irritabilidade e sonolência (PEREIRA, 2021).

Outro ponto importante, é que muitas vezes os pacientes apresentam melhora mais efetiva através do uso combinado de canabinoides e antipsicóticos. Ademais, o CBD pode ser considerado um excelente adjuvante, por sua eficácia e segura, como demonstrado no estudo de Silva Junior (2021). Os pesquisadores acompanharam 31 crianças que receberam a administração do extrato de *Cannabis sativa* e observaram melhora geral em relação à interação social, na ansiedade e no quadro de agitação psicomotora, com apenas 3 crianças relatando efeitos colaterais leves (SILVA JÚNIOR, 2021).

É válido ressaltar que a espécie *Cannabis sativa* também vem sendo implementada no tratamento de doenças neurodegenerativas, como mostra o levantamento realizado por Reis e colaboradores (2022), a partir, principalmente, do seu elevado potencial neuroprotetor, reduzindo sinais patológicos em condições que

afetam o sistema nervoso, apresentando uma margem terapêutica segura (REIS, 2022).

Estudos observacionais, como o de Leal e colaboradores (2022), ressaltaram que nos últimos anos com cenário vivido por conta da pandemia por Covid-19, muitos pacientes autistas voltaram a apresentar episódios de crises agressivas. Os pacientes que fizeram o controle a base de *Cannabis sativa* apresentaram um avanço considerável em sintomas centrais, como agitação, estereotipia e irritabilidade. Em seguida, com a dose sendo aumentada para controle da crise de agressividade, também foi observado quadro de melhora. Contudo, houve relato de aumento de sudorese e apetite, fazendo com que o tratamento fosse suspenso, já dado o desenvolvimento de grau II de obesidade proporcionado pelo histórico de uso de psicofármacos prévios ao CBD (LEAL, 2022).

Frente aos resultados obtidos, pode-se afirmar que há um potencial terapêutico da planta *Cannabis sativa* no tratamento do transtorno do espectro autista, contudo, ainda se mostra necessário aprofundar os estudos referentes não só à posologia, mas também em relação às condições de segurança, como os efeitos adversos e interações medicamentosas, para que o tratamento com o CBD seja implementado no Brasil, tanto como monoterapia ou como adjuvante da terapia convencional, melhorando diversos aspectos relacionados ao paciente com TEA e seus familiares.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo que ainda não existam medicamentos aprovados capazes de proporcionar remissão completa dos sintomas associados ao Transtorno do Espectro Autista, o uso do canabidiol é de extrema importância para a melhora da qualidade de vida destes pacientes, seja no tratamento do transtorno em si ou apenas relacionado aos sintomas, como distúrbios do sono, hiperatividade e convulsões, pois acabam apresentando efeitos adversos mais leves e/ou toleráveis do que os psicofármacos utilizados usualmente no tratamento do TEA, como é o caso da risperidona.

Com o acompanhamento multidisciplinar, a sintomatologia tende a ser atenuado ao longo da vida, promovendo uma melhor qualidade de vida do indivíduo e de sua família. Embora não haja uma cura para o TEA, a polifarmácia por vezes é necessária, principalmente em jovens e adultos, o que pode ocasionar diversos efeitos adversos e inúmeras interações medicamentosas.

Por isso, diante da relevância do tema, o profissional farmacêutico tem um papel de extrema importância para o acompanhamento do paciente e notificação de possíveis interações medicamentosas, pois é na atenção farmacêutica ao paciente com TEA que ele pode intervir com orientações, com o uso adequado dos medicamentos, harmonização terapêutica, revisão, avaliação a posologia e monitoramento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HUSEINI, S. et al. Effectiveness and Adverse Effects of Risperidone in Children with Autism Spectrum Disorder in a Naturalistic Clinical Setting at a University Hospital in Oman. **Autism Research and Treatment**, v. 2022, 2022.

ALMEIDA, C.M.; ALBUQUERQUE, K. Autismo: Importância da Detecção e Intervenção Precoces. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 1, p.488-502, 2017.

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

ANDERSON, C. L. et al. Cannabidiol for the treatment of drug-resistant epilepsy in children: current state of research. **Journal of Pediatric Neurology**, v. 15, n. 04, p. 143-150, 2017.

ANDRADE, K.K.P.M., CARVALHO, M.E.B. **Percepção dos responsáveis por crianças autistas sobre o uso de canabinoides no tratamento de sintomas desencadeados pelo espectro autista**. Monografia (Bacharelado em Farmácia), Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, 2019.

ARAN, A. et al. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2019.

ARAN, A. et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular autism**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021.

ATLADOTTIR, H.O., *et al.* The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. **European child & adolescent psychiatry**, v. 24, n. 2, p. 173-183, 2015.

AUGER, F., *et al.* Long-Term Risperidone Treatment Induces Visceral Adiposity Associated with Hepatic Steatosis in Mice: A Magnetic Resonance Approach. **Schizophrenia Research and Treatment**, v. 2014, 2014.

