

Transtorno do espectro autista e tratamento com canabidiol: uma revisão bibliográfica

Autism spectrum disorder and cannabidiol treatment: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n4-417

Recebimento dos originais: 07/03/2021

Aceitação para publicação: 15/04/2021

André Luiz Mira de Oliveira

Universidade Nove de Julho

E-mail: aczait@gmail.com

Tânia Plens Shecaira

Universidade Federal de São Paulo e Universidade Nove de Julho

E-mail: shecaira@unifesp.br

Ligia Miguel Rodrigues

Universidade Nove de Julho

E-mail: ligia.miguel@gmail.com

Giovanna Carolina Bueno

Universidade Nove de Julho

E-mail: gilibidi@gmail.com

Nathalia Bernardes

Universidade São Judas Tadeu

E-mail: nbernardes@outlook.com

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) compreende em uma ampla gama de condições que impactam a comunicação social e o comportamento do indivíduo. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças, afirma que o TEA é uma questão de saúde pública, com aumento marcante em sua prevalência na população mundial. Por outro lado, o tratamento com canabidiol tem se destacado como uma possível intervenção no manejo do transtorno. Isso porque, através de sua atuação nos neurotransmissores, promove uma regulação positiva dos sintomas associados ao TEA. Desta forma, o objetivo deste artigo foi verificar através de uma revisão bibliográfica, o uso do canabidiol no tratamento de indivíduos com TEA. Os resultados desta pesquisa evidenciaram as contribuições do canabidiol como terapia alternativa aos métodos convencionais para tratamento da sintomatologia do TEA. O tratamento com canabidiol representa grande importância para as condutas de manejo que buscam a qualidade de vida à população com TEA, no entanto, é importante ressaltar a necessidade de estudos que considerem os possíveis efeitos adversos e as consequências do uso a longo prazo.

Palavras-chaves: Transtorno do espectro autista, Autismo, Canabidiol.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) comprises a wide range of conditions that impact social communication and the individual's behavior. The Center for Disease Control and Prevention says that ASD is a public health issue, with a marked increase in its prevalence in the world population. On the other hand, treatment with cannabidiol has stood out as a possible intervention in the management of the disorder. This is because, through its action on neurotransmitters, it promotes positive regulation of symptoms associated with ASD. Thus, the objective of this article was to verify, through a bibliographic review, the use of cannabidiol in the treatment of individuals with ASD. The results of this research showed the contributions of cannabidiol as an alternative therapy to conventional methods for treating the symptoms of ASD. Cannabidiol treatment is of great importance for management practices that seek quality of life for the population with ASD, however, it is important to emphasize the need for studies that consider the possible adverse effects and the consequences of long-term use.

Keywords: Autism spectrum disorder, Autism, Cannabidiol.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é conjunto de condições heterogêneas do desenvolvimento neurológico, caracterizado por uma complexa desordem geralmente manifestada por alterações da comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos. Tais sintomas estão presentes desde a infância até a idade adulta (ASSOCIATION et al., 2014).

O TEA é considerado um transtorno multifatorial, portanto embora existam diversas pesquisas sobre a etiologia, a compreensão de alguns aspectos relacionados ainda é um desafio. Tanto a genética, a epigenética e a influência de fatores ambientais, estão presentes em sua gênese (MATSUZAKI et al., 2012; POSAR; VISCONTI, 2017) individualmente ou em combinação, estas disfunções podem alterar a função dos genes e do tecido neural no TEA (RIBEIRO; FREITAS; OLIVA-TELES, 2013).

O Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais considera três principais critérios para diagnóstico do TEA: 1) déficits persistentes em comunicação social e interação social em múltiplos contextos; 2) padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades; 3) presença de sintomas no período inicial de desenvolvimento, que limitam ou prejudicam as capacidades do indivíduo para as demandas sociais (ASSOCIATION et al., 2014). A gravidade do TEA é dividida em 3 níveis, sendo considerado o apoio necessário à pessoa, no qual 1 é menor e 3 maior (ASSOCIATION et al., 2014).

