AVALIAÇÃO DO USO TERAPÊUTICO DE CANABIDIOL PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Larissa Cunha Rebouças[1], Melissa de Andrade Silva[1], Naiara Hilger da Silva[1], Vitor Alvarez da Silva Figueira[1], José Eduardo Pandini Cardoso Filho[2]

[1] Graduandos de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) – Rua Oswaldo Cruz, 277, Boqueirão, Santos – SP, CEP:11045-907
[2] Docente da Faculdade de Ciências de Saúde do curso de graduação em Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277, Boqueirão, Santos – SP, CEP:11045-907

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio caracterizado por diferenças comportamentais na interação social e comunicação, sem contar os interesses restritivos e repetitivos. Seu tratamento não é restrito a apenas um medicamento específico para redução dos sintomas, mas sim a uma abordagem multidisciplinar que vá intervir no âmbito da educação e comportamento e a classes diferentes de fármacos. Entretanto, tem sido investigado um novo meio para obter melhores resultados sobre essa diminuição dos sintomas que consiste no uso terapêutico do canabidiol (CBD). O objetivo do presente estudo é avaliar o uso terapêutico do CBD para reduzir os sintomas do TEA. Foi realizada uma revisão bibliográfica com levantamento de informações nas seguintes bases de dados: Scientific Library Science (Scielo), Google Acadêmico, PubMed e sites governamentais, cujos artigos foram publicados nos últimos 9 anos, utilizando como descritores *Cannabis*, canabidiol, CBD e Transtorno do Espectro Autista/autismo. Busca-se, com esta pesquisa, apontar vantagem sobre o uso do CBD como um possível redutor dos sintomas ao atuar no sistema endocanabinoide sobre os receptores CB_1 e CB_2, inibindo a liberação dos neurotransmissores clássicos e reduzindo a hiperexcitabilidade neural dos indivíduos com TEA que geralmente é bem alta. Este estudo visa contribuir e fornecer subsídio para novas pesquisas, possibilitando que novas estratégias terapêuticas atuem na melhora da qualidade de vida do paciente portador de TEA. Nele, observou-se que o uso do CBD apresentou melhoras nos surtos comportamentais, em problemas de comunicação, em ansiedade e em estresse, além de apresentar ação antiepiléptica em casos mais severos. Desta forma, o uso de CBD tem se mostrado efetivo na redução dos sintomas dos pacientes, bem como na melhoria da qualidade de vida dos familiares e indivíduos ao redor deles. No entanto, novos estudos clínicos aprofundados no mecanismo de ação do CBD sobre o TEA se fazem necessários.

Palavras-chave: Canabidiol; Transtorno do Espectro Autista; *Cannabis*; Tratamento.

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC USE OF CANNABIDIOL FOR REDUCING AUTISM SPECTRUM DISORDER SYMPTOMS

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by behavioral differences in social interaction and communication, including restrictive and repetitive interests. Its treatment is not restricted to just one specific drug to reduce symptoms, but to a multidisciplinary approach that will intervene in the field of education and behavior and different classes of drugs. However, a

new means has been investigated to obtain better results on this decrease in symptoms, which consists of the therapeutic use of cannabidiol (CBD). The aim of the present study is to evaluate the therapeutic use of CBD to reduce ASD symptoms. A bibliographical review was carried out with information collection in the following databases: Scientific Library Science (Scielo), Google Scholar, PubMed and government websites, whose articles were published in the last 9 years, using as descriptors Cannabis, cannabidiol, CBD and Autistic Spectrum Disorder/ autism. The goal of this research is to explor the use of CBD as a possible symptom reducer by acting on the endocannabinoid system on the CB1 and CB2 receptors, inhibiting the release of classic neurotransmitters and reducing the neural hyperexcitability of individuals with ASD that usually it's very high. This study aims to contribute and provide support for further research, enabling new therapeutic strategies to act in improving the quality of life of patients with ASD. In it, it was observed that the use of CBD showed improvements in behavioral outbreaks, communication problems, anxiety and stress, in addition to presenting antiepileptic action in more severe cases. In this way, the use of CBD has been shown to be effective in reducing the symptoms of patients, as well as improving the quality of life of family members and individuals around them. However, new in-depth clinical studies on the mechanism of action of CBD on ASD are needed.

Keywords: Cannabidiol; Autism Spectrum Disorder; *Cannabis*; Treatment.

