

Uso da *Cannabis* medicinal e autismo

Medicinal Cannabis use and autism

Maria Clea Marinho Lima¹, Marcelo Moraes Valença², Carlos Eduardo Machado³, Maria Edvany de Melo Pereira⁴, Pedro Kempter Brant⁵

¹Especialista em Neurociências pela Universidade Federal de Pernambuco.

²Professor Titular de Neurocirurgia e Coordenador do Memorial da Medicina de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco

³Professor Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo.

⁴Mestre em Educação pela Faculdade Pernambucana de Saúde.

⁵Discente de Engenharia da computação pela Universidade Federal de Pernambuco.

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por déficits persistentes na comunicação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades e, muitas vezes, deficiências intelectuais. O TEA possui várias comorbidades prevalentes, como distúrbios do sono, distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade e epilepsia. Existe um interesse crescente em canabinóides, especialmente canabidiol (CBD), como monoterapia ou tratamento complementar para os principais sintomas e comorbidades do TEA. No entanto, a ação neural do CBD, sua relevância e eficácia para o TEA, ainda permanece em discussão. O objetivo deste trabalho foi empreender uma revisão de literatura sobre estudos que tratem dos efeitos do uso de *Cannabis sativa* (cannabis). no indivíduo com TEA. Foram encontrados 45 estudos nas bases de dados PubMed, MEDLINE e LILACS, dos quais, apenas 5 conformaram-se com os critérios de aceitação, com os descritores: Cannabis AND Autism Spectrum Disorder. Observamos que são necessários estudos adicionais para examinar os prós e contras do CBD e outros canabinóides no TEA, antes que eles sejam estabelecidos como tratamento para sintomas e comorbidades do TEA. Nenhum dos trabalhos apresentam dados clínicos ou pré-clínicos convincentes que demonstrem a eficácia e segurança da cannabis medicinal, incluindo o CBD.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, CBD, Revisão.

Abstract

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is characterized by persistent media deficits, restricted and repetitive patterns of behavior, interests or activities, and often intellectual disabilities. ASD has several prevalent comorbidities, such as sleep disorders, attention deficit / hyperactivity disorder, and epilepsy. There is a growing interest in cannabinoids, especially cannabidiol (CBD), as monotherapy or complementary treatment for the main symptoms and comorbidities of ASD. However, the neural action of CBD, its relevance and effectiveness for ASD, is still under discussion. To undertake a literature review on studies that address the effects of cannabis use on individuals with ASD. Forty-seven studies were found in the PubMed, MEDLINE and LILACS databases, of which only 7 met the acceptance criteria, with the descriptors: Cannabis AND Autism Spectrum Disorder Further studies are needed to examine the pros and cons of CBD and other cannabinoids in ASD before they are established as a treatment for ASD symptoms and comorbidities. None of the papers present convincing clinical or preclinical data that demonstrate the efficacy and safety of medical cannabis, including CBD.

Keyword: Autistic Spectrum Disorder, CBD, Review.

Introdução

Na última década, uma compreensão das mudanças genéticas e do envolvimento de novas mutações no TEA está em expansão. O autismo é um grupo de distúrbios do desenvolvimento cerebral, aos quais coletivamente, são chamados de transtorno do espectro autista (TEA). O termo “espectro” refere-se à ampla gama de sintomas, habilidades e níveis de deficiência ou incapacidade que as crianças podem ter com TEA. Algumas crianças sofrem uma ligeira deterioração causada por seus sintomas, enquanto outros são gravemente incapacitados¹.

Estima-se que o TEA ocorra em 1 entre 66 indivíduos, com dificuldades no comportamento (incluindo auto-mutilação) sendo comuns (30% - 50%) e com impacto significativo na morbidade. Estes são mais prováveis ocorrer no contexto de limitações de habilidades de comunicação, baixo QI ou baixas pontuações adaptativas².

Na prática clínica, o termo TEA compreende um amplo grupo de síndromes, doenças e distúrbios, que podem afetar o desenvolvimento cognitivo, habilidades, interação social, comunicação e comportamento, frequentemente incluindo auto e hetero-agressividade^{1,3}. Acredita-se que o TEA tenha causas multifatoriais, geralmente associadas a alterações cromossômicas ou epigenéticas em muitos genes diferentes, frequentemente associados com função neuronal⁴.