BAK, M., *et al.* Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e94112, 2014.

BARIBEAU, D. A.; ANAGNOSTOU, E. An update on medication management of behavioral disorders in autism. **Current psychiatry reports**, v. 16, n. 3, p. 1-13, 2014.

BAR-LEV, L.S. et al. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019.

BARROS NETO, S.G.; *et al.* Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 19, n. 2, p. 38-60, 2019.

BEHMANESH, H. et al. Risperidone combination therapy with propentofylline for treatment of irritability in autism spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Clinical neuropharmacology**, v. 42, n. 6, p. 189-196, 2019.

BENT, S.; HENDREN, R. L. Complementary and alternative treatments for autism part 1: evidence-supported treatments. **AMA journal of ethics**, v. 17, n. 4, p. 369-374, 2015.

BOON-YASIDHI, V. et al. Adverse effects of risperidone in children with autism spectrum disorders in a naturalistic clinical setting at Siriraj Hospital, Thailand. **Psychiatry Journal**, v. 2014, 2014.

BOON-YASIDHI, V. et al. Adverse effects of risperidone in children with autism spectrum disorders in a naturalistic clinical setting at Siriraj Hospital, Thailand. **Psychiatry Journal**, v. 2014, 2014.

BROWN, J. T. et al. Pharmacogenomics of autism spectrum disorder. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 4, p. 403-414, 2017.

CARDONA, F. et al. Developmental profile and diagnoses in children presenting with motor stereotypies. **Frontiers in pediatrics**, v. 4, p. 126, 2016.

CARDOSO, S.R. **Canabidiol: Estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil**. Dissertação (Mestrado profissional em farmacologia clínica), Universidade Federal do Ceará, 144p, 2019.

CARREIRA, L. D. **Potencial Terapêutico da Cannabis sativa no tratamento de Perturbações do Espectro do Autismo**. Monografia (Graduação em Farmácia), Universidade de Coimbra, Portugal, 2021.

CHADWICK, B. et al. Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. **Frontiers in psychiatry**, v. 4, p. 129, 2013.

CHRISTENSEN, D. L. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 65, n. 3, p. 1, 2016.

COOPER, R; et al. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. **European Neuropsychopharmacology**, vol. 27, n. 8, p. 795-808, 2017.

COSTA, G.O.N; ABREU, C.R.C. Os benefícios do uso de psicofármacos no tratamento de indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA): revisão bibliográfica. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 4, n. 8, p. 240-251, 2021.

CURY, R. et al. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, v. 7, n. 2, p. 148-170, 2020.

DA COSTA, L. A. *et al.* Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. **Revista da Biologia**, 2014.

DINNISSEN, M. *et al.* Clinical and pharmacokinetic evaluation of risperidone for the management of autism spectrum disorder. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 11, n. 1, p. 111-124, 2015.

DOW-EDWARDS, D. Maternal drug abuse and adverse effects on neurobehavior of offspring. In: **Handbook of Developmental Neurotoxicology**. Academic Press, 2018. p. 487-497.

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**, p. 1145, 2019.

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**, vol. 10, n. 1145, p. 1-9, 2019.

FOMBONNE, E. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, n. 5, p. 1669-1685, 2016.

GAILLARD, J. B. Positive Autism Intervention with Cannabidiol: A Case Study. **American Journal of Endocannabinoid Medicine**, vol. 1, p. 55-58, 2019.

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

GOLAN, D.E; T *et al.* Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia, 2ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GONTIJO, E.C. *et al.* Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.

GRAF, W. D. *et al.* The autism “epidemic”: ethical, legal, and social issues in a developmental spectrum disorder. **Neurology**, v. 88, n. 14, p. 1371-1380, 2017.

HANSEN, S. N. *et al.* Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. **JAMA pediatrics**, v. 169, n. 1, p. 56-62, 2015.

HESAPCIOGLU, S.T. *et al.* Olanzapine, risperidone, and aripiprazole use in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 72, p. 101520, 2020.

HIRSCH, L. E.; PRINGSHEIM, T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2016.

KOGAN, M. D. *et al.* The prevalence of parent-reported autism spectrum disorder among US children. **Pediatrics**, v. 142, n. 6, 2018.