1. INTRODUÇÃO

Antigamente o termo “autismo” era usado para descrever um sintoma comportamental de auto retraimento em pacientes esquizofrênicos. No entanto, na década de 1940, o psiquiatra Dr. Leo Kanner e o pediatra Dr. Hans Asperger adotaram este termo para introduzir uma síndrome em crianças com diferenças comportamentais na interação social e comunicação, além de interesses restritivos e repetitivos.[1]

Em 2013, houve a substituição do termo por “Transtornos do Espectro Autista” (TEA) que abrange diversos distúrbios do neurodesenvolvimento que possuem características de comportamento que afetam a comunicação social, atividades e incluem padrões e interesses comportamentais estereotipados restritivos e repetitivos. Esse grupo de distúrbios incorpora diferentes condições caracterizadas como transtornos invasivos do desenvolvimento, incluindo autismo e síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e síndrome de Rett.[1,2]

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), estima-se que uma em cada 160 crianças possuem TEA em todo o mundo.[3]

Os sintomas estão presentes desde a primeira infância e afetam o funcionamento diário. Crianças com TEA geralmente possuem dificuldades de linguagem, deficiência intelectual e epilepsia em grau mais elevado que a população em geral. Seu diagnóstico normalmente é feito aos 3 anos de idade. No entanto, antes desta idade, os primeiros indicadores incluem falta de resposta ao nome, desconforto em manter contato visual, atraso no desenvolvimento da fala e dificuldade de aprendizagem e de interação social. Já na idade adulta, os sintomas que envolvem funcionamento intelectual, quociente de inteligência (QI) e capacidade cognitiva tendem a persistir, mas as habilidades de comunicação podem melhorar com o tempo.[1,2]

Indivíduos com TEA também costumam sofrer com dificuldades de processamento de estímulos e planejamento das etapas de uma atividade, podendo exibir padrões de comportamento rígidos, repetitivos ou ritualizados. Com isso, há maior dificuldade de realizar comportamentos independentes e iniciar tarefas novas. Além disso, a capacidade de generalizar habilidades em diferentes

ambientes também é afetada, o que dificulta a adaptação a novos ambientes, pessoas e materiais.[1]

Os sintomas secundários do TEA envolvem agressividade, hiperatividade, impulsividade e ocorrência de comorbidades como ansiedade e depressão, por isso é caracterizado principalmente pela heterogeneidade em suas características clínicas. Diversos sintomas geralmente estão acompanhados de comorbidades psicológicas e fisiológicas. Dentre as psicológicas estão transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ansiedade e deficiência intelectual. Já as fisiológicas incluem epilepsia, distúrbios do sono e problemas gastrointestinais.[1]

O tratamento medicamentoso do TEA não consiste em um medicamento específico para tratar os seus principais sintomas, mas sim em uma abordagem multidisciplinar com intervenções no âmbito comportamental e educacional. Dentre as principais classes farmacológicas utilizadas para os pacientes com TEA estão os antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, antidepressivos e melatonina. Todavia, tem sido investigado um novo meio para obter melhores resultados sobre a redução dos sintomas que consiste no uso terapêutico do canabidiol (CBD), este possui influência sobre o controle de emoções e comportamentos sociais.[4]

Faz parte dos primeiros cultivos do homem a planta *Cannabis* que, há 12.000 anos, tinha seu uso aplicado para fabricação de tecidos. No entanto, foram descobertas nela diferentes substâncias químicas com potencial medicinal, denominadas canabinoides, cujo termo engloba todas as substâncias que possuem capacidade de se acoplar a receptores canabinoides, ligantes endógenos e análogos sintéticos que constituem o organismo. Dentre os mais presentes estão o canabidiol (CBD), o canabinol (CBN), o Δ-^{9}-tetra-hidrocanabinol (Δ^9-THC) e o Δ-^{8}-tetra-hidrocanabinol (Δ^8-THC).[5,6]

O Δ^9-THC apresenta alta ação psicoativa, sendo o principal associado ao relaxamento buscado pelos usuários de *Cannabis* de forma recreativa. Tende a proporcionar estado de euforia no usuário. Entretanto, possui efeitos colaterais que envolvem a cognição, incluindo prejuízos no aprendizado, memória de curto prazo e controle motor.[6]

O CBD é o componente com maior foco de estudo por ter uma alta perspectiva farmacológica, sendo o estimado como principal responsável pelos efeitos terapêuticos da *Cannabis*. Apresenta propriedades farmacológicas já comprovadas, como ansiolíticas, antipsicóticas, antidepressivas, anticonvulsivantes e analgésicas. Além disso, são estudados benefícios do CBD em doenças como Parkinson, Alzheimer e TEA.[6]

Os receptores canabinoides específicos (CBRs) podem ser encontrados em diferentes locais do organismo, os localizados no sistema nervoso central são denominados CB_1 e os do sistema periférico como CB_2. A diferença entre estes receptores envolve a seletividade de algumas substâncias terapêuticas, que podem atuar seletivamente sobre um ou sobre outro. No entanto, essa diferença pode ser tão pequena, dificultando a especificidade e fazendo com que grande parte delas interajam com os dois tipos.[6,7,8]

Como o CBD possui menor afinidade aos receptores CB_1 e CB_2 que o Δ^9-THC, a sua ação psicoativa é menor, bem como os efeitos colaterais. Diferentemente do Δ^9-THC, estima-se que seu mecanismo de ação atue bloqueando e inibindo o senso de humor. É possível afirmar que o CBD é agonista dos receptores CB_2, mas possui baixa afinidade pelos CB_1. No entanto, acredita-se que o seu mecanismo de ação não está relacionado com receptores específicos.[6]