Está disponível atualmente medicamentos que podem atenuar alguns sintomas específicos, mas de um modo geral, eles o fazem com uma estreita faixa de eficácia, e frequentemente estão associados a efeitos colaterais importantes⁵. Drogas antipsicóticas, antidepressivas ou ansiolíticas, por exemplo, podem acalmar os pacientes autistas que apresentam comportamento auto-agressivo⁶.

Drogas antiepilépticas podem ser eficazes para o controle das crises e podem até melhorar a qualidade do sono e os aspectos comportamentais⁷. No entanto, sabe-se que esses medicamentos causam efeitos colaterais importantes⁸.

O TEA prevalece no sexo masculino e é frequentemente acompanhado de comorbidades, as mais comuns são os distúrbios do sono e déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Outras

comorbidades incluem psicose, ansiedade, distúrbios cognitivos e do humor^{9,10}.

A maioria das intervenções atuais são comportamentais e educacionais; farmacoterapia (por exemplo, antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e estimulantes) desempenham apenas um papel menor,⁹ principalmente no tratamento da irritabilidade e comportamento agressivo, tratados atualmente com dois antipsicóticos, risperidona e aripiprazol aprovados pela FDA. Infelizmente, esses agentes não são eficazes para os principais sintomas do TEA¹¹.

Isso pode resultar da escassez de dados científicos sobre a base neurobiológica do distúrbio. Existe um interesse crescente em canabinóides, especialmente canabidiol (CBD), como monoterapia ou tratamento complementar para os principais sintomas e comorbidades do TEA¹². Portanto encontra-se uma grande lacuna no campo e mais estudos são necessários antes de se chegar a conclusões sobre as possíveis aplicações terapêuticas dos canabinóides no TEA.

Cannabis

A cannabis é uma das drogas recreativas mais usadas atualmente. É um gênero que abrange três espécies vegetais: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*¹³. Uma planta de cannabis contém centenas de produtos químicos diferentes, com cerca de 60 a 80 ingredientes, conhecidos como canabinóides. Os canabinóides são frequentemente divididos em três subgrupos: fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos¹⁴.

Os fitocanabinóides são os canabinóides naturais da planta e desses, o CBD é o segundo mais abundante¹⁵. A principal molécula psicoativa da cannabis é o THC, que se liga com alta afinidade tanto ao CB1 e receptor CB2¹⁶. Induz euforia, percepção sensorial alterada e relaxamento, também conhecido como o “alto” apreciado por muitos usuários¹⁷.

Outro constituinte importante da cannabis é o CBD mencionado acima, que se liga ao CB1 / CB2 receptores com afinidade muito baixa e sem efeitos psicotomiméticos, as pesquisas, afirmam, no entanto, que o CBD parece ter efeitos psicofarmacológicos, uma vez que administração está associada a alguns efeitos benéficos sobre a ansiedade e outras condições, como esquizofrenia, vício e possivelmente até depressão. Sugere que "o

CBD deveria ser preferencialmente rotulado como "não intoxicante" e sem reforço associado, desejo, uso compulsivo etc^{16,18}.

O uso crônico da maconha (nome popular dado a *Cannabis* sp.) tem efeitos prejudiciais sobre as funções cognitivas por exemplo: "funções executivas, aprendizado, memória e atenção". Também foi documentado que o uso crônico de maconha pode levar à síndrome de amotivação e à indução de psicose em populações de risco. Estes efeitos estão principalmente relacionados ao THC, enquanto estudos de intervenção em humanos com CBD não mostraram amplificação significativa de medidas psicopatológicas. Além disso, sugeriu-se que o CBD tenha efeitos benéficos em várias funções cerebrais^{15,17}. Portanto, o interesse público do CBD na terapia para vários distúrbios mentais e neurológicos está aumentando.

O CBD exibe uma infinidade de propriedades, incluindo anticonvulsivo, sedativo, hipnótico, antipsicótico, anti-inflamatórios e neuroprotetores. Também exibe efeitos antioxidantes, promove neurogênese e parece ser bem tolerado pelos seres humanos¹⁹⁻²¹. Além dos receptores canabinóides, também interage com muitos sistemas de sinalização não endocanabinóides¹⁵.

Por exemplo, o CBD demonstrou ser um potente agonista do receptor TRPV2 (receptor potencial transitório do receptor V2), também conhecido como VRL-1 (receptor vanilóide tipo 1), que pode desempenhar um papel na regulação da ocitocina e secreção da vasopressina²²⁻²³.

