Uso de fitocanabinoides no transtorno do espectro autista

Use of phytocannabinoids in autism spectrum disorder

Arthur Sarmento Sales[1]
Geissiara Jhúlia Tenório Gomes[2]
Júlio César Moreira Ribeiro[3]
Letícia Maria Mangueira de Figueiredo[4]
Natália Soares Oliveira[5]
Giselle Medeiros da Costa One[6]

RESUMO

A presente revisão integrativa aborda o uso de fitocanabinoides, especialmente o canabidiol e o tetrahidrocanabinol, no tratamento de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista. Através das bases de dados: Google Acadêmico; PubMed; Scielo e Periódicos CAPES, utilizando-se descritores como "Canabidiol"; "Transtorno do Espectro Autista"; “Canabidiol” e “Autismo” interligados pelo operador “and”, sendo adotados critérios de inclusão para direcionar o processo de busca e seleção. Resultando na inclusão de 10 artigos, dos quais, possibilitou identificar os benefícios dos fitocanabinoides nos aspectos relacionados as áreas emocionais, comportamentais e cognitivas de indivíduos com o transtorno. Assim como, na redução da ansiedade, agressividade e estereotipias, havendo ainda resultados promissores na redução de medicações associadas e nas altas terapêuticas de medicamentos concomitantes. Vale ressaltar, que os benefícios apresentados estão diretamente associados às áreas de maior comprometimento no espectro autista. Embora as evidências sejam promissoras, a utilização enfrenta limitações para a prática clínica baseada em evidências.

Palavras-Chave: Canabidiol; Neurodesenvolvimento; Sinais Clínicos.

ABSTRACT

This integrative review addresses the use of phytocannabinoids, especially cannabidiol and tetrahydrocannabinol, in the treatment of individuals with Autism Spectrum Disorder. Through the databases: Google Scholar; PubMed; Scielo and CAPES Periodicals, using descriptors such as "Cannabidiol"; "Autism Spectrum Disorder"; “Cannabidiol” and “Autism” interconnected by the operator “and”, with inclusion criteria adopted to direct the search and selection process. Resulting in the inclusion of 10 articles, of which it was possible to identify the benefits of phytocannabinoids in aspects related to the emotional, behavioral and cognitive areas of individuals with the disorder. As well as in the reduction of anxiety, aggression and stereotypies, there are also promising results in the reduction of associated medications and in the high therapeutic doses of concomitant medications. It is worth mentioning that the benefits presented are directly associated with the areas of greatest impairment in the autistic spectrum. Although the evidence is promising, utilization faces limitations for evidence-based clinical practice.

Keywords: Cannabidiol; Neurodevelopment; Clinical Signs.

[1]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: arthursales@med.fiponline.edu.br
[2]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: geissiaraa04@gmail.com
[3]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: ribeiro.juliocesar@gmail.com
[4]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: leticiammf1@gmail.com
[5]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: natalia.soares.prof@gmail.com
[6]Docente de Medicina pelo Centro Universitário de Patos - UNIFIP, Patos, PB. E-mail: giselleone@fiponline.edu.br

INTRODUÇÃO

O crescente número de diagnósticos de transtornos do neurodesenvolvimento tem alavancado a utilização de recursos e fármacos terapêuticos objetivando a minimização ou o cessar de sinais e sintomas clínicos que comprometem o desenvolvimento global e social do indivíduo que apresenta o transtorno. Destacando-se na atualidade, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) que apresenta uma etiologia multifatorial e variabilidade dos sinais clínicos, tanto relacionado a intensidade como as possíveis comorbidades associativas (JUNIOR et al., 2024).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o TEA pode ser compreendido como um transtorno caracterizado por déficits persistentes nas áreas da linguagem, interação social e cognitiva, com presença de padrões restritos, atividades repetitivas, mudanças comportamentais e outros (JUNIOR et al., 2024; PEREIRA et al., 2021). Em decorrência da abrangência do espectro, o diagnóstico é realizado por uma equipe de multiprofissionais que atuam em conjunto para a classificação do transtorno quanto ao nível de necessidade de suporte, assim como, na realização de tratamentos (PEREIRA et al., 2021; GOMES, 2012; AAP, 2012).