- KUMAR, B. *et al.* Drug therapy in autism: a present and future perspective. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 6, p. 1291-1304, 2012.
- LOPES, A.M.C.S. O autismo e suas conexões: qual medicação para o autista?. **Psicologia em Revista**, v. 25, n. 3, p. 1343-1352, 2019.
- MANEETON, N. *et al.* Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 14, p. 1811, 2018.
- MEDEIROS, M. P. **As implicações penais concernentes à regulamentação do uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais**. Andradina: Editora Meraki, 2020.
- MEMARI, A.H. *et al.* Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders: perspective from a developing country. **Research in developmental disabilities**, v. 33, n. 2, p. 563-569, 2012.
- MINELLA, F.C.O.; LINARTEVICH, V.F. Efeitos do canabidiol nos sinais e comorbidades do transtorno do espectro autista. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e64101018607-e64101018607, 2021.
- MINELLA, F.C.O.; LINARTEVICH, V.F. Efeitos do canabidiol nos sinais e comorbidades do transtorno do espectro autista. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e64101018607-e64101018607, 2021.
- MOURA, M.R.L.; REYES, F.G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Revista de nutrição*, v. 15, n. 2, p. 223-238, 2002.
- MURPHY, C. M. *et al.* Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. **Neuropsychiatric disease and treatment**, 2016.
- PAULA, C. S. *et al.* Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. **Journal of autism and developmental disorders**, v. 41, n. 12, p. 1738-1742, 2011.
- PEREIRA, I.C. *et al.* O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira Militar De Ciências**, v. 7, n. 18, 2021.
- PERESSINI, S. **Respuesta clínica al tratamiento con Risperidona en pacientes con Trastorno del espectro Autista**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Médicas, 2020.
- PIZZO, L. *et al.* Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 4, p. 816-825, 2019.
- POLYAK, A. *et al.* An assessment of sex bias in neurodevelopmental disorders. **Genome medicine**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2015.

PONTON, J. A. 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**, vol. 14, n. 162, p. 1-7, 2020.

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

PUBLISBQ. **Canabidiol, C21H30O2**. Disponível em: <http://qnint.s bq.org.br/novo/index.php?hash=molecula.509>. Acesso em: 27 jun. 2022.

REGO, S. W. S. E. **Autismo: fisiopatologia e biomarcadores**. Dissertação (Mestrado em medicina), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 66p, 2012.

REIS, J.P. et al. Ação terapêutica da cannabis sativa em doenças neurodegenerativas. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 40100-40112, 2022.

RÍOS, M.X.P. et al. Utilización de Cannabidiol en un paciente pediátrico con trastorno del espectro autista y epilepsia: Informe de caso. **Revista Ecuatoriana de Pediatría**, v. 22, n. 2, p. 10: 1-8, 2021.

RUBINO, T.; PAROLARO, D. The impact of exposure to cannabinoids in adolescence: insights from animal models. **Biological psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 578-585, 2016.

SALGADO, C. A.; CASTELLANOS, D. Autism Spectrum Disorder and Cannabidiol: Have We Seen This Movie Before?. **Global Pediatric Health**, v. 5, 29 nov. 2018.

SALOMONE, E. et al. Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 10, p. 1277-1285, 2015.

SCHLEIDER, L. B., *et al.* Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. **Scientific Reports**, v.9, n.1, p.200, 2019.

SHARMA, R. S.; GONDA, X.; TARAZI, F. I. Autism Spectrum Disorder: Classification, Diagnosis and Therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 190, p. 91-104, 2018.

SILVA, I.F.M.; SOUSA, M.N.A. Tratamento medicamentoso e não medicamentoso em pacientes com transtorno do espectro autista: percepção de cuidadores. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e293101018857-e293101018857, 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: 08 mar. 2022.

SOUSA, P.M.L.; SANTOS, I.M.S.C. Caracterização da Síndrome Autista, **Psicologia.com.pt**, v. 10. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Pedro-Sousa-40/publication/267808985_CHARACTERIZACAO_DA_SINDROME_AUTISTA/links/547747510cf293e2da25f98d/CARACTERIZACAO-DA-SINDROME-AUTISTA.pdf.

SUPERIOR TRIBUNAL DE JUSTIÇA. **Sexta turma dá salvo-conduto para pacientes cultivarem Cannabis com fim medicinal**. Disponível em: <https://www.stj.jus.br/sites/portalp/Paginas/Comunicacao/Noticias/14062022-Sexta-Turma-da-salvo-conduto-para-pacientes-cultivarem-Cannabis-com-fim-medicinal.aspx#:~:text=Por%20unanimidade%2C%20a%20Sexta%20Turma,da%20pol%C3%ADcia%20e%20do%20Judici%C3%A1rio>. Acesso em: 10 jul 2022.

TERTULIANO, P.H.A. *et al.* O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 7, n. 18, 2021.

ULIANA, D.L.M. **Os receptores CB1 e TRPV1 da porção ventral do córtex pré-frontal medial modulam a resposta emocional condicionada: participação das neurotransmissões colinérgica, glutamatérgica e nitrérgica**. Tese (Doutorado em Farmacologia), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 206f, 2018.

ZAMBERLETTI, E.; GABAGLIO, M.; PAROLARO, D. The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. **International Journal of Molecular Sciences**, 2017.

WEISSMAN, L.; Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions. **UpToDate [periódicos na Internet]**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-pharmacologic-interventions>. Acesso em: 25 jun 2022.

WINK, L. K. *et al.* Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 78-82, 2014.