

# USO DO CANABIDIOL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA

## USE OF CANNABIDIOL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER IN BRAZIL: LITERATURE REVIEW

Lara dos Santos Silva<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-7354-3207>

Gabriele de Jesus Silva<sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-7547-521>

Natanael dos Santos Sousa<sup>3</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-6233-3765>

Terezinha Medeiros Gonçalves de Loureiro<sup>4</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-2558-7795>

<sup>1</sup>Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade do Estado do Pará. Departamento de Ciências Naturais. Belém, Pará, Brasil. E-mail: lara.ssilva@outlook.com

<sup>2</sup>Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade do Estado do Pará. Departamento de Ciências Naturais. Belém, Pará, Brasil. E-mail: gabriele.jsilva@outlook.com

<sup>3</sup>Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas. Universidade do Estado do Pará. Departamento de Ciências Naturais. Belém, Pará, Brasil. E-mail: nathan.sos34@hotmail.com

<sup>4</sup>Mestrado e Doutorado em Neurociências e Biologia Celular-UFPA. Universidade do Estado do Pará. Departamento de Ciências Naturais. Belém, Pará, Brasil. E-mail: terezinha\_mgl@hotmail.com

### Como citar este artigo:

Silva LS, Silva GJ, Sousa NS, Loureiro TMG. Uso do Canabidiol em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista no Brasil: revisão de literatura. Rev Bras Interdiscip Saúde - ReBIS. 2023; 5(1):51-9.

Submissão: 08.11.2022

Aprovação: 03.03.2023

  
<https://revista.rebis.com.br/index.php/revistarebis/about>

  
revistarebis@gmail.com

**Resumo:** O canabidiol vem sendo alvo de muitos estudos por conta do seu amplo potencial no tratamento de várias doenças, inclusive dos sintomas associados do transtorno do espectro autista. Este trabalho tem como objetivo avaliar a utilização do canabidiol no tratamento de crianças e adolescentes diagnosticadas com transtorno do espectro autista no Brasil. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura com publicações do período de 2017 a 2022. Os resultados apontam que o canabidiol se demonstra eficaz contra os sintomas associados do Transtorno do Espectro Autista (TEA), sobretudo acerca dos comportamentos disruptivos, da comunicação e interação social, da atenção e concentração e de déficits comportamentais. Além disso, a revisão descreve a situação jurídica acerca do uso do canabidiol em crianças e adolescentes do Brasil, evidenciando o atraso constitucional que o país enfrenta e, ainda, as consequências que isso trás aos pacientes juvenis e, conseqüentemente, aos pais destes. Embora existam estudos que expressam resultados promissores acerca da melhora em diversos sintomas relacionados ao TEA, ainda existe a necessidade de mais estudos clínicos e controlados para sanar dúvidas e objeções a respeito deste fármaco, bem como a dose apropriada, efeitos a longo prazo e benefícios e malefícios da utilização do Canabidiol.

**Palavras-chave:** Canabidiol, Canabidiol no Brasil, *Cannabis Medicinal*, Transtorno do Espectro Autista.

**Abstract:** *Cannabidiol has been the subject of many studies because of its broad potential in the treatment of various diseases, including the associated symptoms of autism spectrum disorder. This study aims to evaluate the use of cannabidiol in the treatment of children and adolescents diagnosed with autism spectrum disorder in Brazil. For this, a literature review was carried out with publications from 2017 to 2022. The results indicate that cannabidiol is effective against the associated symptoms of Autistic Spectrum Disorder (ASD), especially regarding disruptive behaviors, communication and social interaction, attention and concentration and behavioral deficits. In addition, the review describes the legal situation regarding the use of cannabidiol in children and adolescents in Brazil, highlighting the constitutional delay that the country faces and, also, the consequences that this brings to juvenile patients and, consequently, to their parents. Although there are studies that express promising results about the improvement in several symptoms related to ASD, there is still a need for more clinical and controlled studies to resolve doubts and objections regarding this drug, as well as the appropriate dose, long-term effects and benefits and harms of using Cannabidiol.*

**Keywords:** *Cannabidiol, Cannabidiol in Brazil, Medicinal Cannabis, Autism Spectrum Disorder.*

## Introdução

A planta *Cannabis* é oriunda da Ásia Central, de um pequeno continente indiano, é derivada do grupo das angiospermas, possuindo três variações de espécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. Atualmente a *Cannabis sativa* é considerada uma das drogas recreativas mais usadas no mundo, nome científico dado a maconha [1,2]. O Canabidiol (CBD) é um integrante da planta *Cannabis*. Este composto químico é um agente não psicotrópico do vegetal, em sua composição química é encontrado o tetrahydrocannabinol (THC), sendo o principal agente alucinógeno da erva.

Vários estudos têm sido realizados acerca do potencial terapêutico do CBD no tratamento de doenças e alívio de sintomas de espasticidade, dor, distúrbios do sono, mobilidade na esclerose múltipla, ansiedade e/ou transtornos neurológicos, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) [3-7].