Com relação aos tratamentos direcionados ao TEA, existe uma variedade de recurso terapêuticos, terapias, medicamentos e acompanhamentos multiprofissionais focados na redução de comportamentos agressivos, inibição de demandas, estereotipias, estimulação da linguagem e minimização de sinais clínicos (JUNIOR et al., 2024; AAP, 2012). Justificando assim, o interesse constante em descobrir novas opções de tratamento para suprir as demandas de alguns psicofármacos convencionais que resultam em elevados efeitos adversos, quando utilizados ao longo do desenvolvimento (PEREIRA et al., 2021; GOMES, 2012).

Através dessa perspectiva, o uso de fitocanabinoides, em especial o canabidiol (CBD) e o tetrahidrocanabinol (THC), tem sido amplamente divulgado e utilizado em pesquisas e casos clínicos específicos, como potencial recurso terapêutico complementar no tratamento dos sinais e sintomas do TEA e das comorbidades associativas (JUNIOR et al., 2024; CHAKRABARTI et al., 2015). Apesar do crescente número de publicações sobre essa temática, assim como, a busca incansável dos familiares para adesão do CBD / THC na esperança de aliviar os sintomas do TEA, as evidências ainda são limitadas e com qualidades variáveis (JUNIOR et al., 2024; PEREIRA et al., 2021). Reconhecendo essas limitações e os possíveis resultados positivos da utilização desses fitocanabinoides no TEA, essa pesquisa justifica-se pela necessidade de

evidências científicas e pela presença de controvérsias sobre o uso do THC e do CBD em indivíduos com TEA.

Embora o uso do THC e do CBD apresentem restrições em muitos países, pesquisas indicam que os fitocanabinoides podem ter benefícios terapêuticos, oferecendo uma alternativa às terapias convencionais, que incluem estimulantes, antidepressivos/ansiolíticos e antipsicóticos (SILVA, 2023). Sendo assim, esta pesquisa tem como objetivo analisar os benefícios do uso dos fitocanabinoides (THC e CBD) em indivíduos com transtorno do espectro autista e nos seus respectivos sinais clínicos.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma pesquisa do tipo revisão integrativa, realizada por meio das bases de dados online: Google Acadêmico; Periódicos CAPES; *Scientific ElectronicLibrary Online* (Scielo) e PubMed. Sendo considerados os seguintes descritores no processo de busca nas bases de dados: "Canabidiol"; "Transtorno do Espectro Autista"; "Cannabidiol" e "Autism", interligados pelo operador “and”, a depender da base de dados. Buscou-se por meio das bases de dados a seleção de artigos, que atendessem aos critérios de inclusão, como: artigos publicados em periódicos; pesquisas realizadas com amostras de indivíduos com TEA; nos idiomas inglês, espanhol e português; indexados nas bases de dados supracitados, com livre acesso; trabalhos disponíveis na íntegra e com o tema principal dos estudos o uso do CBD ou TCH. Optou-se por não limitar o ano de publicação. Dessa forma, foram excluídos os artigos que não atendessem aos critérios de inclusão; estudos do tipo revisão; publicações incompletas; trabalhos duplicados e artigos que não atendessem ao objetivo norteador desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De forma geral, o processo de busca resultou na identificação de 35 artigos, dos quais, apenas 10 foram incluídos nesta revisão após a aplicação dos critérios de inclusão. Sendo 6 artigos extraídos do PubMed, 2 do Google Acadêmico, 1 do Scielo e 1 do Periódicos CAPES, publicados em inglês e português. Vale ressaltar, que os artigos selecionados foram lidos na íntegra por todos os autores e os dados extraídos conforme os objetivos desta pesquisa.

Durante a análise dos artigos, foi possível identificar que há divergências acerca do THC e do CBD envolvendo os diversos aspectos, no entanto, pesquisas com o TEA estão

progressivamente em desenvolvimento. Embora as discussões sobre o TEA tenha iniciado no século passado, a dissociação com outros transtornos ocorreu recentemente, estando presente na última revisão do DSM-V de 2013, em que as subcategorias foram retiradas da terminologia "autismo" e incluídas no espectro, compreendendo-se como um transtorno do desenvolvimento com base neurológica e déficits nos domínios. É importante ressaltar que os sintomas e gravidades podem variar segundo a necessidade de cada indivíduo dentro do espectro, influenciando assim na classificação do TEA, presente no quadro 1 (JUNIOR et al., 2024; AAP, 2012).

Quadro 1. Classificação do TEA.