Em decorrência da heterogeneidade do TEA, existem diferentes propostas terapêuticas para o tratamento farmacológico, no que se refere ao manejo dos sintomas

como hiperatividade, ansiedade e diminuição de estereotípias. Entretanto, considerando o desafio relativo à etiologia do TEA, no presente momento, não há propostas farmacológicas direcionadas para os mecanismos moleculares e celulares (BORGES, 2015). Por outro lado, pesquisas recentes sobre possibilidades de tratamento com canabidiol ganharam destaque na comunidade científica. O uso do canabidiol para tratamento do TEA tem sido reportado como uma opção bem tolerada, segura e efetiva para o alívio de sintomas como convulsões, estereotípias, depressão, inquietação e agressividade (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019).

Recentemente, um estudo demonstrou que mais de 80% de pais de crianças com TEA tratadas com canabidiol reportaram melhora significativa ou moderada nos sintomas de seus filhos (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019). Embora não seja ainda elucidado qual o exato mecanismo do efeito do canabidiol em pacientes com TEA, sabe-se que possivelmente envolve a regulação de receptores dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019). Tais neurotransmissores regulam uma série de atividades do comportamento, que englobam o sono, aprendizagem, memória e dor, e estes podem estar relacionados com diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, incluindo o TEA. Os sistemas de neurotransmissores gabaérgico e glutamatérgico estão envolvidos na fisiopatologia do TEA (REGO, 2012). O GABA é o neurotransmissor de ação inibitória e o glutamato de ação excitatória. Esses aminoácidos produzem essas respostas através de uma alteração na condução de um ou mais canais iônicos de K^+ , Cl^+ , Na^+ e Ca^+ na membrana neuronal. Desta forma, a regulação da ação dos neurotransmissores pelo uso de medicamentos constitui um mecanismo importante para o tratamento da hiperatividade neuronal (REGO, 2012). Assim, o sistema endocanabinóide parece influenciar os processos cognitivos alterando positivamente os sintomas do TEA, incluindo melhora na comunicação, sono e organização global (COSTA et al., 2011; SALGADO; CASTELLANOS, 2018).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar através de uma revisão bibliográfica o uso do canabidiol como tratamento no TEA.

2 MÉTODO

O levantamento bibliográfico foi realizado nas seguintes bases de dados e banco de teses entre os anos de 2005 e 2020: BIREME, LILACS, SCIELO, HIGHWIRE,

PUBMED e CAPES, utilizando as palavras-chave: “autismo”, “transtorno do espectro autista”, “canabidiol”, incluindo o agrupamento das palavras-chave (GIL, 2009).

3 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

3.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRIA

O termo “autismo” foi definido pelo médico psiquiatra Leo Kanner em 1943 (KANNER, 1943). A princípio Kanner designou o autismo como “distúrbio autístico do contato afetivo”, definido como uma condição com características comportamentais específicas. Ele observou um grupo de onze crianças entre 2 anos e 4 meses a 11 anos, e concluiu que as crianças apresentavam o mesmo sinal clínico de isolamento, em que eram incapazes de se relacionar.

Além disso, verificou, com maior incidência em crianças do sexo masculino, as subsequentes características: transtorno de relacionamento afetivo com o meio ambiente, extrema solidão com perfil autista, incapacidade de se comunicar utilizando linguagem, bom potencial cognitivo, comportamentos ritualísticos e aparência normal.

No ano de 1944, Hans Asperger, um pediatra austríaco focado em pesquisas relacionadas a educação especial, propôs em seu estudo a definição de um distúrbio que ele denominou “psicopatia autística”, diante da observação de crianças que demonstravam transtorno estável de personalidade, marcado pelo isolamento social. Além de enfatizar a atenção aos métodos educacionais dessa população, Asperger utilizou a descrição de alguns casos clínicos, com denotação a história familiar, aspectos físicos e comportamentais, e avaliações por meio de testes de inteligência. Tanto Kanner como Asperger, em momentos distintos, tiveram grande importância e impacto na literatura mundial.