O CBD também inibe a recaptação e degradação enzimática da anandamida canabinóide endógena, levando a uma elevação nos níveis de anandamida²⁴, enquanto o THC faz o contrário, ou seja, diminuição da disponibilidade de anandamida¹⁷. O CBD também exerce atividade agonística nos receptores 5-HT1a, existindo a hipótese de mediar potenciais efeitos antidepressivos farmacológicos, ansiolíticos e cognitivos²⁵⁻²⁶.

O Sistema Endocanabinóide no Autismo

O sistema endocanabinóide (CE) consiste nos endocanabinóides (derivados do ácido araquidônico) compostos endocanabinóides e enzimas metabólicas associadas. O sistema CE atua como uma rede neuromoduladora envolvida

na regulação das respostas emocionais, reatividade comportamental e interação social^{12,27}.

Anandamida (AEA) e 2 glicerol araquidonóil (2-AG), ambos produzidos na membrana celular pós-sináptica, conforme necessário. A encadernação de endocanabinóides para receptores CB1 modula a neurotransmissão cerebral. Posteriormente, os endocanabinóides são metabolizados por enzimas específicas^{12,27}.

O sistema CE é frequentemente afetado em pacientes com TEA com comorbidades como convulsões, ansiedade, comprometimentos cognitivos e distúrbios do padrão do sono¹². Um estudo recente mostrou níveis plasmáticos mais baixos da anandamida endocanabinóide em pacientes com TEA em comparação com controles²⁸.

O efeito endocanabinóide é devido principalmente à sua ligação aos receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2)¹². Os receptores CB1 são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) abundante em neurônios, onde modulam a neurotransmissão. Fora do cérebro, os receptores CB1 são localizados em tecidos periféricos, incluindo hepático, adiposo, vascular, cardíaco, reprodutivo e ósseo²¹.

A transdução do sinal do receptor CB1 ocorre através da interação com os receptores acoplados à proteína Gi/o inibindo assim a adenilil ciclase, ativando as proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPK), inibindo canais Ca²⁺ + dependentes de tensão, ativando correntes K + (Kir) e influenciando a sinalização de óxido nítrico (NO)²⁷.

Os receptores CB2 estão localizados no cérebro e na periferia principalmente nas células do sistema imunológico¹⁷. A estimulação do receptor CB1 é responsável pela psicoatividade da cannabis, enquanto a ativação do receptor CB2 leva à inflamação atenuada, diminuição dos danos no tecido e regeneração acelerada em vários estados de doença²⁹.

Em outro estudo, uma interação entre a sinalização endocanabinóide e a associação mediada por ocitocina foi demonstrada, que é um neuropeptídeo, promove a mobilização de anandamida no núcleo accumbens do camundongo (NAC). Esta descoberta indica que a sinalização mediada por anandamida nos receptores CB1, impulsionada pela ocitocina, modula a

recompensa. Assim, parece que déficits no mecanismo de sinalização da anandamida podem contribuir para o comprometimento do TEA³⁰.

TEA, CBD e Neurodesenvolvimento

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma de cada 160 crianças tem transtorno do espectro autista. Esta estimativa representa um valor médio, porque a prevalência observada varia consideravelmente entre diferentes estudos. No entanto, em alguns estudos bem controlados os números foram registrados notavelmente maiores³¹.

Segundo estudos epidemiológicos realizados nos últimos 50 anos, a prevalência mundial deste transtorno parece estar aumentando. Existem muitas explicações possíveis para esse aparente crescimento da prevalência, incluindo uma maior conscientização, a ampliação dos critérios diagnósticos, melhores ferramentas diagnósticas e melhor comunicação^{29,31}.

A controvérsia sobre os benefícios da cannabis medicinal e principalmente sobre o uso dos extratos da planta em crianças está em andamento¹⁸. Na maioria dos países do mundo, a cannabis, medicinal ou não, é atualmente ilegal. Ainda assim, o uso de cannabis medicinal está crescendo, especialmente em países como Bélgica, Canadá, Austrália, Holanda e alguns estados dos EUA¹³.

A administração de canabinóides em crianças e adolescentes que sofrem de TEA é uma questão controversa do ponto de vista legal e ético^{21,22}. Aqueles que se opõem ao uso de medicamentos pediátricos da cannabis afirmam que esse tratamento pode prejudicar crianças e adolescentes no desenvolvimento cerebral. De fato, alguns estudos pré-clínicos e clínicos que investigaram os efeitos do consumo de canabinóides no desenvolvimento cerebral relataram esses efeitos nocivos^{32,33}.