Estudos sugerem o uso e eficácia no tratamento de crianças e adolescentes com TEA, destacando melhora nos quadros de hiperatividade, convulsões, irritabilidade, fala e outros sintomas [4,7,12].

Existem controvérsias acerca do uso terapêutico do canabidiol e seus benefícios, principalmente no uso contínuo em crianças e adolescentes. Embora o uso medicinal da *Cannabis* seja proibido em diversos países, os estudos sobre a utilização farmacológica têm avançado e apontam resultados significativos, como a Bélgica, Holanda, Canadá, Austrália e em vários estados dos Estados Unidos da América [2].

O TEA é um transtorno que afeta o neurodesenvolvimento em vários graus de severidade, prejudicando a interação social, sensorial, planejamento motor e diversos comportamentos estereotipados [13,14].

A maior parte dos sinais podem ser percebidos precocemente entre os 12 e 24 meses de vida, entretanto, o diagnóstico normalmente é fechado com cerca de 4 e 5 anos de idade, acarretando tempo perdido para o tratamento. A intervenção precoce pode diminuir parcial ou totalmente a manifestação de alguns sintomas, uma vez que, é o período no desenvolvimento em que o cérebro apresenta maior plasticidade [15].

A Sociedade Brasileira de Pediatria [16] recomenda que crianças de 18 a 24 meses de idade sejam avaliadas seguindo os critérios descritos no documento científico “Triagem precoce para autismo/Transtorno do Espectro Autismo”, formulado com o objetivo de identificar precocemente sinais de autismo.

De acordo com a Cartilha Direito das Pessoas com Autismo [17] vários fármacos são utilizados para atenuar os sintomas associados ao TEA, como os estimulantes (utilizados para sintomas de TDAH); os antidepressivos/ansiolíticos (depressão, agressividade, irritabilidade, ansiedade, etc.); os antipsicóticos (redução de comportamentos repetitivos e auto agressivos, retraimento e agressividade); e os

estabilizadores de humor [18,19].

Risperidona, Clonazepam, Diazepam, Fluoxetina, Sertralina, Ritalina, Ácido Valproico são alguns medicamentos utilizados e têm como efeitos colaterais insônia ou sonolência, perda de apetite, irritabilidade, agressividade, entre outros [17,20].

Entretanto, pesquisadores investigam outras vias terapêuticas com uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa* aplicada tanto aos sintomas do TEA em geral (interação social, linguagem e comportamentos repetitivos), quanto aos sintomas associados ao TEA – distúrbios do sono, ansiedade, agressividade, agitação psicomotora, prejuízos na concentração, e outros [11,12,18,21].

Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), retirou o Canabidiol da lista de substâncias proibidas no Brasil e passou a compor a lista C1 da Portaria 344 de 12 de maio de 1998, que dispõe de um regulamento técnico sobre substâncias medicamentosas sob exigência de atendimento especial [22].

Ademais, ainda no mesmo ano, o órgão definiu critérios para a importação de produtos à base de canabidiol para serem utilizados por pessoas físicas, mediante prescrição médica feita exclusivamente por profissionais habilitados. A solicitação é avaliada pelo órgão e após a autorização o solicitante pode exportar a quantidade deliberada [23,24].

Em 2016 foi aprovada a prescrição e importação do canabidiol. Em 2018, a agência aprovou normas para registros de medicamentos à base de canabidiol em concentração máxima de 30 mg de THC/ml e 30 mg de CBD/ml. Ainda no mesmo ano, o CBD entrou para a lista de fármacos [25,26].

A divergência entre as normas de exportação do canabidiol, tendo em vista que enquanto a ANVISA não restringe as especialidades do médico que prescreve, o Conselho Federal de Medicina (CFM) autoriza exclusivamente os médicos especialistas em neurologia, neurocirurgia ou psiquiatria. Ademais, é enfatizado o tempo decorrido até a concessão do CBD [27,28].

No ano de 2019 foram abertas duas consultas públicas: nº 654, que dispõe sobre procedimentos para o registro e fiscalização de produtos à base de *Cannabis*; e a nº 655, que trata sobre os requisitos de cultivo da planta por meio de empresas farmacêuticas [28].

Em janeiro de 2020 a Agência simplificou a importação do canabidiol, diminuindo documentos/informações exigidas e modernizando o preenchimento do formulário [29]. Em abril do mesmo ano foi autorizado o primeiro produto à base de *Cannabis* [29].

Até maio de 2022, foram aprovados mais 8 produtos, obtendo um total de 18 produtos derivados de *Cannabis*, sendo oito à base de extratos de *Cannabis sativa* e dez do fitofármaco canabidiol [30].

Então, faz-se importante analisar e discutir detalhadamente a situação do Brasil quando se trata do

uso do CBD como tratamento complementar em crianças e adolescentes com diagnóstico de TEA, tendo em vista que diversas problemáticas podem ser avaliadas: (i) a demora no diagnóstico do TEA e (ii) a demora na concessão do CBD pela vigilância sanitária e a falta de profissionais habilitados.

## Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa. As etapas para a realização são: i) determinar as fontes dos artigos e realizar busca direcionada; ii) leitura dos estudos seguindo de exclusão e inclusão de acordo com os critérios pré-estabelecidos; iii) organizar o foco teórico das pesquisas; e iv) análise e relação entre os estudos; apresentar novas perspectivas sobre o tema [31].

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Google Acadêmico* e Pubmed Central (PMC). Os termos utilizados na pesquisa foram *Cannabis*, Canabidiol, Transtorno do Espectro Autista, Autismo.

Foram avaliados trabalhos publicados desde o ano 2017 à julho de 2022, trabalhos disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados ou não no Brasil. Com o tema principal dos estudos abordando o uso do canabidiol como terapia complementar para o TEA. Foi utilizado como análise de dados o operador booleano AND para integrar os termos da busca.

Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos trabalhos duplicados, artigos de revisão de literatura e documentos que não atendiam a pergunta norteadora da revisão.

As produções selecionadas foram catalogadas quanto ao ano de publicação, nome dos autores, tipo de estudo, objetivo relevante e a base de dados da pesquisa.

## Resultados e Discussão

Durante as pesquisas nas bases de dados, os achados foram os seguintes:

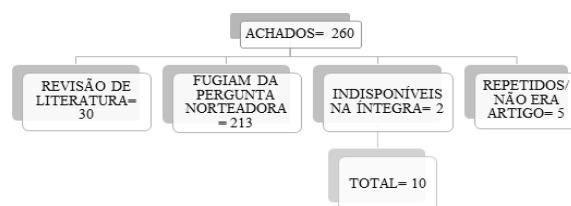
No Scielo não foi encontrado nenhum trabalho. No Lilacs foram encontrados 2 trabalhos, onde 1 se encaixava nos critérios de inclusão [12] e 1 não atendia a pergunta norteadora.

No *Google Acadêmico* foram achados 260 trabalhos. Na opção de filtrar, especificou-se o período de inclusão e desmarcou-se a opção “incluir citações” e o número de trabalhos resultou em 214. Após a breve leitura dos títulos, dos resumos e/ou da metodologia, foram excluídos 213 trabalhos, onde 2 estavam indisponíveis na íntegra, 2 já haviam sido incluídos, 2 não haviam sido publicados como artigos, 20 se caracterizavam como revisões de literatura e 187 não atendiam a temática norteadora.

No PubMed Central foram achados 44 trabalhos, após a leitura do resumo e/ ou metodologia, foram excluídos 36 trabalhos, pois 10 se caracterizavam como revisão de literatura, 1 já havia sido incluído e 25 não atendiam a temática norteadora.

Após o processo de exclusão, foi feita a leitura dos trabalhos pré-selecionados, sendo eles, 1 da base de dados Lilacs, 1 do *Google acadêmico* e 8 do PubMed Central. Resultando em 10 trabalhos selecionados.

Figura 1: Fluxograma mostrando o processo de exclusão



As produções selecionadas foram catalogadas quanto ao ano de publicação, autores, tipo de estudo e pontos relevantes da pesquisa, arranjados no Quadro 1.

Quadro 1: Descrição dos estudos selecionados na revisão de literatura

ANO	AUTORES	TIPO DE ESTUDO	PONTOS RELEVANTES	BASE DE DADOS
2019	[11]	Coorte	Avaliar a tolerabilidade e eficácia da <i>Cannabis</i> rica em canabidiol em 60 crianças com transtorno do espectro autista e problemas comportamentais graves.	PMC
2019	[21]	Coorte	Relatar um estudo observacional de 18 pacientes autistas em tratamento com uso compassivo de extrato de <i>Cannabis sativa</i> enriquecido com canabidiol padronizado (com uma proporção de CBD para THC de 75/1)	PMC
2019	[5]	Coorte	Descrever a experiência de pais que administram, sob supervisão, canabinóides orais a seus filhos com TEA.	PMC
2019	[32]	Coorte	Caracterizar uma população de 188 pacientes que recebe tratamento com <i>Cannabis</i> medicinal para autismo e avaliar a segurança e eficácia dessa terapia.	PMC
2019	[7]	Ensaio clínico em larga escala	Avaliar como o CBD pode afetar os níveis dos neurotransmissores BG e GABA em homens vivos com e sem TEA após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou um placebo combinado (com pelo menos 2 semanas de intervalo) em um design cruzado, duplo-cego randomizado.	PMC
2021	[12]	Relato de caso	Relatar o caso de uma criança de 3 anos que teve uma melhora considerável na linguagem e em comportamentos imaturos -	LILACS