Após os estudos de Kanner e Asperger, nas décadas de 50 e 60 do século passado, passou a existir conflitos sobre a natureza do autismo e sua etiologia, nesta época havia também a crença de que o autismo era causado pelos pais que não possuíam ligação emocional com seus filhos. Tais conceitos foram abandonados, sendo certo que estudos científicos começaram a apontar para o fato de que o autismo era um transtorno cerebral presente desde a infância e atingia crianças de quaisquer países e etnias.

Em 1978, o psiquiatra britânico Michael Rutter classifica o autismo levando em conta quatro critérios: atraso, desvio social, problemas de comunicação (com ou sem associação a retardo mental) e movimentos repetitivos, com aparecimento dos sintomas antes dos 3 anos de idade. Rutter definiu o autismo como uma síndrome comportamental

de quadro orgânico, em que a criança apresentava dificuldade central na compreensão do significado emocional ou social de estímulos com consequentes dificuldades em fornecer respostas. Doravante, houve uma mudança na abordagem do autismo, classificado até então como uma psicose infantil (FACION, 2002). Esta definição de Rutter, além dos estudos da época, influenciaram a definição de autismo no DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1980) que foi reconhecido e alocado em uma nova classe de transtornos invasivos do desenvolvimento (TIDs), onde as condições relacionadas afetam várias áreas funcionais.

Em 1987, a chamada revisão DSM-III-R (ASSOCIATION, 1987), constou o termo transtorno autista. Critérios e diagnósticos específicos foram implementados e divididos em categorias, em que o sujeito deveria se enquadrar para obter o diagnóstico (GRANDIN; PANEK; CAVALCANTI, 2015). Dessa forma, o DSM-III, assim como a sua revisão, representaram uma revolução no diagnóstico do autismo.

Na década de 90, no DSM-IV (ASSOCIATION, 1994), outros transtornos relacionados foram incluídos na categoria, quais sejam o transtorno de Rett, o transtorno desintegrativo da infância, o transtorno de Asperger e o transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação. O autismo era considerado, respectivamente, como transtorno invasivo do desenvolvimento e transtorno global do desenvolvimento (MARFINATI; ABRÃO, 2014). Vale ressaltar que nesta edição do manual, o transtorno autista não faz alusão à esquizofrenia infantil.

Embora termos como "psicopatia" e "esquizofrenia da infância" tenham sido utilizados para se referir a indivíduos com tais condições, há ampla evidência de que os transtornos invasivos do desenvolvimento se diferem da esquizofrenia (embora indivíduos com transtorno invasivo do desenvolvimento podem, por vezes, evoluir para esquizofrenia) (ASSOCIATION, 1994).

Mais recentemente, com a edição do DSM-V (ASSOCIATION et al., 2014) em 2013, houve a substituição de todos esses diagnósticos por um único, o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), redefinindo o autismo como um espectro, que inclui todos os vários transtornos previamente distinguidos no DSM-IV, com exceção ao transtorno de Rett.

Atualmente, o TEA engloba transtornos antes chamados de autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de asperger.

Todo indivíduo com TEA compartilha sintomas centrais no comprometimento de duas áreas específicas do neurodesenvolvimento: déficit na comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos. Outros sintomas frequentes associados, mas que não ocorrem em todos os casos, são déficit no desenvolvimento, no uso da linguagem e deficiência intelectual. Por volta dos dois anos de idade é possível verificar atrasos no desenvolvimento que seriam adequados para a idade.

Os sintomas do TEA variam em intensidades que vão de leve a grave e podem mudar com o desenvolvimento do indivíduo, em razão das terapias aplicadas. Tem-se observado que os sintomas mais comuns em crianças que estão no espectro são: hiperatividade, autoagressão, agressividade, inquietação, agitação, ansiedade e distúrbios do sono (BARCHEL et al., 2019).