O desenvolvimento do cérebro começa no útero durante a gestação precoce e se estende até o final da adolescência. Vários processos importantes ocorrem durante o neurodesenvolvimento, incluindo migração, diferenciação e outras alterações celulares e anatômicas³². Infância e adolescência são períodos importantes para a maturação e rearranjo cerebral,

já que processos como mielinização, poda sináptica e plasticidade dendrítica ocorrem durante esse período. Maturação de alguns sistemas de neurotransmissores (incluindo glutamatérgicos e dopaminérgicos) e o sistema endocanabinóide ocorrem também na infância e adolescência³⁴⁻³⁷. O impacto dos canabinóides nesses sistemas pode ser relevantes para a fisiopatologia e farmacoterapia do TEA.

Vários estudos em humanos, incluindo estudos longitudinais prospectivos, demonstram que o consumo precoce da cannabis está associado a um transtorno depressivo maior e a dependência de drogas. Uma forte associação entre esquizofrenia e uso de maconha também é aparente, especialmente quando considerando fatores genéticos que interagem com essa exposição ambiental^{34,38}.

No entanto, o CBD parece ter efeitos neuroprotetores relevantes para dependência, cognição e afeto³⁸. Também foi demonstrado que o CBD tem toxicidade muito baixa em seres humanos e outras espécies e nenhum efeito teratogênico ou mutagênico induzido pelo CBD foram documentados³⁹. No entanto, um estudo sugere que produtos da maconha podem estar contaminados com agentes nocivos⁴⁰ (por exemplo, micróbios, pesticidas e metais) e, portanto, pode causar possíveis danos ao usuário. Outro estudo em ratos indica que o CBD tem um efeito potencialmente prejudicial no sistema reprodutor masculino⁴¹.

No campo da doença mental pediátrica, o CBD às vezes é usado como tratamento para transtornos de ansiedade. Em um relato de caso, descrevendo uma menina de 10 anos que sofria de TEPT após ter sido abusada sexualmente, o tratamento com CBD reduziu sua ansiedade e melhorou seu sono⁴².

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da mistura de canabinóides (CBD: THC na proporção de 20:1) para problemas comportamentais em crianças e jovens com TEA, está atualmente na fase dois de testes (NCT02956226). Os testes aconteceram no Shaare - Zedek Medical Center em Jerusalém e foram conduzidos pelos Drs. Adi Aran e Varda Gross como investigadores principais. A data estimada de conclusão do estudo é janeiro de 2019, e espera-se que forneça conclusões mais fortes e

sólidas sobre o tratamento com os canabinóides como opção terapêutica em crianças e adultos jovens que sofrem de TEA⁴³.

Após o tratamento da cannabis, os surtos comportamentais foram melhorados ou muito melhorados (na escala CGIC) em 61% dos pacientes. Os problemas de ansiedade e comunicação melhoraram ou melhoraram muito em 39% e 47%, respectivamente. Comportamentos disruptivos, foram melhorados em 29%, de $4,74 \pm 1,82$, conforme registrado na linha de base no HSQ-ASD, para $3,36 \pm 1,56$ após o tratamento. Os pais relataram menos estresse, conforme refletido nos escores do APSI, variando 33% de $2,04 \pm 0,77$ para $1,37 \pm 0,59$. O efeito em todas as medidas de resultado foi mais aparente em meninos com TEA não síndrômico. Os eventos adversos incluíram distúrbios do sono (14%) irritabilidade (9%) e perda de apetite (9%)⁴³.

Este estudo preliminar apóia a viabilidade da cannabis medicinal baseada no CBD como uma opção promissora de tratamento para problemas comportamentais refratários em crianças com TEA. Com base nesses resultados promissores, foi lançado um estudo cruzado grande, duplo-cego e controlado por placebo, com 120 participantes (NCT02956226)⁴³.

Atualmente outros dois estudos clínicos são realizados em pacientes com TEA, um liderado por Grainne McAlonan, do King's College, em Londres, comparando a cannabidivarina (CBDV) com o CBD (NCT03202303) e outro liderado pelo professor Eric Hollander do Montefiore Medical Center / Albert Faculdade de Medicina de Einstein em Nova York, usando apenas CBDV (NCT03537950).