CID-11	**Características do TEA**
6 A02.0	TEA sem deficiência intelectual e com comprometimento leve ou ausente da linguagem funcional.
6 A02.1	TEA com deficiência intelectual e com comprometimento leve ou ausente da linguagem funcional.
6 A02.2	TEA sem deficiência intelectual e com linguagem funcional prejudicada.
6 A02.3	TEA com deficiência intelectual e com linguagem funcional prejudicada.
6 A02.4	TEA sem deficiência intelectual e com ausência de linguagem funcional.
6 A02.5	TEA com deficiência intelectual e com ausência de linguagem funcional.
6 A02.Y	Outro Transtorno do Espectro do Autismo especificado.
6 A02.Z	Transtorno do Espectro do Autismo, não especificado.

Fonte: Classificação Internacional de Doenças - CID 11.

Nesse contexto, os tratamentos definitivos, exclusivos ou curativos não são possíveis, uma vez que o transtorno não apresenta cura, existe uma variedade de doenças associadas e sintomas clínicos direcionados nas áreas cognitiva, social e comportamental. No entanto, o prognóstico pode passar por mudanças significativas com base na minimização dos sintomas e intervenções realizadas. Frequentemente os psicofarmacológicos são prescritos objetivando a suavização do transtorno, como: risperidona e aripiprazol, inibidores de recaptação de serotonina, estimulantes, atomoxetina, α-agonistas e melatonina; sendo alguns recomendados pela Food and Drug Adminitration (FDA). Outros medicamentos utilizados são os fitocanabinoides THC e CBD, indicados no TEA como anticonvulsivo, ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, anti-inflamatório, antioxidante e outros (FLEURY TEXEIRA et al., 2019; BARCHEL et al., 2018).

O THC e o CBD possuem ligação direta com a planta *Cannabis* que é derivada de um grupo das angiospermas, sendo a *Cannabis sativa* considerada umas das drogas mais utilizadas no mundo, cujo nome dado cientificamente é a "maconha". A *C. sativa* vem sendo utilizada nas preparações medicinais de flores e resina na China desde 2700 a.C. como tratamento para distúrbios menstruais, gota, malária e outros; contudo atualmente a *Cannabis* tem sido usada

em outras patologias, principalmente para ansiedade, epilepsia e alterações comportamentais. Vale ressaltar que o CBD, embora seja um integrante da planta *Cannabis* é um agente não psicotrópico do vegetal e de maior abundância, sendo detectado em sua composição química o THC, que é o principal alucinógeno da erva e possui capacidade de ativar os receptores canabinóides presentes no sistema nervoso central, suavizando alguns sintomas associados ao TEA (JUNIOR et al., 2024; UEHARA, 2022; PEREIRA et al., 2021).

O CBD possui incontáveis propriedades farmacológicas que em conjunto com outros compostos ativos da planta, podem atuar em diferentes modulações relacionados à cognição, as respostas socioemocionais, suscetibilidade a convulsões, reatividade comportamental e plasticidade neuronal, que estão diretamente relacionados ao TEA (UEHARA, 2022; SILVA et al., 2021; FLEURY TEXEIRA et al., 2019; BARCHEL et al., 2018). O CBD também pode diminuir a psicoatividade do Δ 9-THC como resposta para elevar a tolerabilidade e aumentar a "janela" terapêutica, pois altas taxas de CBD indicam menor probabilidade de desenvolver sintomas psicóticos (FLEURY TEXEIRA et al., 2019; BARCHEL et al., 2018).

A atuação do CBD e do THC no sistema endocanabinóide no TEA podem estar associados a um possível desequilíbrio entre o glutamato excitatório e o GABA inibitório, que são neurotransmissores no neurodesenvolvimento e nas funções gerais do cérebro, justificando assim, as características comportamentais e comorbidades do TEA (RÍOS, 2020). Outro fator importante da atuação em conjunto do CBD com o THC, é que o THC pode proporcionar redução da atividade locomotora resultando na melhora da hiperatividade e da impulsividade, além de respostas positivas relacionadas a socialização e aos comportamentos disruptivos (JUNIOR et al., 2024).

Dentre os resultados do uso CBD e do THC em indivíduos com o transtorno e de acordo com as descrições do DSM-V, presentes na literatura estão descritos no Tabela 1 (JUNIOR et al., 2024; RÍOS, 2020; SILVA et al., 2021; AAP, 2012).

