

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS EXISTENTES

Jaime Lin, Maiara de Aguiar da Costa,¹ Victória Linden de Rezende,²
Leticia Domingos Ronzani,³ Bruna Bittencourt Netto,⁴ Cinara Ludvig Gonçalves⁵

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento, considerado heterogêneo e de forte componente genético. Possui alta prevalência de comorbidades psiquiátricas, explicada tanto por mecanismos fisiopatológicos semelhantes quanto por sobreposição de sintomas e fatores externos, questões que podem tanto dificultar o diagnóstico da associação quando gerar mecanismo agravante entre os distúrbios. Recentemente, órgãos americanos aprovaram o uso do canabidiol para tratamento de encefalopatias refratárias graves, uma delas a Síndrome de Dravet que cursa com elevada frequência de sintomas de autismo. É possível que ambas as condições compartilhem mecanismos fisiopatológicos similares e que ainda o canabidiol possa ser utilizado também para o tratamento do TEA. Por esses fins, a presente revisão objetiva abordar aspectos atuais de interesse clínico e científico sobre o uso do canabidiol no tratamento do TEA.

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

THERAPEUTIC USE OF CANNABIDIOL IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: A REVIEW OF PREVIOUS EVIDENCE

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder is a neurodevelopmental disorder, heterogeneous and with strong genetic component. It has a high prevalence of comorbid psychiatric disorders, that is explained by similar physiopathological mechanisms, symptoms overlap and extrinsic factors, which can difficult the association's diagnosis and aggravate both disorders. Recently, american authorities have approved cannabidiol's therapeutic use for severe refractory encephalitis, so as Dravet's Syndrome, that has a high prevalence of autism related symptoms. It is possible that these disorders may share similar physiopathological features and, with this, that cannabidiol may as well be used in ASD's treatment. In this means, the present study aims to approach and review current aspects of clinical and scientific interest about the therapeutic use of cannabidiol in ASD's management.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Cannabidiol; Drug Therapy.

¹ Médico Neuropediatra, Mestre em Neurologia e Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Doutorando no Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde (UNESC). E-mail: linjaime1407@gmail.com

² Graduanda em Biomedicina na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), bolsista de Iniciação Científica no Grupo de Pesquisa em Autismo e Transtornos do Neurodesenvolvimento, no laboratório de Neurologia Experimental. Possui curso técnico em química pelo Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC).

³ Biomédica Patologista. Mestranda no Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde (UNESC). Possui experiência em bioquímica, com ênfase em metabolismo e bioenergética. Membro do Grupo de Pesquisa em Autismo e Transtornos do Neurodesenvolvimento, no laboratório de Neurologia Experimental.

⁴ Acadêmica de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina.

⁵ Bióloga, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Pós-Doutora em Neurotoxicologia pelo Albert Einstein College of Medicine – Nova Iorque/EUA. Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UNESC, onde também coordena o Grupo de Pesquisa em Autismo e Transtornos do Neurodesenvolvimento, no laboratório de Neurologia Experimental.

INTRODUÇÃO

Transtorno do Espectro Autista (TEA) refere-se a um transtorno do neurodesenvolvimento que se caracteriza pela presença de dificuldades na comunicação e interação social e pela presença de um padrão restrito e repetitivo de comportamentos, interesses e atividades. Por definição, estes sintomas são encontrados em fases precoces do desenvolvimento, afetando o funcionamento diário. O termo “espectro” é utilizado, tendo-se em vista a heterogeneidade existente na apresentação clínica, a gravidade dos sintomas e o nível de funcionamento e habilidades encontradas entre as pessoas com autismo (1).

Enquanto não se define o que seja o TEA, observou-se, nos últimos anos, um aumento drástico nas taxas de prevalência do autismo. De acordo com o último levantamento do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, encontrou-se uma prevalência de 1 caso para cada 45 crianças, tornando o autismo uma das condições mais comuns a afetar o neurodesenvolvimento na faixa etária pediátrica (2).