Um dos principais canabinoides endógenos do nosso organismo é a Anandamida (AEA), o qual é um

modulador-chave de respostas socioemocionais, plasticidade cerebral, cognição e sensibilidade a convulsões. Acredita-se que o CBD inibe a degradação metabólica do AEA ao inibir a enzima Hidrolase amida de ácido graxo (FAAH) que é responsável por degradar o canabinoide endógeno. Assim há acúmulo de AEA, reduzindo a hiperexcitabilidade neural dos indivíduos com TEA que geralmente é bem alta.[9]

Diante deste contexto, o objetivo geral do presente estudo é avaliar o uso terapêutico do canabidiol (CBD) para reduzir os sintomas do Transtorno do Espectro Autista, através de uma revisão bibliográfica, que usa como descritores *Cannabis*, canabidiol, CBD e Transtorno do Espectro Autista/autismo nas seguintes bases de dados: Scientific Library Science (Scielo), Google Acadêmico, PubMed e sites governamentais, no período de 2014 a 2023 (últimos 9 anos).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Transtorno do Espectro Autista (TEA)

O TEA é caracterizado como um transtorno do neurodesenvolvimento, em que não há desenvolvimento de certas funções neurológicas em suas áreas cerebrais como deveriam. Há alta variação dos sintomas dos indivíduos portadores desse distúrbio, podendo afetar principalmente a comunicação, os padrões restritos de comportamento e a interação social, mas não necessariamente de forma simultânea.[10,11]

No campo da comunicação, pode ser detectada falha ou ausência do balbucio quando bebê e, depois, da linguagem falada. Entretanto, pode haver presença da fala, mas com prejuízos em iniciar ou manter a conversa. Ademais, pode haver presença de repetição de palavras ou frases vistas na televisão, distúrbio conhecido como ecolalia. Por fim, está a dificuldade em interpretação de metáforas e a falta de brincadeiras espontâneas.[11]

Já quanto aos padrões de comportamento, estão a adesão rígida e não flexível à rotina, os rituais específicos, a seletividade alimentar, a alta sensibilidade aos estímulos sonoros e o interesse restrito.[11]

Por fim, os sintomas e prejuízos do TEA na interação social envolvem a dificuldade em contato visual direto, postura corporal, expressão facial e outros gestos de interação, a falta de reciprocidade social ou emocional, o pouco interesse na criação de relações interpessoais, o baixo compartilhamento da atenção entre objetos e pessoas e a tendência a se isolar.[11]

Dentre as principais causas, está a influência dos genes que é altamente relacionada ao surgimento dos sintomas. Em população geral, a chance de se ter um filho com essa síndrome é de aproximadamente 1 a 2%. No caso de gêmeos monozigóticos, por exemplo, como compartilham o mesmo material genético, se um deles apresenta o transtorno, o outro possui de 35 a 95% de chance de apresentar também. Já nos dizigóticos, caso um possua o diagnóstico, o outro possui probabilidade de 10 a 30%. Mesmo em caso não gemelar, é de alta importância a atenção ao desenvolvimento das crianças que possuem histórico de TEA na família porque o outro filho possui de 10 a 20% de chance de apresentar o transtorno.[10]

Indivíduos portadores de TEA possuem maior número de alterações cromossômicas, resultando em aumento da possibilidade de ter outros problemas associados por possíveis mutações no material genético.[10]

Já foram propostas diferentes correlações entre genes e o desenvolvimento do TEA, mas o foco se relaciona a proteínas que fazem parte das conexões dos neurônios ou outros genes participantes do desenvolvimento neural. Geralmente o quadro clínico do paciente varia de acordo com a sua combinação

genética, já que há mutações diferentes nos genes, sejam eles iguais ou não.[10]

Entretanto, cerca de 5 a 10% dos casos pode não estar correlacionado à herança genética dos pais, acometendo apenas ao indivíduo afetado.[10]

Por volta de 1970, nos Estados Unidos, após a introdução da vacina antirrubéolica (tríplice MMR – sarampo, caxumba e rubéola), houve um aumento nos casos de TEA, criando uma suspeita de associação entre eles. Entretanto, foram realizados estudos epidemiológicos que descartaram essa relação.[12]

Diferentes fatores ambientais podem influenciar o organismo durante a gestação, desencadeando este transtorno. Dentre eles estão: idade mais avançada do pai ou mãe, infecções que atacam o sistema imunológico materno, estresse materno durante a gestação, uso de certos medicamentos durante a gestação e prematuridade ou baixo peso ao nascer. Além desses, existem outros que ainda precisam ser comprovados, como diabetes, uso de antidepressivos que inibem a recaptação de serotonina e suplementação vitamínica com ácido fólico no período periconcepcional, ou seja, quando decide que quer ficar grávida.[12]

Mesmo com a influência desses fatores, é estimado que 50 a 90% dos casos de TEA são hereditários. No entanto, uma parte significativa de indivíduos apresentava mutações raras com efeitos prejudiciais sobre o desenvolvimento neuronal, cujas são capazes de causar o transtorno.[13]