Continuação...			sinais compatíveis à manifestação do TEA - após a utilização do CBD durante 1 ano de acompanhamento e intervenção.	
2021	[33]	Prova de conceito, randomizado	Avaliar a tolerabilidade e eficácia do extrato de <i>Cannabis</i> contendo CBD e THC na proporção de 20:1 e esse mesmo extrato na mesma proporção durante 12 semanas.	PMC
2022	[34]	Ensaio clínico randomizado	Analisar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de um extrato derivado da <i>Cannabis</i> rico em CBD em 60 crianças (entre 5 e 12 anos) com TEA, através de um ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo de 12 semanas.	Google Acadêmico
2021	[35]	Desenho de estudo observacional	Definir biomarcadores salivares como metabólitos mensuráveis encontrados na saliva de crianças com TEA que mudam quando expostos à <i>Cannabis</i> e possam quantificar objetivamente o impacto do tratamento. Esses biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico, descoberta de mecanismos terapêuticos de ação e influenciar o tratamento do TEA no futuro.	PMC
2022	[36]	Estudo randomizado	Relatar os efeitos do tratamento a base de <i>Cannabis</i> em relação ao sono de 150 crianças e adolescentes autistas e avaliar o impacto deste tratamento no comportamento das mesmas.	PMC

Durante a análise dos trabalhos, verificou-se que a discussão acerca do Canabidiol envolve diversos aspectos e problemáticas, onde os autores ressaltam a grande importância de se obter progressivamente estudos científicos controlados.

O TEA tem origem incerta, diagnóstico enigmático e uma variedade de doenças associadas, reunindo déficits funcionais que podem afetar o desenvolvimento mental e cognitivo, a interação social e o comportamento [21].

Os medicamentos (Quadro 2) disponíveis no mercado atuam especificamente nos sintomas do TEA, como os Antipsicóticos Atípicos (AAPs) risperidona e o aripiprazol, inibidores de recaptção de serotonina, estimulantes, atomoxetina,  $\alpha$ -agonistas e melatonina; alguns recomendados pela FDA e outros não, apresentando efeitos colaterais que podem ser comuns, como a insônia e boca seca, até alguns mais graves, como dor de cabeça, ganho de peso e disfunção sexual [37].

Quadro 2: Medicamentos utilizados para tratar sintomas associados do TEA

Medicação	Comportamento do alvo	Dentro ou fora do rótulo	Eventos adversos
Medicamentos antipsicóticos atípicos (ou seja, risperidona aripiprazol)	Irritabilidade, agressão	Indicação da FDA	Ganho de peso, síndrome metabólica, efeitos gastrointestinais, sedação, acatisia, hipotensão ortostática, taquicardia, síndrome extra-piramifuncional, síndrome maligna neuroléptica (rara)
	Comportamentos repetitivos	Fora do rótulo	
Inibidores de recaptção de serotonina	Comportamento repetitivo	Fora do rótulo, a menos que comorbidade seja o transtorno obsessivo-compulsivo	Efeitos gastrointestinais, insônia, agitação, desinibição, boca seca, dor de cabeça, disfunção sexual
	Ansiedade ou depressão	On-label para transtornos de ansiedade e depressão	
Estimulantes	Sintomas semelhantes ao TDAH	No rótulo para TDAH	Mau apetite, perda de peso, irritabilidade, insônia
Atomoxetina	Sintomas semelhantes ao TDAH	No rótulo para TDAH	Efeitos gastrointestinais, insônia, hipotensão ortostática
$\alpha$ -agonistas	Sintomas semelhantes ao TDAH	Clonidina: off-label; guanfacina: indicação da FDA para TDAH	Sonolência, hipotensão, bradicardia, boca seca, prisão de ventre, irritabilidade
Melatonina	Insônia inicial	Não regulamentado	Dor de cabeça, tontura e náusea (todos os resultados raros)

Fonte: Adaptado pelos autores [37].

Foram avaliados os relatos de melhora dos sintomas do TEA, e a partir disso pode-se compará-los com os descritos no Manual de Diagnóstico e

Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (APA) [38], descritos no Quadro 3.

Quadro 3: Comparativo dos sintomas descritos no manual com os identificados na revisão

Sintomas descritos no DSM V da Associação Americana de Psiquiatria	Sintomas descritos nos trabalhos avaliados	Nº de vezes relatado
Déficits na reciprocidade socioemocional, variando, por exemplo, de abordagem social anormal e dificuldade para estabelecer uma conversa normal a compartilhamento reduzido de interesses, emoções ou afeto, a dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais.	Melhora na regulação emocional	3
	Melhora na demonstração de sentimentos	2
	Redução de ataques de raiva	3
	Melhora do humor	2
	Melhora da automutilação	2
	Melhora dos comportamentos disruptivos	4
Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, variando, por exemplo, de comunicação verbal e não verbal pouco integrada a anormalidade no contato visual e linguagem corporal ou déficits na compreensão e uso gestos, a ausência total de expressões faciais e comunicação não verbal.	Melhora na comunicação e interação social	8
	Melhora na linguagem	3
	Melhora na atenção/ concentração	4
Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldade em ajustar o comportamento para se adequar a contextos sociais diversos a dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos, a ausência de interesse por pares.	Segue comandos e rotinas simples	1
	Melhora da hiperatividade	1
	Melhora da autonomia	2
	Melhora cognitiva	2
	Melhora de déficits comportamentais	6
Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (p. ex., estereotípias motoras simples, alinhar brinquedos ou girar objetos, ecolalia, frases idiossincráticas).	Déficits motores	2
Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco (p. ex., forte apego a ou preocupação com objetos incomuns, interesses excessivamente circunscritos ou perseverativos).	Comportamentos restritos e repetitivos	2
Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente (p. ex., indiferença aparente a dor/temperatura, reação contrária a sons ou texturas específicas, cheirar ou tocar objetos de forma excessiva, fascinação visual por luzes ou movimento).	Tolerância e espaços fechados	1