Além dos sintomas centrais, o TEA frequentemente é acompanhado por comorbidades psiquiátricas. Evidências sugerem a ocorrência de 70% para, pelo menos, uma e de 50% para múltiplas doenças neurológicas ou de saúde mental, sendo as mais comuns: deficiência intelectual, epilepsia, ansiedade, transtornos do humor, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e esquizofrenia (3).

Embora apresente elevada prevalência, alta taxa de morbidade e significativo impacto econômico e social, ainda não existem tratamentos eficazes direcionados aos seus sintomas centrais. Até o momento, o manejo dos casos consiste em intervenções comportamentais, educacionais e associação de psicofármacos, visando uma melhora em sintomas, como agressividade e irritabilidade, e às diversas comorbidades do TEA (4).

Em 2019, foi aprovado nos EUA uma solução oral a base de canabidiol (CBD) para o tratamento de duas encefalopatia epiléticas graves: a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastault (5). Como a epilepsia é uma comorbidade frequentemente encontrada no TEA e, tendo-se em vista que a presença de crises epiléticas/anormalidades eletroencefalográficas poderia levar a alterações comportamentais, aventou-se a possibilidade de utilização do CBD também para o tratamento do autismo (6).

O objetivo deste artigo é, então, o de revisar a literatura existente quanto ao uso do CBD como uma opção terapêutica farmacológica para o TEA.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa e não sistemática da literatura com o objetivo de analisar e sintetizar as informações presentes na literatura a respeito das comorbidades psiquiátricas que ocorrem em associação com o TEA. As bases de dados empregadas foram *Scielo*, *Pubmed*, *LILACS* e *Cochrane*. As buscas incluíram as palavras “transtorno do espectro autista”, “autismo”, “canabidiol” e “cannabis”, como termos indexadores, além de seus correspondentes na língua inglesa “*autism spectrum disorder*”, “*autism*”, “*canabidiol*”, e “*cannabis*”, isoladamente ou em combinação.

Foram incluídas apenas pesquisas quantitativas publicadas em língua portuguesa, inglesa e espanhola, com pré-seleção guiada por títulos e seus resumos, seguida por leitura na íntegra dos artigos mais relevantes para a revisão.

RESULTADOS

Entre os 52 artigos encontrados, cinco foram inseridos por tratarem a temática de forma específica e atualizada. O resumo dos principais achados encontrados encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos Principais achados dos artigos incluídos.

Autor / Ano	Desenho do estudo	N / □ idade	Resultados
Aran <i>et al</i> 2019(7)	Coorte retrospectivo	60 / 11,8	Melhora no quadro comportamental (29%); na ansiedade (39%); na comunicação (47%); 33% dos casos passaram a receber menos medicamentos. Principais efeitos adversos (51%): Distúrbios do sono (14%), perda do apetite (9%), sintomas GI (7%), fadiga (5%).
Barchel <i>et al</i> 2019(8)	Coorte prospectivo	53 / 11	Melhora em sintomas de: hiperatividade (68,4%); nos quadros de autoagressão (67,6%); nos distúrbios do sono (71,4%); nos quadros de ansiedade (47,1%) e melhora geral (74,5%). Principais efeitos adversos: Sonolência (22,6%), perda do apetite (11,3%).
Fleury-Teixeira <i>et al</i> 2019(9)	Coorte prospectivo	18 / 10,9	Houve percepção de melhora em sintomas de: Frequência de crises epiléticas (50%); TDAH (30%); interação social (25%); transtornos comportamentais (20%); déficit motor (20%); déficit cognitivo (20%) Principais efeitos adversos: Sonolência, irritabilidade, diarreia, aumento do apetite, hiperemia conjuntival.
Kuester <i>et al</i> 2017(10)	Série de casos retrospectivo	20 / 9,8	Em escalas de impressão global (CGI-I) e de estresse parental (APSI) houve percepção de melhora significativa em 66,7% dos casos. Melhora principalmente em sintomas de:

			alterações sensoriais, aceitação alimentar e dificuldades de sono. Efeitos adversos: agitação (2 casos) e irritabilidade (1 caso).
Schleider <i>et al</i> 2019(11)	Coorte prospectivo	188 / 12,9	Melhora: Qualidade de vida (66,8%); humor (63,5%); habilidades adaptativas (42,9%); dificuldades de sono (24,7%) e concentração (14%). Principais efeitos adversos: Agitação (6,6%); sonolência (3,2%); aumento do apetite (3,2%); sintomas gastrointestinais (3,2%).

Legenda: N (número de participantes); □ idade (média de idade em anos); GI (gastrointestinais); TDAH (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade); CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*); APSI (*Autism Parenting Stress Index*);

DISCUSSÃO

Eficácia e segurança do uso do canabidiol no tratamento do TEA

Atualmente, o tratamento considerado padrão-ouro para o TEA é a intervenção precoce (um conjunto de modalidades terapêuticas comportamentais e psicoeducacionais que visam melhorar o desenvolvimento social e de comunicação, protegendo o funcionamento intelectual e melhorando a qualidade de vida), que deve ser iniciada tão logo haja suspeita ou imediatamente após o diagnóstico (12).

Muitas vezes, a pessoa com TEA demanda, ainda, tratamento psicofarmacológico para tratamento de sintomas relacionados ao quadro como: agitação, impulsividade, irritabilidade, auto ou heteroagressividade e destrutividade (13). Até o momento, a *Food and Drug Administration* dos EUA indica apenas a risperidona e o aripiprazol (dois antipsicóticos atípicos) para o tratamento dos sintomas associados ao autismo em crianças e adolescentes; entretanto, muitas outras classes de medicações como estabilizadores de humor, antidepressivos e psicoestimulantes são comumente utilizados na prática clínica (14).

No presente estudo, verificou-se que o CBD pode ser um medicamento promissor no tratamento de sintomas associados a pessoas com autismo, como sintomas comportamentais, agitação, hiperatividade e dificuldades do sono, com melhoras reportadas que variaram entre 20 e 70% dos casos.

O trabalho publicado por Fleury-Teixeira *et al* foi o único que avaliou o efeito do CBD no tratamento de sintomas centrais do autismo. Avaliando 18 pacientes com TEA com idades entre seis e 17 anos, através de um questionário aplicado aos seus pais e responsáveis, verificou-se uma melhora na comunicação e na interação social em 20% dos casos (9).

Outros achados importantes foram, ainda, uma redução significativa na frequência de crises epiléticas nos pacientes com tal comorbidade, reportado por Fleury-Teixeira *et al* (9) e uma redução na quantidade de psicofármacos utilizados, reportado por Aran *et al* (7).

Estes achados são importantes, uma vez que a associação entre autismo e crises epiléticas é frequente. Sabendo disso, o adequado manejo da epilepsia, em muitos casos, poderia minimizar os sintomas comportamentais associados ao TEA (15).

Além disso, os tratamentos farmacológicos habitualmente prescritos para indivíduos com TEA comprometem a sua qualidade de vida, uma vez que, muitas vezes, estão associados a efeitos adversos importantes, como ganho excessivo de peso, dislipidemia, diabetes e síndrome metabólica. Assim, tratamentos que possibilitem a redução na quantidade de medicamentos necessários são desejáveis (16).

O CBD não é isento de efeitos adversos, sendo os mais comumente relatados: sonolência, aumento do apetite e irritabilidade. Em estudo publicado por Aran *et al.* houve o relato de um caso de crise psicótica grave que demandou a interrupção do tratamento (7). Em todos os estudos publicados, no entanto, a administração do CBD foi feita concomitantemente às outras medicações já utilizadas pelos pacientes, não sendo possível, portanto, relacionar os efeitos adversos a um fármaco específico.