A variante genética com capacidade de causar esse efeito deletério presente em indivíduos afetados, dentro da família, também pode fazer parte de indivíduos não portadores de TEA, sugerindo ser um padrão de herança. Atualmente a explicação mais provável para a etiologia do transtorno é a interação entre variantes genéticas comuns e raras.[13]

Logo, o desenvolvimento do TEA pode ser oriundo da junção de muitas variantes comuns de baixo risco, da união de algumas variantes comuns de baixo risco com variante rara de risco moderado ou também da conexão de poucas variantes comuns de baixo risco com algumas variantes de risco moderado.[13]

O diagnóstico do TEA é feito de acordo com acompanhamento da criança e entrevistas com seus responsáveis ou cuidadores. Geralmente são utilizados instrumentos para triagem padronizados para rastreamento de problemas, cujos podem ser aplicados por diferentes profissionais de saúde para detectar sinais que podem estar associados ao diagnóstico.[14]

Entre os instrumentos, há os Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil (Irdi) que são utilizados pelos profissionais na Atenção Básica. Em sua composição estão 31 indicadores de bom desenvolvimento do vínculo do bebê com os pais, cujos são divididos em quatro faixas etárias de zero a 18 meses e são realizadas perguntas para a responsável ou cuidadora. Se o resultado apresentar ausência de características descritas nos indicadores, há possível risco de desenvolvimento.[14]

Além do citado, existe outro indicador para triagem de TEA validado no Brasil que tem seu uso livre aplicado também por qualquer profissional, é o Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-Chat). Possui 23 perguntas para responsáveis de crianças entre 18 e 24 meses e as respostas são de “sim” ou “não”, os temas envolvem os interesses em engajamento social, a habilidade de manter contato visual, o ato de imitar, a presença de brincadeiras repetitivas e o uso de contato visual e gestos para chamar a atenção ou solicitar ajuda. Logo, as respostas indicam se existem comportamentos que constituem os sinais precoces do TEA.[14]

As Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com TEA englobam desde o acompanhamento dos sinais iniciais até a avaliação diagnóstica.[14]

A avaliação pode ser feita por qualquer médico e envolve anamnese e exame físico, mas podem ser necessários também exames laboratoriais e de imagem. No entanto, se existirem alterações emocionais, de sono, de apetite, de consciência, excesso de agressividade e agitação psicomotora, é importante a atuação de neurologistas ou psiquiatras para uma avaliação mais precisa e uso de medicamentos.[14]

A avaliação do paciente feita pelo psiquiatra geralmente é dividida em duas partes, a primeira é feita diretamente com o paciente e a segunda com os familiares, cuidadores ou outras pessoas que convivem com ele. Se o paciente estiver em escola ou em fase de desenvolvimento, é importante ouvir o relato do professor e outros profissionais para verificar se seus comportamentos variam de acordo com o ambiente. Já a neurológica visa analisar o sistema nervoso central e seus aspectos funcionais, como força, coordenação, tato, equilíbrios e reflexos.[14]

Por fim, são de extrema importância as avaliações psicológicas e fonoaudiológicas que consistem na avaliação da interação social e da linguagem do indivíduo.[14]

2.2. Canabidiol e seu mecanismo de ação

Uma das plantas do reino vegetal considerada de maior importância é a Cannabis sativa, cuja pertence à família Cannabaceae. Além das altas propriedades químicas e botânicas, é eficaz no tratamento de diferentes doenças por possuir diversos compostos canabinoides. Desde os tempos antigos, a Medicina Oriental utilizava essa planta para tratar espasmos musculares e convulsões.[15]

Esses canabinoides são de natureza lipídica e divididos de acordo com as ações agonistas e antagonistas. Fazem parte dos agonistas aqueles utilizados como tratamento complementar para patologia ou distúrbios, os que ainda possuem tratamentos melhores e/ou os que ainda necessitam de maiores estudos e pesquisas. Já o principal antagonista é o endocanabinoide natural Canabidiol (CBD) que é caracterizado como derivado metabólico não intoxicante que apresenta alta tolerabilidade e ausência de efeitos psicoativos, enfatizando a sua segurança no uso farmacológico. Sua fórmula molecular é $C_{21}H_{30}O_2$.[15,16]

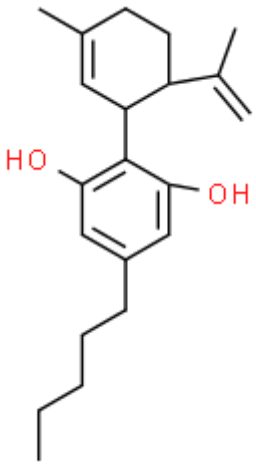

Figura 1 – Fórmula estrutural do Canabidiol.