Tabela 1. Resultados do uso de canabidiol em indivíduos com TEA.

Fitocanabinoides	Resultados	Área
CBD e THC	Melhora na regulação emocional	Emocional e Socialização
	Redução de ataques de raiva	Comportamental e Emocional
	Melhora da epilepsia refratária	
	Demonstração de sentimentos	Emocional e Socialização
	Melhora do humor	Emocional
	Melhora dos comportamentos disruptivos	Comportamental
	Melhora na comunicação e interação social	Linguagem e Socialização
	Melhora cognitiva	Cognitivo
	Melhora na atenção/ concentração	Cognitivo
	Melhora significativa do estresse	Emocional
CBD	Redução da ansiedade	Emocional
	Melhora do reconhecimento facial emocional	Emocional e Cognitivo
THC	Redução da hiperatividade	Comportamental e Cognitivo
	Redução de comportamentos estereotipados	Comportamental e Cognitivo

Fonte: Autoria própria, 2024.

Além dos resultados descritos acima, o uso do CBD e THC também beneficiam as frequências e as gravidades das crises, assim como, melhora o sono e a socialização, em decorrência das melhorias nas áreas comportamentais, cognitivas, emocionais e de linguagem, descritas como as principais áreas de comprometimento no TEA. Outrossim, relacionado ao uso dos fitocanabinoides é a influência do CBD e THC na perda de peso (JUNIOR et al., 2024; RÍOS, 2020).

Diante dos resultados apresentados, houve evidências em particular que ressaltaram a permanência dos efeitos do uso do CBD após o tratamento, com redução de 33% dos medicamentos concomitantes ou dosagens mais baixas e em 24% da amostra total houve “alta medicamentosa” (JUNIOR et al., 2024; SILVA et al., 2021). Apesar de apresentar inúmeros resultados que beneficiam a qualidade de vida dos indivíduos com TEA, a prescrição, utilização e acesso aos fitocanabinoides apresentam divergências entre as normas de exportação, acesso às especialidades médicas responsáveis pela prescrição, dosagem e valor elevado dos fitocanabinoides, limitando assim a produção científica e a prática clínica baseada em evidências.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o uso do CBD associado ao THC pode beneficiar os sintomas clínicos relacionados ao TEA, melhorando os aspectos emocionais, comportamentais, sociais e cognitivos. Através da regulação emocional; da redução dos ataques de raiva; melhora do

quadro clínico das patologias associativas, como epilepsia refratária, ansiedade e estresse; diminuição dos comportamentos disruptivos; estimulação da comunicação e interação social. Além de melhorar as áreas relacionadas à atenção e concentração. No entanto, o alto custo e as barreiras regulatórias dificultam o acesso aos fitocanabinoides, limitando assim, a produção de evidências científicas capazes de gerar práticas clínicas baseadas em evidências.

REFERÊNCIAS

AAP, **Associação Americana de Psiquiatria**. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2012.

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, p. 1521, 2019.

CHAKRABARTI, B.; PERSICO, A.; BATTISTA, N.; MACCARRONE, M. Endocannabinoid signaling in autism. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 837-847, 2015.

FLEURY-TEIXEIRA, P.; CAIXETA, F. V.; RAMIRES DA SILVA, L. C.; BRASIL-NETO, J. P.; MALCHER-LOPES, R. 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, p. 1145, 2019.

GOMES, F. A. **Comorbidades clínicas em psiquiatria**. São Paulo: Atheneu, 2012.

JUNIOR, E. A. DA S. *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy** [online], v. 46, e20210396, 2024.

PEREIRA, I. C.; TERTULIANO, P. H. A.; ROCHA SOBRINHO, H. M. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 7, n. 18, 12 jul. 2021.

RÍOS, M. X. P.; MIRANDA, A. M. P.; RÍOS, M. G. P.; CUESTA, G. P. Cannabidiol use in a pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy: case report. **Revista Ecuatoriana de Pediatría**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2020.

SILVA E. A. J. *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol -rich Cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double - blind and controlled placebo clinical trial. **Trends Psychiatry Psychother**, v. 44, n. 2, p. 2 -29, 2021.

UEHARA, G. M. Mecanismos da Cannabis sativa no tratamento do transtorno do espectro autista. **Revista dos Seminários de Iniciação Científica**, v. 4, n. 1, 2022.