Os tratamentos médicos convencionais para crianças com TEA são através de psicotrópicos, que incluem antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), estimulantes e ansiolíticos. No entanto, muitos estudos internacionais têm sido conduzidos para analisar o uso do canabidiol em crianças com TEA para tratamento dos sintomas mais comuns associados ao transtorno. Verificou-se que o CBD tem propriedades ansiolíticas, anti-inflamatórias, antieméticas e antipsicóticas (BARCHEL et al., 2019).

O aumento na prevalência do TEA observado nas últimas décadas reforça a necessidade de se realizar uma revisão na literatura a respeito de sua etiologia e possibilidades de tratamento.

3.2 FATORES GENÉTICOS NO TEA

Os primeiros trabalhos científicos que propuseram uma base genética para o TEA datam de 1977, quando foi verificada a prevalência do transtorno em gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Neste estudo, Folstein e Rutter apontaram que quatro dos onze pares de gêmeos idênticos estudados eram concordantes para autismo, enquanto nenhum dos 10 gêmeos dizigóticos tinham autismo. A partir daí, centenas de estudos vêm sendo efetuados na tentativa de esclarecer as bases genéticas do TEA. Estudos recentes, consideram uma doença geneticamente heterogênea e complexa, pois apresenta diferentes padrões de herança e variantes genéticas causais (GRIESI-OLIVEIRA et al., 2017). Além disso, o TEA pode ser o resultado da soma de fatores genéticos e ambientais, em modelo multifatorial.

Como já mencionado anteriormente, a genética, a epigenética e a influência de fatores ambientais, estão presentes em sua gênese (MATSUZAKI et al., 2012; POSAR; VISCONTI, 2017). Individualmente ou na combinação de ambos, estas disfunções podem alterar a função dos genes e do tecido neural no TEA (RIBEIRO; FREITAS; OLIVA-TELES, 2013). Dentre os achados, foi demonstrado que as causas mais frequentes são a idade materna ou paterna avançada, as complicações no momento do parto e o uso de ácido valproico durante a gestação. Além disso, foi verificada a ocorrência do TEA quando associada a condições genéticas ou cromossômicas conhecidas, como a Síndrome do X-Frágil e Esclerose Tuberosa (CHRISTENSEN et al., 2016).

Em relação aos fatores genéticos, estudos demonstraram que irmãos possuem 7% de probabilidade a mais de possuir o transtorno do que outros. Sendo assim, a gestação pode desempenhar papel influenciador, além da descoberta de que entre meios-irmãos maternos a taxa é de 2,4%, e paternos 1,5% (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014). Outro estudo genético apontou que o TEA não é uma condição atrelada a um único gene, mas um transtorno complexo resultante de variações genéticas simultâneas em múltiplos genes, associado a uma interação genética, epigenética e fatores ambientais (LAI; LOMBARDO; BARON-COHEN, 2014).

Atualmente, 102 genes fortemente relacionados ao autismo foram descobertos, dentre os quais pode-se elencar: NLGN, FOXP1, NRXN, PTEN, MECP2, UBE3A, SHANK, FMR1, CHD8, DYRK1A, ADNP, ANK, SCN2A, TBR1, DYRK1A, SYNGAP1, SERBP1, BOLA2, STXBP1, CDLK56, SHANK3, ASH1L, dentre eles, o gene FOXP1 é o de maior relevância (SATTERSTROM et al., 2020). Conforme dados de 2020, 1171 genes possuem certa relação com o TEA. A integração das descobertas genéticas e observação clínica de indivíduos mostram que o TEA é uma condição multigênica e multifatorial com combinação de variantes genéticas raras e comuns, que podem ou não ser herdadas (SATTERSTROM et al., 2020).