FONTE: ChemSpider Search and share chemistry.[16]

São denominadas endocanabinoides as moléculas lipídicas bioativas, sem serem canabinoides, que causam efeitos biológicos semelhantes nos receptores de membrana localizados no organismo

humano, mas são controlados fisiologicamente.[17]

Esses receptores são proteínas de membrana, denominados CB_1 e CB_2 que estão acoplados às proteínas G inibitórias. O primeiro é um polipeptídeo de 472 aminoácidos e é o mais encontrado no corpo humano, localiza-se principalmente no cérebro, medula espinhal e nas regiões sensoriais periféricas promovendo modulação das funções cerebrais envolvendo aprendizado, memória, emoções, movimento, ciclos circadianos e regulação central, além das funções endócrinas, metabólicas e de equilíbrio energético. O CB_1 é responsável por grande parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Já o segundo possui apenas 342 aminoácidos, sendo menos encontrado, e se localiza principalmente nos tecidos periféricos e em áreas específicas do sistema nervoso central (microglia e localização pós-sináptica) com a função de modular processos inflamatórios e imunológicos, sendo objeto de estudo por seu potencial de intervenção em processos tumorais.[17,18]

Como o CBD é menos lipofílico, possui ação mais periférica ao invés de central. Assim como outros canabinoides, também atua como antagonista nos receptores de serotonina (5-HT), controlando náuseas e vômitos. [17]

Como citado anteriormente, os dois receptores CB_1 e CB_2 estão acoplados a uma proteína G inibitória. Ao ser ativada, essa proteína inibe a enzima adenilato ciclase (AC), levando à redução dos níveis de Monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) e inibição dos canais de cálcio. Ademais, a ativação do CB_1 promove inibição da liberação de outros neurotransmissores também, como GABA e glutamato.[18]

Fazem parte dos principais agonistas dos receptores CB_1 e CB_2 os derivados do ácido araquidônico que também são de natureza lipídica. Dentre os endocanabinoides mais conhecidos estão a Anandamida (araquidoniletanolamina) e o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) que são amplamente distribuídos no sistema nervoso central, sugerindo participação na modulação de funções cerebrais que envolvem aprendizado e memória, funções executivas e processos motivacionais. O controle da ativação e da biodisponibilidade deles é feito por diferentes enzimas.[18]

A síntese dos endocanabinoides não ocorre nos terminais pré-sinápticos e o armazenamento também não é feito em vesículas como os neurotransmissores clássicos, a síntese é feita de acordo com a demanda nos terminais pós-sinápticos. O glutamato e a GABA induzem o influxo de cálcio, fazendo com que sejam ativadas as fosfolipases que irão converter os fosfolipídios em endocanabinoides que atuam nos terminais pré-sinápticos inibindo a liberação dos neurotransmissores.[18]

Esses compostos parecem atingir a fenda sináptica de forma imediata por meio da difusão livre, levando à ativação dos receptores CB_1 pré-sinápticos. Ademais, eles são classificados como neurotransmissores atípicos ao invés de clássicos, uma vez que intercedem a transferência das informações dos terminais pós aos pré-sinápticos.[18]

A captação de degradação enzimática é responsável por regular a disponibilidade dos endocanabinoides. As enzimas amida hidrolase de ácidos graxos e monoacilglicerol lipase hidrolisam a Anandamida e o 2-AG respectivamente.[18]

O mecanismo do CBD não é completamente conhecido, mas acredita-se que ele não atue em receptores específicos, diferentemente do delta-9-THC. Ele promove inibição da recaptação ou hidrólise enzimática da Anandamida, facilitando a sinalização dos endocanabinoides e aumentando suas concentrações. Ademais, parece ser agonista dos receptores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina do subtipo 1A (5-HT1A), conseguindo ativar um canal iônico denominado receptor de potencial

transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1), levando ao aumento da concentração de adenosina por inibir sua recaptação. O TRPV1, no sistema nervoso central, tem sua expressão nos terminais nervosos pós-sinápticos e sua ativação é feita pela Anandamida.[18]

Sugere-se que a propriedade antipsicótica do CBD está relacionada com a habilidade dele aumentar a disponibilidade de Anandamida.[18]

2.3. Uso de Canabidiol no TEA

Como não existem tratamentos específicos disponíveis para o TEA, suas intervenções terapêuticas focam em reduzir os sintomas dos pacientes, treinamento e ensino de habilidades de autoajuda para promover maior independência do paciente. Dentre elas, em constante crescimento, está o uso de preparados a base de CBD, segundo componente em maior concentração da Cannabis sativa e livre dos efeitos alucinógenos. Ademais, os efeitos positivos desse princípio ativo também têm sido estudados em casos de Parkinson, Alzheimer, epilepsia refratária, tratamento paliativo do câncer e dor crônica. Ainda no TEA, o CBD é tratado também como terapia adjuvante na redução de crises de convulsão.[19]

Dentro do organismo humano, há o sistema endocanabinoide responsável pela atuação na moderação das funções fisiológicas, incluindo regulação do apetite, sono, dor, cognição e sistema imunológico, ação antipsicótica, proteção dos neurônios, auxílio na função intestinais e ação anti-inflamatória. Há dois tipos de receptores principais envolvidos com esse sistema: CB_1 e CB_2, o primeiro é encontrado na medula espinhal e no cérebro enquanto o segundo nas células dos sistemas imunológico e nervoso.[19]