Finalmente, este foi um primeiro estudo de possíveis alterações no nível tecidual dos metabólitos após o CBDV. Atingir até esse tamanho modesto de amostra exigiu um total de cerca de 76 visitas de estudo. Portanto, priorizou-se a homogeneidade da amostra e aplicou-se critérios rígidos de exclusão. No entanto, essa abordagem tem a desvantagem de limitar potencialmente a generalização dos achados. Espera-se que a observação de uma resposta biológica ao CBDV em homens adultos com e sem TEA (ou seja, uma Prova de Conceito) incentive estudos subsequentes a explorar os efeitos do CBDV em mulheres, crianças, pessoas com dificuldades intelectuais e outros grupos⁴⁴.

Além disso, o CBDV continua sendo um composto sub-investigado. Por exemplo, embora se pense que os níveis plasmáticos de CBDV atingem um pico em média duas horas após a administração, os tempos e concentrações exatos podem variar entre os indivíduos, dependendo de vários fatores, como idade, peso corporal, tamanho, genética, absorção, distribuição e metabolismo. Isso fez com que capturar o máximo de efeitos de drogas para cada participante fosse um desafio⁴⁴.

Portanto, para minimizar a variabilidade nos níveis de drogas, foram feitos todos os esforços para combinar os participantes (por exemplo, por idade) e manter os procedimentos e horários do estudo consistentes. No entanto, estudos futuros devem explorar mais detalhadamente a farmacodinâmica do CBDV (por exemplo, efeitos de doses agudas versus estado estacionário / longo prazo), origens da variabilidade interindividual e como isso pode ser explicado em estudos farmacológicos⁴⁴.

Método

Foram realizados levantamentos de publicações científicas utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed, Medline e LILACS durante o período de 2014 a 2019. Utilizamos os seguintes descritores: Cannabis AND Autism Spectrum Disorder. Foi adotada uma amostra trilingue de estudos (Português, Espanhol e Inglês).

Critérios de seleção: foi obtido um total de 5 estudos. Foram incluídos estudos que obedeciam expressamente os seguintes critérios: Critérios de inclusão: inclusão de um grupo de indivíduos usuários de Cannabis medicinal e com diagnóstico de TEA. Critérios de exclusão: Estudos que envolveram participantes que apresentaram histórico de trauma cranioencefálico, perda de consciência por tempo significativo, uso de medicamentos psicotrópicos e existência de diagnóstico de transtorno neuropsiquiátrico seguindo a classificação do DSM-V.

Resultados

Após a seleção e utilização dos critérios de inclusão e exclusão no período determinado obtivemos cinco trabalhos. Um estudo recente demonstrou concentração reduzida de anandamida endocanabinóide em crianças com TEA²⁸. No entanto, até onde sabemos, não há relatório anterior sobre o impacto da cannabis medicinal em

crianças com TEA. Infelizmente, cerca de 40% das crianças com TEA apresentam comportamento perturbador e não respondem bem a terapia comportamental padrão e tratamento médico⁴³.

Nenhum estudo pré-clínico até agora investigou os efeitos de qualquer canabinóide em modelos animais validados de comportamentos do tipo TEA. Certamente existe uma grande lacuna no campo e tais estudos são necessários antes de se chegar a conclusões sobre as possíveis aplicações terapêuticas dos canabinóides no TEA. Todas as evidências atuais são indiretas e baseadas na eficácia do CBD em condições patológicas que também podem estar presentes no TEA. Portanto, a eficácia potencial do CBD no contexto de TEA é apenas sugerido⁴⁴.

As pesquisas sugerem que, na era farmacologicamente empolgante do desenvolvimento de novos canabinóides de design inteligente destinados a terapêutica humana, considerações de genômica e toxicidade epigenômica, incluindo mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, pró-envelhecimento e efeitos multigeracionais hereditários justificam cuidado e atenção antes da disseminação e exposição de populações inteiras aos fitocanabinóides ou aos seus derivados sintéticos⁴⁵.

Assim, no TEA, o CBD pode alterar uma propriedade crucial da função cerebral e atingir regiões-chave comumente implicado na condição. Estudos futuros são necessários para investigar se as alterações do fALFF e FC induzidas pelo CBD no impacto do TEA nos processos e comportamentos cognitivos que essas regiões modulam; e examinar se a resposta do cérebro a um dose aguda de CBD pode ajudar a prever a resposta ao tratamento sustentado no TEA⁴⁶.