Fonte: Adaptado pelos autores [37].

Dentre esses, outros sintomas foram relatados através do Eletroencefalograma (EEG) com diminuição de atividade paroxística frontal (1), diminuição de crises de epilepsia refratária ou convulsões (3), perda de peso (1), melhora da qualidade do sono (4), da ansiedade (2), do TDAH (2), de episódios de espasmos durante o sono (1), da qualidade de vida (1) e dos sintomas centrais do TEA (1).

Os sintomas descritos no Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V) da Associação Americana de Psiquiatria define um autista a partir de dois critérios norteadores: quando o paciente apresenta déficit na comunicação social e quando apresenta comportamentos restritos e repetitivos. Durante a leitura dos trabalhos pode-se observar que as melhorias relatadas abordam todos os sintomas expostos no manual no mínimo uma vez [38]. Primeiramente, a melhora mais evidenciada é de melhora na comunicação social, relatada oito vezes. Em seguida, a melhora dos déficits comportamentais, mencionado seis vezes. Seguindo da melhora dos comportamentos disruptivos e melhora na atenção e

concentração, citado quatro vezes cada. Além disso, outros sintomas não incluídos no DSM V foram relatados, como a melhora da qualidade do sono, mencionado cinco vezes, da ansiedade e do TDAH, relatados três vezes cada.

Antipsicóticos como a risperidona e o aripiprazol, recomendados para irritabilidade e agressão, entretanto, comumente são usados para comportamentos repetitivos, podem influenciar no ganho de peso [37], onde utilização do CBD atua de forma contrária (perda de peso) e atuando do mesmo modo que o aripiprazol, onde o CBD atua como agonista nos receptores de dopamina D2 através do seu suposto efeito psicótico diminuindo comportamentos disruptivos. Além disso, há a ativação do receptor CB1-R do SEC por meio do THC, aprimorando o comportamento social e o CBD atua como agonista do receptor 5-HT1A, aprimorando efeitos ansiolíticos [33].

Em um estudo anterior, expuseram os participantes do estudo ao extrato da planta inteira contendo CBD e THC na proporção de 20: 1, a fim de analisar a tolerabilidade e eficácia do tratamento em 60 crianças

com TEA. Em contrapartida, no seu outro estudo teve como objetivo comparar qual tratamento seria mais eficaz: extrato da planta inteira ou o placebo, onde 49% dos participantes tiveram resposta positiva no uso de extrato de planta inteira contra 21% de resposta positiva com a utilização do placebo [11].

Em outro estudo, os autores se restringem a avaliar clinicamente o sono de 150 crianças e adolescentes utilizando um tratamento à base de canabinoides. Neste estudo, os participantes foram divididos aleatoriamente em três tipos de tratamento, sendo o 1º tratamento utilizando o extrato da planta inteira da *Cannabis sativa* contendo CBD e THC em uma proporção de 20:1, respectivamente. O 2º tratamento utilizando CBD puro e extrato de THC em igual proporção e o 3º tratamento utilizou-se placebo. Após 28 semanas do tratamento completo, com uma pausa de 4 semanas, os resultados foram obtidos através de um questionário denominado *Sleep-Habit Questionnaire* (CSHQ) e mostraram que o tratamento utilizando CBD (1º e 2º) não se mostraram diferente de quando utilizado placebo no tratamento (3º) [36]. Não obstante, estudos de coorte demonstraram resultados positivos em relação à melhora do sono em pacientes com TEA [5,21,32]. Concomitante, expressam, também, que estudos pré-clínicos e evidências clínicas preliminares propõem que a utilização de canabinóides se mostram potencialmente eficazes no tratamento do sono em crianças com TEA, no entanto são necessários mais estudos para resultados mais precisos [36].