Conforme anteriormente esclarecido, além dos fatores genéticos, fatores ambientais concorrem para a manifestação do TEA (NG et al., 2017). Causas pré-natais e perinatais, como hiperbilirrubinemia, anorexia, desconforto fetal, baixo peso ao nascer, exposição a toxinas e poluentes, desnutrição, condições de alimentação na infância, são considerados fatores de risco. No entanto, estudos comprovaram que o uso de vitaminas, vacinas, dentre outros, não têm evidência para o risco do TEA (NG et al., 2017).

Para a ciência, definir clinicamente genes e variantes genéticas associadas ao TEA continua um grande desafio, sendo este, um modelo que demonstra a complexidade genética do neurodesenvolvimento humano (HOANG; CYTRYNBAUM; SCHERER, 2018). Para explicar o TEA deve-se considerar o chamado “modelo de copo”, que é um modelo de herança e limiar multifatorial que utiliza os impactos das variantes genéticas e ambientais, considerando maior ou menor risco associado ao TEA. Neste modelo, os indivíduos que ultrapassam a borda do copo estão dentro do grupo do TEA. Além disso, no chamado “modelo de copo”, verifica-se uma diferença entre indivíduos do sexo masculino e feminino para o alcance do limiar diagnóstico. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention*, indivíduos do sexo feminino com TEA têm mais variantes genéticas associadas ao transtorno, o que sugere que as mulheres são mais resistentes a essas mutações. Este fato pode aclarar a proporção de 4 meninos com TEA para 1 menina.

As pesquisas genéticas da atualidade têm auxiliado no tratamento de pessoas com TEA, tanto para que se compreenda os fatores causadores do autismo, como no auxílio ao diagnóstico precoce.

3.3 TRATAMENTO COM CANABIDIOL PARA O TEA: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE IREMOS?

Desde dezembro de 2018, quando a regulação removeu a também conhecida como “cannabis” com baixos níveis de psicoativos da classificação anterior de marijuana, uma revolução foi provocada pelo mercado por muitos investidores ávidos a este segmento. Esta remoção, regulamentada pela Administração Americana de Alimentos e Drogas (FDA), trouxe um frenesi para a produção agrícola em conjunto com a propaganda do óleo do canabidiol, entre muitos outros produtos disponíveis. Esta expansão também gerou desafios na condução da prática do plantio, desenvolvimento, colheita e extração do produto final para atender os interesses dos consumidores.

Nos EUA, 36 estados legalizaram a maconha medicinal, enquanto os 14 estados utilizam os extratos de canabidiol, como óleo de CBD, com leis específicas.

Atualmente produtos derivados do CBD podem ser adquiridos *online* livremente em território Americano, dentro de uma enorme variedade de marcas do produto. Os consumidores têm a possibilidade de verificar a qualidade e procedência da mercadoria através das certificações obtidas ou a ausência delas. Entretanto, em alguns casos e opções, um cliente poderá pedir e consumir óleo de CBD, não verificando sua

procedência, até mesmo enquanto é servido em restaurantes que adicionam o produto em seus pratos. Uma pesquisa feita em 2019 pela Associação Nacional de Restaurantes, identificou que 3 a cada 4 *chefs* reconhecem que o CBD, conjuntamente aos alimentos onde a cannabis foi adicionada, se tornou moda gastronômica neste ano (LUCAS, 2019).

Por outro lado, a motivação para o consumo de CBD não foi primeiramente relacionada a uma nova possibilidade de dieta. Um grupo em crescimento de pessoas necessitadas de tratamento em suas condições de saúde, representam o foco do debate relacionado ao uso do canabidiol, e correspondem ao alvo de nossa avaliação, mais especificamente as crianças portadoras do TEA.

Os pais e cuidadores dessas crianças enfrentam desafios comportamentais, como padrão mental inflexível, irritações e vulnerabilidades, e como resultado dessa situação, buscas por possíveis tratamentos desses pacientes estão sempre em vigor.