Os estudos adicionais serão necessários para identificar a base neural da resposta ao desafio agudo do CBD, incluindo possíveis subgrupos farmacologicamente homogêneos dentro do espectro, examinar possíveis consequências funcionais do CBD, desafio em termos de inibição, atividade da rede cerebral, cognição, e comportamento; e investigar se uma resposta aguda ao CBD pode prever os efeitos do tratamento sustentado no TEA⁴⁷.

Futuros ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, devem avaliar a curto e

longo prazo a eficácia do CBD e outros canabinóides (por exemplo, CBDV), no tratamento dos principais sintomas de TEA (ou seja, déficits na comunicação e interação social, padrões de comportamento repetitivo restrito) bem como os sintomas emocionais e comportamentais associados (ou seja, irritabilidade, ansiedade, humor desregulação, desatenção, hiperatividade, agressividade e comprometimento do sono⁴⁴.

Por outro lado em outra pesquisa, relatam que a remoção genética dos receptores CB1 altera as interações sociais em camundongos de maneira dependente do contexto, o que pode estar relacionado à ansiedade e/ou cognição social. Os agonistas do CB1 prejudicam o jogo social. Por outro lado, a remoção genética de FAAH em ratos aumenta, interações sociais e a inibição da FAAH promove brincadeiras sociais em ratos. Assim, a modulação bidirecional do comportamento social provavelmente depende da dose e a identidade dos circuitos afetados¹⁹.

Discussão

Os resultados encontrados no presente estudo sugerem que da mesma forma, para a cannabis (e muitos outros ACS), não há evidências suficientes para claramente delinear benefícios e riscos. Nestas situações, o clínico deve considerar o padrão de atendimento, se existir, e revisar completamente as evidências disponíveis dos danos e benefícios antes de oferecer recomendações⁴⁹.

A academia Americana de Pediatria se opõe a cannabis medicinal para crianças, mas reconhece que a maconha pode ser uma opção para “crianças com limitações de vida ou condições severamente debilitantes e para as quais as terapias atuais são inadequadas”⁴⁹.

A cannabis rica em CBD pode ajudar crianças com TEA através de vários mecanismos possíveis, incluindo seus efeitos ansiolíticos e propriedades antipsicóticas bem como suas efeito imunomodulador e seu impacto no sistema endocanabinóide (ECS)⁵⁰.

Consequentemente, uma porcentagem excepcionalmente alta de pais que procuram ajuda por métodos não comprovados incluindo o uso de compostos feitos da planta de cannabis⁴⁴. A planta da cannabis contém dois canabinóides principais:

tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD). THC é psicoativo e pode causar ansiedade e psicose. CBD é não psicoativo e tem potencial ansiolítico, antipsicótico, propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes com um limiar de toxicidade relativamente alto⁴⁵.

As Evidências apontam efeitos negativos do THC no desenvolvimento do cérebro, sendo prudente aconselhar contra, ou recomendar cautela em relação às preparações contendo THC para crianças. Apesar da evidência ser insuficiente para apoiar a eficácia ou efeitos adversos do CBD em crianças com TEA. O clínico deve comunicar para os pais sobre os estudos que evidenciam os benefícios e os riscos sobre o efeito da cannabis em crianças, incluindo ambos THC e CBD⁴⁶.

Apesar da falta de dados clínicos convincentes sobre a eficácia dos canabinóides no tratamento do TEA, o tratamento com canabinóides parece ser relativamente seguro em adultos e crianças^{18,43}. No entanto, efeitos nocivos dos canabinóides foram relatados, alguns deles devido a produtos contaminados que não estavam sob supervisão regulatória²¹. São necessários estudos pré-clínicos e clínicos adicionais para examinar os prós e contras do CBD e outros canabinóides no TEA, antes que eles sejam estabelecidos como tratamento para sintomas e comorbidades do TEA.

Infelizmente, nenhum estudo pré-clínico até agora investigou os efeitos de qualquer canabinóide em modelos animais validados de comportamentos do tipo TEA. Certamente existe uma grande lacuna no campo e tais estudos são necessários antes de se chegar a conclusões sobre as possíveis aplicações terapêuticas dos canabinóides no TEA. Todas as evidências atuais são indiretas e baseadas na eficácia do CBD em condições patológicas que também podem estar presentes no TEA. Portanto, a potencial eficácia do CBD no contexto do TEA é apenas sugerido^{27,44}.