## Discussão

Diante dos resultados apresentados, apresenta uma abordagem diferente, evidenciando mudanças na atividade cerebral de indivíduos neurotípicos e com TEA, sendo 34 homens saudáveis (17 TEA e 17 neurotípicos) [7]. Os mesmos foram examinados através de ressonância magnética após receberem uma dose única de CBD, e os resultados demonstraram mudanças na atividade cerebral em locais específicos, sendo esta aumentada significativamente nos indivíduos com TEA, enquanto que os indivíduos neurotípicos não apresentaram estas mudanças. Além disso, um outro resultado obtido foi que, no que se refere aos sistemas de excitação e inibição, o CBD diminui as vias de respostas inibitórias nos cérebros com TEA. Partindo disso, sugere-se que o CBD altera a atividade cerebral em áreas específicas no cérebro TEA, no entanto são necessários mais estudos para melhor compreensão desta área.

Outrossim, tiveram relatos de melhora da hiperatividade, do TDAH, da ansiedade, da autonomia e de convulsões [5,21,32,34]. Melhora no humor, diminuição de episódios de raiva e melhora de comportamentos estereotipados também foram relatados [32,34,35]. Bem como demonstrado anteriormente por outros autores, o CBD apresenta grande eficácia na melhora da epilepsia refratária, com cerca de 75 a 100%, além de melhora cognitiva,

agitação psicomotora, de linguagem, do emocional, social e comportamental [34,35,39,40]. Houve a redução da atividade cerebral, avaliada através do Eletroencefalograma [12].

A autora destaca a conjuntura da *Cannabis* medicinal no qual iniciou em 2014, no âmbito jurídico brasileiro, através da liberação da importação de produtos à base de *Cannabis* e aprovação do uso compassivo [41]. Entretanto, somente no ano de 2016 é que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o primeiro produto canábico e no ano seguinte classificou a *Cannabis sativa* como planta medicinal. Concomitante, destacam os problemas no acesso aos fármacos a base de *Cannabis* para o tratamento de enfermidades, mesmo após a liberação na importação e a autorização da Anvisa, pois a demanda por fármacos que possuem CBD ou qualquer outro canabinóide se encontra judicializada [27].

Foi observado que atualmente no Brasil, a Lei Antidrogas proíbe expressamente o cultivo ou manuseio de plantas que possam ser utilizadas como drogas, salvo em rituais religiosos, pesquisa científica e uso medicinal. Além disso, a Anvisa não classifica fármacos canábicos como medicamentos, embora autorize a importação de tais produtos com receita médica. Em contraste, a *Food and Drug Administration* (FDA), autoridade sanitária dos Estados Unidos da América (EUA), aprova devidamente produtos e/ou fármacos à base de *Cannabis* [42].

No entanto, segundo Martins [43], as dificuldades na obtenção de CBD a partir das exigências da Anvisa, iniciam na prescrição de *Cannabis* medicinal, ou seja, receber uma prescrição médica adequada e que atenda à enfermidade do paciente. Não somente, outra dificuldade destacada é a demora que a agência sanitária dispõe até a autorização do produto, podendo requerer outros documentos e aceitar ou não o pedido de concessão. Além disso, caso haja a autorização, é necessária a compra do fármaco canábico inicialmente prescrito em sites internacionais e, conseqüentemente, com valores bem altos. Por último, o produto importado precisa passar pelo desembaraço aduaneiro e, além do paciente precisar arcar com os custos dos impostos aplicados no medicamento (caso escolha receber o produto em sua casa) esse processo pode levar vários dias para o produto ser, de fato, liberado.

Importante mencionar que a principal dificuldade enfrentada por pacientes que necessitam fazer uso de produtos com CBD no estado de Pernambuco, é a judicialização desses fármacos, demonstrando através de 4 exemplos de processos corridos, sendo um deles um paciente apresentando TEA. Estes, apesar de possuírem prescrição médica, autorização da Anvisa e ainda cumprirem todos os requisitos exigidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), não conseguiram obter o medicamento devido aos obstáculos que o Estado impunha, bem como a extensa demora (cerca de 3 anos cada caso) para liberar ou não

o produto oriundo da *Cannabis* [27].

O responsável pela regularização do canabidiol no Brasil – a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) – em 2015, classificou o CBD na lista C1 (que contém substâncias sujeitas a controle especial, retinóicas e anabolizantes) [22], antes classificada na Lista F [44]. Consequentemente, as portas foram abertas para a utilização do CBD no Brasil, tendo em vista que no mesmo ano, o órgão deliberou critérios para a importação de produtos a base de CBD, a serem utilizados por pessoas físicas através de prescrição médica de profissionais habilitados. Em 2016, foi aprovada a prescrição e importação do CBD, bem como a reclassificação da substância para a lista de fármacos [25,26].

Entretanto, diversos problemas foram relatados quanto às liberações e a postura da ANVISA. Diante disso, dois problemas que atrasam as liberações do produto aos pacientes, o primeiro são as contraposições nas normas de exportação, a qual não delibera a responsabilidade de prescrição à somente uma especialidade médica, ou seja, qualquer médico com CRM ativo pode prescrever a utilização do CBD [27]. Todavia, o próprio conselho delibera a prescrição estritamente aos médicos especializados em neurologia, neurocirurgia ou psiquiatria. Além disso, o processo inicial de solicitação até o final de aquisição é muito extenso, atrasando assim, o tratamento de pacientes que necessitam do CBD. A agência justifica que por conta da grande demanda, resulta em uma sobrecarga dos agentes e diminui a qualidade do seu trabalho.