O CBD apresenta seu potencial terapêutico associado à regulação de funções hiperestimuladas ou hipoestimuladas. Há pesquisas e evidências que comprovam a atuação do sistema endocanabinoide em 4 características típicas do autismo, como a responsividade de recompensa social, o desenvolvimento neural, o ritmo circadiano e os sintomas relacionados à ansiedade. Ademais, vem sendo registrada a utilização do CBD para tratar epilepsia em pacientes em casos mais graves.[19,20]

Além de atuar na regulação psicológica e física, o CBD atua em todos os organismos por ser capaz de agir como repositor dos endocanabinoides naturais do corpo humano, regulando funções internas ou externas que serão apresentadas a seguir.[20]

Crianças com TEA não apresentam homeostase nas células CB_1 e CB_2 e possuem excesso de atividades cerebrais. Desta forma, o CBD atua como agonista no organismo dela, promovendo a homeostase através dos receptores CB_1 e CB_2, ajustando a produção de serotonina e regulando o excesso de atividades nos neurônios.[20]

Ademais, o CBD pode neutralizar algumas das consequências funcionais da ativação do CB_1 no cérebro, possivelmente por aumentar de forma indireta a atividade dos receptores da adenosina.[21]

Para manipulação do óleo de CBD, as substâncias psicoativas são praticamente descartadas. Desta forma, a predominância do nível de CBD é muito maior que de THC. Logo, não deixa o indivíduo que faz uso alucinado. Além disso, o CBD é capaz de reduzir a atividade psicoativa do Δ^9-THC, fazendo com que ele seja mais tolerável e possa ser mais utilizado.[20,21]

O uso do óleo de CBD está relacionado com a diminuição dos comportamentos agressivos, geralmente associados ao isolamento social, à dificuldade de comunicação e à hiperatividade. Entretanto, para obter benefícios significativos, deve ser utilizado em conjunto com a psicoterapia para permitir o desenvolvimento e a construção de novas possibilidades para os indivíduos com TEA.[20]

De acordo com dados, o uso do CBD influencia de forma positiva o comportamento social de portadores de TEA. Houve uma melhora de 61% em surtos comportamentais 47% em problemas de comunicação, 39% em ansiedade, 33% em estresse e comportamento perturbador.[21]

A qualidade de vida nas famílias de pacientes com TEA foi outro fator que apresentou significativa melhora, incluindo maior autonomia dos pacientes em atividades simples como tomar banho e trocar de roupa, melhora no humor e diminuição das convulsões e dos ataques de raiva.[21]

O uso de extrato vegetal com CBD e THC na proporção 20:1 melhorou o comportamento em 61%, a ansiedade em 39% e a comunicação em 47% das crianças avaliadas pelos pais, na escala Clinical Global Impression of Change (CGIC). Além disso, foi detectada que, após o tratamento com CBD, 33% receberam menos medicamentos concomitantes ou dosagem mais baixa, 24% pararam de tomar os medicamentos. No entanto, 8% receberam mais medicamentos ou dose mais alta e 5% interromperam o tratamento por conta dos efeitos adversos que incluíram irritabilidade acentuada após o início do tratamento.[21]

2.4. Questões Regulatórias do uso do CBD

Segundo a Decisão nº 2.113 de 30 de outubro de 2014 do Conselho Federal de Medicina (CFM), é regulamentado o uso do CBD como tratamento médico se limitando à epilepsia incompatível com terapias convencionais. Esta prescrição era específica das especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, psiquiatria e neurocirurgia e exigia o cadastro no CFM e Conselho Regional de Medicina (CRM). O paciente precisa ter conhecimento dos riscos e benefícios dessa terapia, bem como assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).[22]

Também no ano de 2014, surgiu a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 22, de 29 de abril de 2014, responsável por dispor sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Cabe ao profissional farmacêutico fazer a escrituração da movimentação dos produtos de Cannabis pelo SNGPC a fim de constatar a regularidade da prescrição e melhorar as ações de farmacovigilância.[23]

No ano seguinte, a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) RDC nº 17/2015 autorizou a importação de medicamentos à base de CBD associados a outros canabinoides para uso próprio por pessoa física, desde que haja prescrição de profissional habilitado legalmente para tratamento de saúde. Está presente no anexo I desta Resolução uma lista com 5 produtos à base de CBD que possuem importação autorizada desde que a Anvisa avalie e aprove. Entretanto, vale ressaltar que estes produtos não possuem registro no Brasil, não tendo sua segurança nem eficácia avaliadas pela Anvisa.[24]

Tabela 1 - Lista dos 5 produtos liberados à base de canabinoide de acordo com resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17/2015.