É importante ressaltar, ainda, que não foi possível avaliar a segurança do CBD a longo prazo, uma vez que os artigos não trazem dados de seguimento dos pacientes por um prazo superior a seis meses.

Mecanismo de ação

O CBD parece exercer seus efeitos através da modulação de sistemas excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central (SNC), elevando o nível de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, em regiões subcorticais (gânglios da base) e reduzindo seus níveis em regiões corticais (cortex pré-frontal dorsomedial). Paralelamente, reduz os níveis de neurotransmissores inibitórios (ácido gama-amino butírico – GABA) em regiões corticais e subcorticais de indivíduos com TEA (17). Além disso, o CBD parece, ainda, modular a atividade cerebral de baixa-frequência no cortex cerebral, um dos parâmetros utilizados para se avaliar – funcionalmente – a conectividade cerebral no autismo (18).

Estudos neuroquímicos apontam que desequilíbrios nos níveis de neurotransmissores excitatórios e inibitórios podem estar relacionados a sintomas de autismo ou à gravidade de sua apresentação, ao menos em uma parcela dos pacientes (19). Finalmente, a conectividade

cerebral permite inferir quais regiões cerebrais estão fisicamente ou funcionalmente conectadas, a fim de formar redes neurais importantes para a execução de tarefas cognitivas ou modular comportamentos. Dessa forma, uma alteração na conectividade cerebral tem sido proposta como mecanismo fisiopatológico plausível para o TEA (20).

Limitações dos estudos

É possível notar, através dos estudos incluídos nesta revisão, que existe uma grande heterogeneidade em relação aos desenhos metodológicos e aos participantes avaliados. Algumas pesquisas incluíram apenas pacientes pediátricos, enquanto outras, também, pacientes adultos. Um dos estudos excluiu pacientes com epilepsia e, em nenhum deles foi avaliado o uso exclusivo do CBD no tratamento do TEA.

No estudo do autismo, uma adequada caracterização dos indivíduos é fundamental, uma vez que diferentes níveis intelectuais apresentados pelos pacientes, por exemplo, podem influenciar na apresentação clínica e na presença de comorbidades (21).

É importante notar, ainda, que o relato subjetivo de pais e cuidadores de pessoas com autismo foram utilizados como base para a determinação de eficácia do CBD nestes estudos. Partindo-se desse fato, é possível que as expectativas em relação a um novo tratamento possam ter influenciado nas respostas fornecidas (22).

Finalmente, outro ponto a ser considerado é o baixo número de participantes em cada um dos estudos. No maior deles, com 188 participantes, cabe ressaltar que o mesmo foi patrocinado por fabricante do CBD, desta forma, não é possível excluir a possibilidade de conflitos de interesses e os vieses relacionados a isto (11).

De acordo com Salgado *et al.*, a falta de estudos metodologicamente adequados tem contribuído para o surgimento de diversos relatos anedóticos de melhora excepcional, por vezes milagrosos, do autismo, atribuídos ao uso do CBD. Aliado à frustração de muitos familiares com a falta de um tratamento prontamente eficaz, muitos tem advogado o uso irrestrito do CBD como tratamento do TEA (23).

Historicamente, outros exemplos de tratamentos largamente adotados, após relatos iniciais de eficácia, posteriormente mostraram-se ineficazes, como a administração de secretina (24).