## Conclusão

Os estudos demonstram um grande potencial da utilização do CBD para o autismo, assim como, outros estudos mostram a eficácia para a epilepsia (sintoma associado do TEA) e outras doenças. Os fármacos utilizados para tratar os sintomas associados do autismo, apesar dos efeitos adversos, trazem uma melhor qualidade de vida quando associados ao CBD, ou seja, os estudos demonstram segurança e ação do CBD quando utilizado como terapia complementar. No entanto, são necessários mais estudos controlados para definir a quantidade segura para ser administrada e consequentemente, abrir mais caminhos para a comunidade autista.

No Brasil, um grande avanço na regularização do CBD para fins medicinais são cooperativas de apoio à *Cannabis*, as quais plantam a maconha (*Cannabis sativa*) e extraem o óleo que é vendido aos seus associados. Os associados passam com um médico da rede, o qual emite um laudo que deve ser anexado junto a outros documentos excepcionais no cadastro. Dentre essas associações, podemos mencionar a Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança ( ABRACE), Apoio à Pesquisa e Pacientes de *Cannabis* Medicinal APEPI), Associação Brasileira de Pacientes de *Cannabis* Medicinal (AMA+ME), Associação para

Pesquisa e Desenvolvimento da *Cannabis* Medicinal no Brasil (CANNAB), Sociedade Brasileira de Estudos da *Cannabis* (SBEC) e algumas que promovem conhecimento por meio de debates e palestras, como a Associação Cultural Cannábica de São Paulo (ACUCA).

Em suma, é notório que os estudos e pesquisas acerca da *Cannabis* medicinal confirmam a utilização, eficácia, tolerabilidade e segurança no tratamento do

TEA e outras doenças e/ou transtornos, bem como demonstrado anteriormente. Entretanto, o Brasil encontra-se mais atrasado na utilização desse fármaco no tratamento das comorbidades do TEA, embora existam associações que facilitem a disseminação do remédio e de informações sobre a *Cannabis sativa* e seu potencial medicinal, ainda existe um longo caminho para a desburocratização de fármacos a base de *Cannabis* para que se tenha acesso no tempo certo, com qualidade e preço justo.

Concomitante, os 10 artigos principais e descritos na revisão evidenciam resultados satisfatórios da utilização de CBD no tratamento de comorbidades do TEA, destacando melhora em ansiedade, hiperatividade, problemas no sono, irritabilidade, funções motoras e cognitivas, entre outros. Embora alguns sintomas adversos sejam destacados, estes geralmente são menores e menos desfavoráveis que os sintomas adversos de outros medicamentos comumente utilizados. Entretanto, ainda há a necessidade de mais estudos clínicos quanto a utilização desse fármaco, a fim de que as dúvidas acerca do uso sejam elucidadas, bem como as vantagens e desvantagens, a dose adequada, os efeitos que ocorrem a curto e longo prazo.

Portanto, embora existam estudos promissores que demonstrem a utilização do CBD no tratamento do TEA, ainda há a necessidade de mais estudos para comprovação desse fármaco.

## Agradecimentos

Agradecemos a Universidade do Estado do Pará e a ciência pelo avanço e desenvolvimento de novos modelos terapêuticos.

## Referências

- [1] Barros A, Peres M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas: Proibição de Maconha no Brasil. *Rev Periferia*. 2011; 3(2):1-20.
- [2] Behere AP, Behere PB, Sathyanarayana Rao TS. *Cannabis*: Tem valor medicinal? *Indian J Psychiatry*. 2017; 59(3):262-3.
- [3] National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
- [4] Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int*. 2018; 9(1):9-91.
- [5] Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban

- N, Fuchs DO, *et al.* Oral Cannabidiol Use in Children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front pharmacol.* 2019; 9(9):1-5.
- [6] Tertuliano PHA, Pereira IC. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. 2021. 23 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO; 2021.
- [7] Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, *et al.* Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2019; 44(8):1398-1405.
- [8] Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Canabinóides em pediatria. *The J. of Pediatr. Pharmacol. and Therap.* 2017; 22(3):176-5.
- [9] Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(20):1888-7.
- [10] Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vazquez PA. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Pharmacotherapy, Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19(11):67.
- [11] Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems – A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord.* 2019; 49(3):1284-8.
- [12] Ríos MXP, Miranda AMP, Ríos MGP, Cuesta GP. Cannabidiol use in a pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy: Case Report *Rev ecuat pediatr.* 2020; 14(1):1-7.
- [13] Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *J Pediatr.* 2004; 80(2):83-94.
- [14] Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação: Transtorno do Espectro Autismo. Depto Cient Pediat Desenvolv Comport. São Paulo; 2019.
- [15] Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol.* 2008; 20(3):775-803.
- [16] Sociedade Brasileira de Pediatria. Triagem precoce para autismo/Transtorno do Espectro Autismo. Depto Cient Pediat Desenvolv Comport. São Paulo; 2017.
- [17] Ordem Dos Advogados do Brasil. Cartilha dos Direitos da Pessoa Autista. Brasília – DF; 2018.
- [18] Nunes LJ, Andrade LG. Aplicabilidade do canabidiol no tratamento do Transtorno do Espectro Autista. *Rev Ibero-Am Hum Cien Educ.* São Paulo; 2021; 7(10).
- [19] Sandberg EH, Spritz BL. Breve guia para tratamento do Autismo. São Paulo: M. Books do Brasil Editora Ltda; 2017.
- [20] Oliveira ADC, Pottker CA. Considerações sobre o canabidiol no processo psicoterapêutico de crianças com transtorno do espectro autista. *Rev Uningá.* 2019; 34(4):24-37.
- [21] Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-Enriched *Cannabis sativa* Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate use. *Front Neurol.* 2019; 31(10):1-9.
- [22] Ministério da Saúde (BR). Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Secretaria de Vigilância em Saúde. [acesso em: 20 jan. 2022]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html)
- [23] Ministério da Saúde (BR). Lista oficial de fármacos inclui *Cannabis*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2015.
- [24] Ministério da Saúde (BR). Resolução da Diretoria Colegiada. RDC n.º 17, de 06 de maio de 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2015.
- [25] Ministério da Saúde (BR). Canabidiol e THC: norma permitirá registro de produto. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2018.
- [26] Ministério da Saúde (BR). Em cumprimento a ação judicial, Anvisa permite prescrição e importação de produtos com Canabidiol e THC. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2016.
- [27] Gurgel HLC, Lucena GGC, De Faria MD, Maia GLA. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde e Soc.* 2019, 28(3):283-295.
- [28] Ministério da Saúde (BR). Perguntas e respostas sobre *Cannabis* medicinal: Consulta Pública n.º 654 e 655. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2019.
- [29] Ministério da Saúde (BR). Anvisa autoriza o primeiro produto à base de *Cannabis*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2020.
- [30] Ministério da Saúde (BR). Anvisa aprova mais três produtos de *Cannabis* para uso medicinal. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília-DF; 2022.
- [31] Mariano AM, Santos MR. Revisão da Literatura: apresentação de uma abordagem integradora. AEDEM International Conference. Itália; 2017.
- [32] Schleider LB, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Experiência da vida real do tratamento da *Cannabis medicinal* no autismo: Análise de Segurança e Eficácia. *Scientific Reports.* 2019; 9(200):1-7.
- [33] Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, *et al.* Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism,* 2021; 12(6):1-11.



- [34] Silva Junior EA, Medeiros WMB, Santos JPM, Sousa JMM, Costa FB, Pontes KM, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich *Cannabis* extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021; 44(2):2-29.
- [35] Siani-Rose M, McKee R, Cox S, Goldstein B, Abrams D, Taylor M, *et al.* The Potential of Salivary Lipid-Based Cannabis-Responsive Biomarkers to Evaluate Medical Cannabis Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder. *Cannabis and Cannabinoid Res.* 2023;8(1):126-7.
- [36] Schnapp A, Harel M, Cayam-Rans D, Cassuto H, Polyansky L, Aran A. A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ. *Biomedicines*, 2022; 10(7):1-14.
- [37] Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Fombonne E, Fernandez BA, Woodbury-Smith M, *et al.* Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *Can Med Assoc J.* 2014; 186(7):509-9.
- [38] American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5a ed. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento [*et al.*]; rev téc: Aristides Volpato Cordioli [*et al.*]. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [39] Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, Lyon AW, Alcorn J, Acton B, *et al.* The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatr.* 2021; 18(221):1-9.
- [40] Suraev A, Lintzeris N, Stuart J, Kevin RC, Blackburn R, Richards E, *et al.* Composition and Use of *Cannabis* Extracts for Childhood Epilepsy in the Australian Community. *Sci Rep.* 2018; 8(1):1-14.
- [41] Martins IO. A Desburocratização do Uso e Plantio da *Cannabis* Medicinal no Brasil. 2021. 29 f. TCC (Graduação) – Curso de Direito. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia/GO; 2021.
- [42] Câmara dos Deputados (BR). Agência Câmara de Notícias, 2021. Comissão tenta novamente votar projeto sobre cultivo de Cannabis para fins medicinais. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/768955-comissao-tenta-novamente-votar-projeto-sobre>
- [43] Martins CD. Aspectos jurídicos acerca do uso terapêutico da *Cannabis* no Brasil. 2015.110 f. TCC (Graduação) – Curso de Direito. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza/CE; 2015.
- [44] Melo LA, Santos AO. O uso do Canabidiol no Brasil e o posicionamento do Órgão Regulador. *Cad Ibero-Am Direito Sanitário.* 2016; 5(2):43-55.