Tais questões sugerem que, na era farmacologicamente empolgante do desenvolvimento de novos canabinóides projetados de forma inteligente, destinados à terapêutica humana, considerações de toxicidade genômica e epigenômica, incluindo mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, efeitos multigeracionais pró-envelhecimento e hereditários, requerem cuidados e atenção especiais antes da infecção e exposição

generalizada de populações inteiras aos fitocanabinóides ou aos seus derivados sintéticos.

Conclusão

Assim, pode-se observar que futuros ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo são necessários para avaliar a curto e longo prazo os prós e contras dos efeitos da administração crônica de CBD e outros canabinóides (por exemplo CBDV), no tratamento dos principais sintomas do TEA (ou seja, déficits na comunicação e interação social, padrões de comportamento repetitivo restrito) bem como os sintomas emocionais e comportamentais associados (ou seja, irritabilidade, ansiedade, desregulação do humor, desatenção, hiperatividade, agressividade e comprometimento do sono)^{45,46,47}.

Possibilitando assim, uma investigação ampliada sobre como a anandamida contribui para diferentes contextos sociais e a qualidade das interações sociais. Em conclusão, o presente estudo fornece novas idéias sobre o papel da sinalização endocanabinóide no comportamento social e valida a FAAH como uma nova terapêutica alvo para o comprometimento social do TEA⁴⁸.

Referências

1. Ramaswami G, Geschwind DH (2018) Genetics of autism spectrum disorder, 1st ed, Handbook of Clinical Neurology. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X>.
2. Soke GN, Rosenberg SA, Hamman RF, et al. (2016) Brief report: prevalence of selfinjurious behaviors among children with autism spectrum disorder - a population-based study. *J Autism Dev Disord.* 46(11):3607-3614. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2879-1>.
3. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S (2018) Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci.* 47:534-548. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejn.13595>.
4. Griffiths KK, Levy RJ (2017) Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism: Biochemical Links, Genetic-Based Associations, and Non-Energy-Related Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 20174314025. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/4314025>.

5. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A et al. (2016) Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 137(s2):e20152851K. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2851K>.
6. Sahoo S, Padhy SK, Singla N, Singh A (2017) Effectiveness of clozapine for the treatment of psychosis and disruptive behaviour in a child with Atypical Autism: A case report and a brief review of the evidence. *Asian J Psychiatr* 29:194-195. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.07.012>.
7. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E, Kishi T (2014) Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 44(4):948-957. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1952-2>.
8. Hesami O, Hosseini SS, Kazemi N, Hosseini-Zijoud SM, Moghaddam NB, Assarzaghan F, et al. (2016) Evaluation of ocular side effects in the patients on topiramate therapy for control of migrainous headache. *J Clin Diagn Res.* 10(3): NC01-4. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/16263.7339>.
9. Garstang J, Wallis M. (2006) Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 32(5):585-589. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00616.x>.
10. Ghaziuddin M, Zafar S (2008) Psychiatric comorbidity of adults with autism spectrum disorders. *Clinical Neuropsychiatry* 5(1):9-12. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/288295415_Psychiatric_comorbidity_of_adults_with_autism_spectrum_disorders.
11. Stepanova E, Dowling S, Phelps M, Findling, R. L (2017) Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. *Dialogues Clin. Neurosci* 19(4):395-402. Disponível em: PMID: 29398934.
12. Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. (2017) The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. *Int. J. Mol. Sci.* 18(9): 1916. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18091916>.
13. Behere AP, Behere PB, Sathyanarayana Rao TS. (2017) Cannabis: Does it have a medicinal value? *Indian J. Psychiatry* 59(3): 262-263. Disponível em: https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_2018_17.
14. Brenneisen R (2007) Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents, in: *Marijuana and the Cannabinoids*. Humana Press, Totowa, NJ, pp.17-49. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2.
15. Gu B (2017) Cannabidiol provides viable treatment opportunity for multi pleneurological pathologies of autism spectrum disorder. *Glob. Drugs Ther* 2(6):1-4. Disponível em: <https://doi.org/10.15761/GDT.1000134>.
16. Gallily R, Yekhtin, Z, Hanuš, LO. (2015) Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol. Pharm* 6(02):75. Disponível em: <https://doi.org/10.4236/pp.2015.62010>.
17. Rong C, Lee Y, Carmona NE, et al. (2017) Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res* 121, 213-218. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.005>.
18. Russo, EB. (2017) Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends Pharmacol. Sci.* 38: 198-201. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.004>.
19. Cheng D, Low JK, Logge W, et al. (2014) Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP swe / PS1 Δ E9 mice. *Psychopharmacology* 231(15):3009-3017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3478-5>.
20. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. (2014) Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 55(6):791-802. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.12631>.
21. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, et al. (2004) Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on β-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem* 89(1):134-141. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x>.
22. Khalil RB (2012) Would some cannabinoids ameliorate symptoms of autism? *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 21(4):237-238. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0255-z>.
23. Qin N, Neepser MP, Liu Y, Hutchinson TL, Lubin ML, Flores CM (2008) TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 28(24):6231-6238. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0504-08.2008>
24. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V (2001) Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of*