Com a ampliação do mercado do CBD e a divulgação de seu uso associado a portadores do TEA, muitos pais decidiram aderir ao tratamento com grandes expectativas. Os resultados dessa experiência, em nossa era digital, se tornaram popular entre a comunidade TEA expandindo o desejo de uso e aumentando a popularidade desta opção de tratamento. Nesse contexto, pesquisadores de Israel publicaram um estudo na revista *Nature* (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019), compartilhando as descobertas realizadas em um grupo controlado de voluntários que usam o óleo de CBD por seis meses, sugerindo sucesso num expressivo número de pacientes.

Desde a publicação original do artigo no início de 2019, o existente debate foi reavivado em um nível maior e mais popular. Em abril do mesmo ano, a *Nature* publicou outro artigo questionando o uso do CBD quando uma outra declaração de seus efeitos foi descrita:

The mechanism of CBD's action on cannabinoid receptors, at least, is well understood. CBD can bind to the cannabinoid receptor CB1, which is the same receptor that THC seeks out in the brain. Unlike THC, however, CBD restrains rather than activates CB1 signalling, and therefore doesn't induce the psychoactive effects of its cannabinoid cousin (EISENSTEIN, 2019).

Embora o debate atual ganhe cada vez mais espaço, publicidade e interesse, as pesquisas com CBD foram iniciadas na década de 60, em Israel, pelo Professor Raphael Mechoulam. Naquela década, o Professor Mechoulam trabalhava no *Weizmann Institute*, quando compreendeu o sistema endocanabinóide (MECHOULAM, 2016). Esta descoberta o coroou como o “pai da pesquisa com cannabis”.

Como resultado destas décadas de pesquisa, em Israel, o uso do canabidiol prossegue tanto no cultivo, como nos tratamentos de pacientes com TEA. Enquanto no Brasil, o atraso científico e a liberação de plantio ainda bloqueia o avanço deste tratamento de maneira acessível. Na atualidade, somente pacientes liberados pela ANVISA, pagando altas taxas de importação, podem usufruir desta medicação, o que exclui a maioria dos necessitados no país. Dessa forma, um reduzido número de pacientes se torna exemplo da contemplada eficácia do uso de CBD, como tem sido verificado em outros países. O atraso da liberação irrestrita e do cultivo em solo brasileiro somente adiciona uma separação dos avanços e pesquisas realizadas no exterior. Enquanto isso, do outro lado do planeta, Professor Mechoulam, compartilhou sua recente descoberta, o Cannabidiolic Acid Methyl Ester (MURILLO-RODRÍGUEZ et al., 2020). Segundo este, mais potente que o CBD e THC, mas provindo da mesma planta. Portanto, o presente é vivenciado no atraso, e o futuro é um desafio a ser conquistado, uma vez que o atraso for eliminado.

Neste contexto, o canabidiol demonstra uma possível intervenção no manejo do TEA. O CBD é a segunda substância mais abundante no cannabis, posteriormente ao THC. A comunidade científica tem apontado para um grande potencial no tratamento de sintomas de distúrbios neuropsiquiátricos, como dependência, ansiedade, psicose, distúrbios de mobilidade e epilepsia. Atualmente se encontra na literatura diversos estudos relacionados ao tratamento de epilepsia e CBD, e o número de pesquisas envolvendo o TEA é crescente, onde pode-se observar resultados positivos.

Em um recente estudo, quinze pacientes TEA aderiram ao tratamento com canabidiol, destes, 10 não epiléticos e 5 epiléticos. Verificou-se que nove meses após o início do tratamento, os pacientes dos dois grupos apresentaram melhora nos sintomas como convulsões, TDAH, distúrbios do sono, déficits de comunicação e interação social (FLEURY-TEIXEIRA et al., 2019).