Recomendações aos médicos prescritores

Algumas recomendações podem ser listadas quanto ao uso do CBD no tratamento do TEA baseados nas evidências atuais (23):

1. Todo o médico que trate pessoas com TEA deve se informar e se capacitar a respeito do CBD, assim como a respeito dos diferentes tratamentos para o autismo, considerados alternativos. Sabe-se que cerca de 60% dos familiares de pessoas dentro do espectro do autismo já tentaram um ou mais tratamentos ainda sem eficácia comprovada, cabendo aos médicos conhecê-los e saber orientar a respeito (25);
2. É necessário criar uma relação médico-paciente de confiança mútua, sem julgamentos por parte do clínico. Uma vez gerado o vínculo, evidências de eficácia e segurança dos diferentes tratamentos podem ser discutidas com mais facilidade;
3. Evidências de segurança e eficácia devem ser revisadas constantemente, uma vez que novos estudos são publicados quase que diariamente;
4. Muitos médicos recebem pedidos diretamente dos familiares para a prescrição do CBD, porém a decisão compartilhada só é obtida mediante a adequada compreensão acerca do autismo (quais as características clínicas, tratamentos disponíveis, benefícios esperados de cada um deles, assim como seus riscos potenciais);
5. Finalmente, o uso do CBD no autismo, até o momento, tem a sua utilização ainda baseada em um número reduzido de estudos, na experiência médica individual e nas expectativas dos familiares de pacientes.

CONCLUSÕES

O canabidiol parece exercer efeitos promissores no tratamento de sintomas comportamentais associados ao TEA, como alterações comportamentais, agressividade, irritabilidade e sintomas psiquiátricos comórbidos. Não é possível, ainda, afirmar que exerça efeitos sobre os sintomas centrais do autismo.

Até o momento, as grandes limitações dos estudos são a heterogeneidade dos seus participantes, a falta de comparação dos resultados com grupos controle e a inexistência de um instrumento objetivo que permita uma avaliação quantitativa e mais acurada de melhora.

Aguarda-se a publicação de estudos de longo prazo, com amostras homogêneas de pacientes e metodologicamente adequados, a fim de se recomendar - ou não - o uso do CBD no tratamento do autismo.

REFERÊNCIAS

1. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* 2020;9(Suppl 1):S55-S65.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, EdS, Washington A, Patrick M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(4):1-12.
3. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(10):819-29.
4. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet.* 2014;383(9920):896-910.
5. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother.* 2019;53(6):603-11.
6. Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Brown GL, et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2016;10:192.
7. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(3):1284-8.
8. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol.* 2018;9:1521.
9. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front Neurol.* 2019;10:1145.
10. Kuester G, Vergara K, Ahumada A, Gazmuri AM. Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *J Neurol Sci.* 2017;381:932-3.
11. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep.* 2019;9(1):200.
12. Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Fombonne E, Fernandez BA, Woodbury-Smith M, et al. Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *CMAJ.* 2014;186(7):509-19.

13. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council On Children With Disabilities SOD, Behavioral P. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1).
14. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):999-1009.
15. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Sauro KM, Wirrell EC, Kwon CS, et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt A):238-48.
16. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):34.
17. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(8):1398-405.
18. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, et al. 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*. 2019;33(9):1141-8.
19. Horder J, Petrinovic MM, Mendez MA, Bruns A, Takumi T, Spooren W, et al. Glutamate and GABA in autism spectrum disorder-a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):106.
20. Mohammad-Rezazadeh I, Frohlich J, Loo SK, Jeste SS. Brain connectivity in autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(2):137-47.
21. Fusar-Poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. *Brain Sci*. 2020;10(9).
22. Ganesh A, Shareef S. Safety and Efficacy of Cannabis in Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Neurol Briefs*. 2020;34:25.
23. Salgado CA, Castellanos D. Autism Spectrum Disorder and Cannabidiol: Have We Seen This Movie Before? *Glob Pediatr Health*. 2018;5:2333794X18815412.
24. Williams K, Wray JA, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):CD003495.
25. Hopf KP, Madren E, Santianni KA. Use and Perceived Effectiveness of Complementary and Alternative Medicine to Treat and Manage the Symptoms of Autism in Children: A Survey of Parents in a Community Population. *J Altern Complement Med*. 2016;22(1):25-32.