PRODUTO	EMPRESA	ENDEREÇO
Cibdex Hemp CBD Complex (Gotas) 1 a 2oz	Cibdex Inc.	Hempmeds 12255 Crosthwaite Circle -Poway, CA 92064 (Estados Unidos da América)
Cibdex Hemp CBD Complex (Cápsulas)	Cibdex Inc.	Hempmeds 12255 Crosthwaite Circle -Poway, CA 92064 (Estados Unidos da América)
Hemp CBD Oil 2000mg Canabidiol – 240mL	Bluebird Botanicals	580 Burbank St. Broomfield, CO 80020 (Estados Unidos da América)
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD 14-25% 3-10G (Pasta)	Hemp Meds Px	Hempmeds 12255 Crosthwaite Circle -Poway, CA 92064 (Estados Unidos da América)
Revivid LLC Hemp Tincture 500mg (22:1 CBD/THC) (Gotas) –30mL	Revivid	2560 Paragon Dr.Colorado Springs, CO 80918 (Estados Unidos da América)

FONTE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 06 de maio de 2015.[24]

Posteriormente, a RDC nº 17/2015 foi alterada pela RDC nº 128/2016, onde a lista com produtos passíveis de importação foi aumentada para 11.[25]

Tabela 2 - Lista dos 11 produtos liberados à base de canabinoide de acordo com resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 128/2016.

Nome do Produto	Nome da Empresa
Cibdex Hemp CBD Complex	Hemp Meds Px
Hemp Blend	Bluebird Botanicals
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD	Hemp Meds Px
Revivid LLC Hemp Tincture	Revivid
CBDRX CBD Oil	CBDRX
Charlotte Web Hemp Extract	CW Botanicals
Endoca Hemp Oil	Endoca
Elixinol Hemp Oil CBD	Elixinol
EVR Hemp Oil CBD	EVR
Mary's Elite CBD Remedy Oil	Mary's Nutritionals
Purodiol CBD	Purodiol Limited UK

FONTE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 128 de 02 de dezembro de 2016.[25]

Em 9 de dezembro de 2019, a Anvisa aprovou uma nova Resolução RDC nº 327, responsável por estabelecer parâmetros de qualidade para produtos derivados da Cannabis. Esta Resolução consiste na determinação de procedimentos para permissão de autorização sanitária para fabricar e implantar esses produtos, além dos requisitos necessários para

comercializar, prescrever, dispensar, monitorar e fiscalizar.[26]

Antes dessa RDC, era necessária uma autorização para o paciente poder importar produtos feitos com Cannabis para uso medicinal. No entanto, a Anvisa aprovou a venda deles em farmácias, desde que exista uma prescrição médica e fiscalização.[26]

Segundo o regulamento, há documentos exigidos para as empresas fabricantes. Dentre eles estão Certificado de Boas Práticas de Fabricação e de Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento, Autorização Especial para funcionamento, conhecimento da concentração dos principais canabinoides presentes na fórmula do produto, documentação técnica da qualidade dos produtos, condições operacionais para realizar análises de controle de qualidade dos produtos em território brasileiro e capacidade de ser notificado e tratar as notificações de reações adversas ou queixas técnicas.[26]

O acompanhamento farmacoterapêutico permite que o farmacêutico monitore a ocorrência de reações adversas e efeitos colaterais provenientes do uso de produtos da Cannabis, sejam eles previstos ou não. A Lei 13.021 de 2014 é responsável por dispor sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas, o item I do artigo 13 cita a obrigatoriedade do farmacêutico de notificar os efeitos colaterais, as reações adversas, as intoxicações e a observação de farmacodependência aos profissionais de saúde e aos órgãos sanitários competentes, incluindo o laboratório industrial.[27]

Segundo a RDC n° 36, de 25 de julho de 2013, é fundamental que o farmacêutico informe e notifique a ocorrência de eventos adversos ao sistema NOTIVISA. Tal ação deve ser feita pelo profissional em até 72 horas após constatação do risco à segurança do paciente, possibilitando a adoção de medidas de interdição sanitária.[28]

No ano de 2022, a Resolução CFM 2.324/2022 estabelecia regras para a prescrição de medicamentos à base do canabidiol, limitando o uso para tratar epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut ou no Complexo de Esclerose Tuberosa, não podendo ser prescrita para as demais patologias, revogando a Resolução CFM nº 2.113 de 2014. No entanto, ela foi suspensa logo depois pela Resolução CFM n° 2.326/2022.[29,30]

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEA é caracterizado como um transtorno do neurodesenvolvimento que abrange diversos distúrbios que afetam a comunicação e interação social, atividades e incluem padrões e interesses comportamentais estereotipados restritivos e repetitivos. O tratamento medicamentoso dos seus sintomas foca numa abordagem multidisciplinar com diferentes profissionais da área da saúde e diferentes classes de medicamento. No entanto, uma nova alternativa que vêm sendo estudada é o uso do CBD.

Dentre as influências positivas do CBD sobre os pacientes com TEA estão as melhoras nos surtos comportamentais, em problemas de comunicação, em ansiedade e em estresse, além da sua ação antiepiléptica.

Através da pesquisa, pôde-se concluir que o CBD pode ser efetivo na redução dos sintomas dos pacientes portadores desse transtorno, além de melhorar a qualidade de vida das pessoas ao redor. Entretanto, ainda são necessários estudos clínicos mais aprofundados no mecanismo de ação dele sobre o TEA.