Um outro estudo que analisou 53 crianças com TEA, observou que os sintomas mais comuns em crianças que se enquadram no espectro são: hiperatividade, autoagressão, agressividade, inquietação, agitação, ansiedade e distúrbios do sono. Estas foram submetidas a tratamento com CBD por 66 dias e os resultados apontaram para uma melhora na qualidade de vida, considerando as comorbidades de ataques de automutilação e raiva, melhoraram em 67,6% e pioraram em 8,8% da população. No que tange à hiperatividade, houve melhora em 68,4%, sem mudança em 28,9% e relatado piora em 2,6%, nos distúrbios de sono foi demonstrada melhora em 71,4% e piora em 4,7%, em

relação a ansiedade 47,1% teve melhora e 23,5% da população reportou piora (BARCHEL et al., 2019).

Além disso, as pesquisas apontam que o canabidiol é capaz de alterar crucialmente a atividade cerebral do indivíduo. Outro estudo analisou 34 pessoas, sendo 17 indivíduos com TEA e 17 indivíduos neurotípicos. Os indivíduos foram submetidos a exame de ressonância magnética e foi demonstrado que o CBD aumentou a atividade cerebral de forma significativa em alguns locais cerebrais específicos nos indivíduos com TEA, mas não provocou alterações relevantes no outro grupo. A partir desses resultados, há indícios de que o CBD tem capacidade de alterar a atividade cerebral em regiões relacionadas ao TEA. No entanto, é necessário que estudos futuros investiguem impactos nos processos cognitivos e de comportamento, assim como a dosagem envolvida (PRETZSCH et al., 2019).

Além disso, um grupo de pesquisadores analisou os efeitos do canabidiol nos sistemas de excitação e inibição do cérebro. Foram analisados 34 indivíduos - metade indivíduos com TEA e metade sem TEA. Essa população foi submetida a exame de espectroscopia de ressonância magnética. Como resultado, foi evidenciado que o sistema de plasticidade cerebral fica equilibrado na presença do CBD e que em todas as regiões cerebrais verificadas, o canabidiol aumentou a inibição nos indivíduos sem TEA, enquanto os indivíduos com TEA apresentaram menor inibição. O estudo aponta que os sistemas de inibição e excitação dos indivíduos com TEA respondem de forma diferente dos neurotípicos, como se vê a seguir:

Thus, our study suggests that excitatory (E) glutamate response mechanisms to CBD are comparable regardless of diagnosis; whereas inhibitory (I) GABA response pathways are altered in ASD. (...) wherein the brain system plasticity equilibrates to the presence of CBD. (...) Our findings that the GABAergic system is distinct in ASD, but can be shifted, is relevant both to our understanding of causal mechanisms and to the discovery of treatment targets in ASD (PRETZSCH et al., 2019).

Atualmente, a comunidade científica considera o CBD como um possível e eficaz tratamento para os indivíduos que se enquadram no espectro do autismo, visto que foi demonstrada melhora significativa na qualidade de vida dessa população. No entanto, há que se considerar a falta de evidências científicas no tratamento a longo prazo, considerando efeitos adversos e suas possíveis consequências.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, encontramos evidências preliminares que apontam que o canabidiol pode exercer efeitos benéficos sobre alguns sintomas associados ao TEA que envolvem comportamento, hiperatividade e distúrbios do sono, com menores efeitos metabólicos e neurológicos do que os medicamentos tradicionais, como psicotrópicos típicos até então prescritos pelos psiquiatras. Apesar do CBD ter demonstrado efeitos promissores em alguns dos sintomas associados ao TEA, como distúrbios do sono, hiperatividade e convulsões, sua eficácia nos critérios diagnósticos (ASSOCIATION et al., 2014) que envolvem déficit na comunicação social, interesses restritos e repetitivos, ainda permanece amplamente desconhecida.

Após a revisão acima descrita, se tornam evidentes as contribuições do canabidiol como terapia alternativa aos métodos convencionais para tratamento da sintomatologia do Transtorno do Espectro do Autismo.

O tratamento com canabidiol representa grande importância para as condutas de manejo que buscam a qualidade de vida à população com TEA, uma vez que se desenvolve o uso dessas terapias internacionalmente. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de estudos que considerem os possíveis efeitos adversos e as consequências do uso a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R**. 3rd ed., rev edition ed. Washington, DC: American Psychiatric In, 1987.