- Pharmacology 134(4):845-852. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704327>.
25. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, et al. (2016) Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology* 103:16-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.017>.
26. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK (2005) Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res* 30(8):1037–1043. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>
27. Howlett AC, Blume LC, Dalton GD (2010) CB₁ Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins. *Curr. Med. Chem* 17(14):1382-1393. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/092986710790980023>.
28. Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA et al. (2018) Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol. Autism* 9(1):18. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0203-y>.
29. Pacher P, Mechoulam R (2011) Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog. Lipid Res* 50(2):193–211. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.01.001>.
30. Wei D, Lee D, Cox CD, et al. (2015) Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112(45):14084–14089. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1509795112>.
31. Autism spectrum disorders. WHO (World Health Organization). Enero 2016. Acesso em: 10 de Dez 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
32. Dow-Edwards D (2018) Maternal Drug Abuse and Adverse Effects on Neurobehavior of Offspring. In *Handbook of Developmental Neurotoxicology* 487-497. Academic Press. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809405-1.00043-2>.
33. Rubino T, Parolaro D (2016) The impact of exposure to cannabinoids in adolescence: insights from animal models. *Biol. Psychiatry* 79(7):578-585. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.024>.
34. Bellis MD, De Keshavan MS, Beers SR, et al (2001) Sex Differences in Brain Maturation during Childhood and Adolescence. *Cereb. Cortex* 11(6):552-557. Disponível em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cercor/11.6.552>.
35. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN (2003) Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 160(6): 1041–1052. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>.
36. Schneider M (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict. Biol* 13(2): 253-263. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00110.x>.
37. Spear LP (2000) The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci. Biobehav. Ver* 24:417–463. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2).
38. Chadwick B, Miller ML, Hurd YL (2013) Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. *Front. Psycho* 4:129. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00129>.
39. Scuderi C, Filippis DDe, Iuvone T, et al (2009) Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res.* 23(5): 597–602. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.2625>.
40. Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CP, et al. (2018) Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *Br J Clin Pharmacol* 84(11):2468-2476. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13695>.
41. Carvalho RK, Santos ML, Souza MR, et al. (2018) Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. *J Appl Toxicol* 38(9):1215-1223. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jat.3631>.
42. Shannon S, Opila-Lehman J (2016) Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: a case report. *Perm J* 20(4):108. Disponível em: <https://doi.org/10.7812/TPP/16-005>.
43. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A (2018) Cannabidiol based medical cannabis in children with autism-a retrospective feasibility study (P3. 318). Disponível em: <https://doi.org/10.1177/136236131452464>.
44. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman, A. (2019) Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 89: 90-96. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.030>
45. Reece AS, Hulse GK. (2019) Impacts of cannabinoid epigenetics on human development: reflections on Murphy et. al. ‘cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm’ epigenetics. *Epigenetics* 14(11):1208-1221. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1633868>

46. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, et al. (2019) The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J. Psychopharmacol* 1-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881119858306>
47. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, et al. (2019) 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* 44(8):1398–1405. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0333-8>
48. Wei D, Dinh D, Lee D, et al. (2016). Enhancement of anandamide-mediated endocannabinoid signaling corrects autism-related social impairment. *Cannabis and cannabinoid research* 1(1):81-89. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1089%2Fcan.2015.0008>
49. Campos AC, Fogaca MV, Scarante FF, Joca, et al. (2017) Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front Pharmacol* 8:269. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00269>.
50. Radesky JS, Schumacher J, Zuckerman B (2015) Mobile and interactive media use by young children: the good, the bad, and the unknown. *Pediatrics* 135(1):1–3. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2251>.

Autor correspondente:
Maria Clea Marinho Lima
clea.marinho@hotmail.com

Recebido: 15/11/2019 Aceito: 7/02/2020