Para ter acesso a esse medicamento, a pessoa física precisa possuir uma prescrição feita por um profissional de saúde legalmente habilitado. É importante enfatizar que o farmacêutico é responsável por acompanhar a movimentação desse produto para verificar se a sua prescrição

está regular, conforme RDC n° 22 de 2014. Além disso, cabe a ele a monitorização e notificação da ocorrência de reações adversas e intoxicação.

REFERÊNCIAS

1. Sauer AK, Stanton JE, Hans S, et al. Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. In: Grabrucker AM, editor. Autism Spectrum Disorders [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Aug 20. Chapter 1. Disponível em: https://doi.org10.36255exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology

2. Mughal S, Faizy RM, Saadabadi A. Autism Spectrum Disorder. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525976/

3. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Transtorno do espectro autista. Disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista

4. Babayeva M, Assefa H, Basu P, et al. Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. Front. Biosci. (Elite Ed) 2022, 14(1), 1.

5. Mechoulam R, Ben-Shabat S. From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. Nat Prod Rep. 1999 Apr;16(2):131-43.

6. Salustiano RLC, Bortoli S. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. CONJ [Internet]. 30º de março de 2022 [citado 15º de maio de 2023];22(2):1157-79. Disponível em: https://conjecturas.org/index.php/edicoes/article/view/839

7. Griffin G, Williams S, Aung MM, Razdan RK, Martin BR, Abood ME. Separation of cannabinoid receptor affinity and efficacy in delta-8-tetrahydrocannabinol side-chain analogues. Br J Pharmacol. 2001 Jan;132(2):525-35.

8. Howlett AC. The cannabinoid receptors. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002 Aug;68-69:619-31.

9. Nunes L de J, Andrade LG de. Aplicabilidade do canabidiol no tratamento do transtorno do espectro autista. Rease [Internet]. 30º de outubro de 2021 [citado 15º de maio de 2023];7(10):853-7. Disponível em: https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2622

10. Gaiato M. S.O.S Autismo: Guia completo para entender o transtorno do espectro autista. 3ª. ed. São Paulo: nVersos Editora; 2018. Português.

11. Evêncio KMM, Menezes HCS, Fernandes GP. Transtorno do Espectro do Autismo: Considerações sobre o diagnóstico. ID On Line Rev.Mult. Psic. [Internet]. 28° de Outubro de 2019 [citado 02º de agosto de 2023];V.13, N. 47, p.234-51. Disponível em: https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1983.

12. Zanolla TA, Fock RA, Perrone E, et al. Causas genéticas, epigenéticas e ambientais do Transtorno do Espectro Autista. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento [Internet]. 2015 [citado 02º de agosto de 2023];V.15, N.2, p. 29-42. Disponível em: https://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/cpgdd/issue/view/593.

13. Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. Einstein (São Paulo). 2017 [citado 02º de agosto de 2023];15(2):233-8.

14. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

15. Bezerra LR, Silva NM da, Souza PGVD de. Medicamento derivado da maconha: Canabidiol e seus efeitos no tratamento de doenças do sistema nervoso / Medicinal products from marijuana: Canabidiol and its effects in the treatment of nervous system diseases. Braz. J. Develop. [Internet]. 04° de dezembro de 2020 [citado 02° de agosto de 2023];6(12):94755-6. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/21022.

16. ChemSpider Search and share chemistry. Cannabidiol. Disponível em: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.454786.html.

17. Avello LM, Pastene NE, Fernández RP, Córdova MP. Potencial uso terapéutico de cannabis. Rev. méd. Chile [Internet]. Março de 2017 [citado 02° de agosto de 2023];145(3):360-7. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000300010&lng=es.

18. Pedrazzi JFC, Pereira AC de CI, Gomes FV, Del Bel E. Perfil antipsicótico do canabidiol. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 30° de junho de 2014 [citado 02° de agosto de 2023];47(2):112-9. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84556.

19. Minella FCO, Linartevichi VF. Efeitos do canabidiol nos sinais e comorbidades do transtorno do espectro autista. RSD [Internet]. 05º de agosto de 2021 [citado 02° de agosto de 2023];10(10):e64101018607. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18607.

20. Correia Oliveira AD, Pottker CA. Considerações sobre o canabidiol no processo psicoterapêutico de crianças com transtorno do espectro autista. UNINGÁ Rev. [Internet]. 30º de dezembro de 2019 [citado 02° de agosto de 2023];34(4):24-37. Disponível em: https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/3175.

21. Tertuliano PHA, Pereira IC, Rocha Sobrinho HM. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. RBMC [Internet]. 12º de julho de 2021 [citado 3º de agosto de 2023];7(18). Disponível em: https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/96.

22. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.113 de 30 de outubro de 2014. Brasília: CFM, 2014.

23. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 22 de 29 de abril de 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 06 de maio de 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

25. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 128 de 02 de dezembro de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 327 de 09 de dezembro de 2019. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

27. Brasil. Leis etc. Lei nº 13.021 de 08 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Portal da Câmera dos Deputados, Brasília. 2014.

28. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36 de 25 de julho de 2013. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

29. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.324 de 14 de outubro de 2022. Brasília: CFM, 2022.

30. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.326 de 25 de outubro de 2022. Brasília: CFM, 2022