ASSOCIATION, A. P. **DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ASSOCIATION, A. P. et al. **DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5ª edição ed. [s.l.] Artmed, 2014.

BARCHEL, D. et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 9 jan. 2019.

BAR-LEV SCHLEIDER, L. et al. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 200, 17 jan. 2019.

BORGES, L. P. **Dimetil Fumarato exerce efeito neuroprotetor contra dano oxidativo e comportamental em um modelo experimental de autismo induzido por LPS no DG9,5**, 2015.

CHRISTENSEN, D. L. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among 4-Year-Old Children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. **Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP**, v. 37, n. 1, p. 1–8, jan. 2016.

COSTA, J. L. G. P. et al. Neurobiology of Cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, p. 111–122, 2011.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. [s.l.] Washington D/C, 1980. v. 3

EISENSTEIN, M. The reality behind cannabidiol’s medical hype. **Nature**, v. 572, p. S2–S4, 1 ago. 2019.

FACION, J. R. Transtornos invasivos do desenvolvimento associados a graves problemas do comportamento: reflexões sobre um modelo integrativo. **Transtornos invasivos do desenvolvimento associados a graves problemas do comportamento: reflexões sobre um modelo integrativo**, p. 196–196, 2002.

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**, v. 10, 31 out. 2019.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2009.

GRANDIN, T.; PANEK, R.; CAVALCANTI, C. **O cérebro autista: Pensando através**

do espectro. 11^a edição ed. [s.l.] Record, 2015.

GRIESI-OLIVEIRA, K. et al. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 2, p. 233–238, jun. 2017.

HOANG, N.; CYTRYNBAUM, C.; SCHERER, S. W. Communicating complex genomic information: A counselling approach derived from research experience with Autism Spectrum Disorder. **Patient Education and Counseling**, v. 101, n. 2, p. 352–361, fev. 2018.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous Child**, v. 2, p. 217–250, 1943.

LAI, M.-C.; LOMBARDO, M. V.; BARON-COHEN, S. Autism. **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9920, p. 896–910, 8 mar. 2014.

LUCAS, A. **Chefs pick CBD- and cannabis-infused food as this year's hot trend at restaurants**, 2019.

MARFINATI, A. C.; ABRÃO, J. L. F. Um percurso pela psiquiatria infantil: dos antecedentes históricos à origem do conceito de autismo. **Estilos da Clínica**, v. 19, n. 2, p. 244–262, ago. 2014.

MATSUZAKI, H. et al. Triggers for autism: genetic and environmental factors. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 4, p. 27–36, 2012.

MECHOULAM, R. Cannabis - the Israeli perspective. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 27, n. 3, p. 181–187, 1 maio 2016.

MURILLO-RODRÍGUEZ, E. et al. Sleep and neurochemical modulation by cannabidiolic acid methyl ester in rats. **Brain Research Bulletin**, v. 155, p. 166–173, fev. 2020.

NG, M. et al. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013. **Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice**, v. 37, n. 1, p. 1–23, jan. 2017.

POSAR, A.; VISCONTI, P. Autism in 2016: the need for answers. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 2, p. 111–119, abr. 2017.

PRETZSCH, C. M. et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 8, p. 1398–1405, jul. 2019.

REGO, S. W. S. E. **Autismo : fisiopatologia e biomarcadores**. masterThesis—[s.l.] Universidade da Beira Interior, jun. 2012.

RIBEIRO, I.; FREITAS, M.; OLIVA-TELES, N. As Perturbações do Espectro do Autismo: Avanços da Biologia Molecular. **Nascer e Crescer - Revista do Hospital de**

Crianças Maria Pia, v. 22, p. 19–24, 1 mar. 2013.

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

SATTERSTROM, F. K. et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. **Cell**, v. 180, n. 3, p. 568- 584.e23, 6 fev. 2020.