

**O USO DE CANNABIS MEDICINAL NO TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUSTISTA: UMA NOVA TERAPÊUTICA VIÁVEL?**

***THE USE OF MEDICINAL CANNABIS IN AUTISM SPECTRUM
DISORDER: A VIABLE NEW THERAPY?***

Larissa Ciarlini Varandas Sales

Guilherme Alvez Ferreira da Cruz

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 17 de janeiro, 2023 aceito em 26 de janeiro, 2023

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed1.535>



RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica heterogênea, cujos principais sintomas incluem déficits de comunicação e interação social, além de padrões comportamentais repetitivos, estereotipados e/ou restritos. Até o momento, não foram aprovados medicamentos para o tratamento dos principais sintomas do TEA e, devido a isso, opções alternativas como a Cannabis medicinal (CM) passaram a ser utilizadas. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica a fim de elucidar os mecanismos neurobiológicos de atuação da CM e discutir sua possível utilização como terapêutica no TEA. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS, Web of Science, Science Direct e Embase. Após seleção dos estudos publicados entre 2018 e 2023, foram incluídos nove artigos na presente revisão. Os resultados dos trabalhos analisados indicam envolvimento dos sistemas excitatórios-inibitórios glutamatérgicos e GABAérgicos no TEA, sendo esses potenciais alvos terapêutico. Além disso, os estudos analisados que avaliaram a eficácia e segurança do uso de CM mostraram resultados promissores, com melhora da qualidade de vida e dos sintomas disruptivos, além de não terem sido observados eventos adversos graves. Entretanto, as amostras analisadas ainda são pequenas e, alguns aspectos, como dose a ser utilizada e tempo de tratamento, ainda não foram bem elucidados. Portanto, o uso da CM aponta como uma proposta terapêutica viável no TEA, porém precisa ser melhor investigada, com a análise de mais variáveis e com o aumento das amostras utilizadas.

Palavras-chave: Transtorno Autístico. Maconha Medicinal. Terapêutica.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neuropsychiatric condition, whose main symptoms include communication and social interaction deficits, in addition to repetitive, stereotyped and/or restricted behavioral patterns. So far, no drugs have been approved for the treatment of the main symptoms of ASD and, due to this, alternative options such as medical Cannabis (MC) have started to be used. In this context, the aim of this study was to review the scientific literature in order to elucidate the neurobiological mechanisms of MC action and discuss its possible use as a therapy in ASD. To this end, a literature search was conducted in the MEDLINE, LILACS, Web of Science, Science Direct and Embase databases. After selecting studies published between 2018 and 2023, nine articles were included in this review. The results of the studies analyzed indicate the involvement of glutamatergic and GABAergic excitatory-inhibitory systems in ASD, which are potential therapeutic targets. In addition, the analyzed studies that evaluated the efficacy and safety of using CM showed promising results, with improved quality of life and disruptive symptoms, in addition to the absence of serious adverse events. However, the analyzed samples are still small and some aspects, such as the dose to be used and treatment time, have not yet been well elucidated. Therefore, the use of MC points as a viable therapeutic proposal in ASD, but it needs to be better investigated, with the analysis of more variables and with the increase of the samples used.

Keywords: Autistic Disorder. Medical Marijuana. Therapeutics.



1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica heterogênea, cujos principais sintomas incluem déficits de comunicação e interação social, além de padrões comportamentais repetitivos, estereotipados e/ou restritos (SIANI-ROSE et al., 2021; PRETZSCH et al., 2019b). Esse distúrbio acomete cerca de 1 a cada 59 indivíduos, entre os quais 70% apresentam condições concomitantes, como epilepsia, transtornos de humor e ansiedade (ARAN et al., 2021; PONTON et al., 2020; PRETZSCH et al., 2019a).

Até o momento, não foram aprovados medicamentos para o tratamento dos principais sintomas do TEA, apesar de frequentemente serem prescritos medicamentos para tratar comorbidades neuropsíquicas como hiperatividade, irritabilidade, ansiedade e distúrbios do sono (HACOHEN et al., 2022). Tendo em vista a ausência de tratamentos farmacológicos específicos e a limitada eficácia dos medicamentos usados em sintomas disruptivos comórbidos, opções alternativas começaram a ser investigadas pelos pesquisadores, como o canabidiol (CBD), componente não intoxicante derivado da planta *Cannabis sativa* (ARAN et al., 2021; PRETZSCH et al., 2019a).

A *Cannabis sativa* possui dois principais constituintes, conhecidos como fitocanabinoides: o Δ^9 -tetrahidrocanabinol (THC), composto psicoativo e potencial causador de ansiedade e psicose, e canabidiol (CBD), substância com potencial ansiolítico, antipsicótico, anti-inflamatório e antioxidante. O CBD tem sido recentemente utilizado no tratamento de epilepsia refratária, tendo sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória norte-americana para tratar duas síndromes epiléticas com sintomas associados ao TEA (síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut), o que indica possível eficácia desse composto no tratamento de sintomas do TEA (ARAN et al., 2019; PRETZSCH et al., 2019a).

As propriedades farmacológicas do CBD consistem na atuação principalmente no gânglio basal (GB) e no córtex pré-frontal, apesar de também agir em outras áreas cerebrais. Sua ação parece estar associada à modulação dos sistemas excitatórios-inibitórios glutamatérgicos e GABAérgicos e sua eficácia em tratar indivíduos com TEA decorre, possivelmente, de anormalidades fisiológicas e



responsivas apresentadas por tais indivíduos (PRESTZSCH et al., 2019a). Contudo, segundo Treves et al. (2021), os efeitos farmacológicos e clínicos do CBD ainda não estão bem definidos, principalmente na população pediátrica. Há, portanto, lacunas na investigação do uso desse composto a longo prazo, além da dosagem ideal e da sua eficácia (PONTON et al., 2020)

Neste contexto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca da eficácia do uso de Cannabis medicinal em pacientes com TEA, a fim de elucidar os mecanismos neurobiológicos em que atua e discutir sua possível utilização como terapêutica no TEA.

2 METODOLOGIA

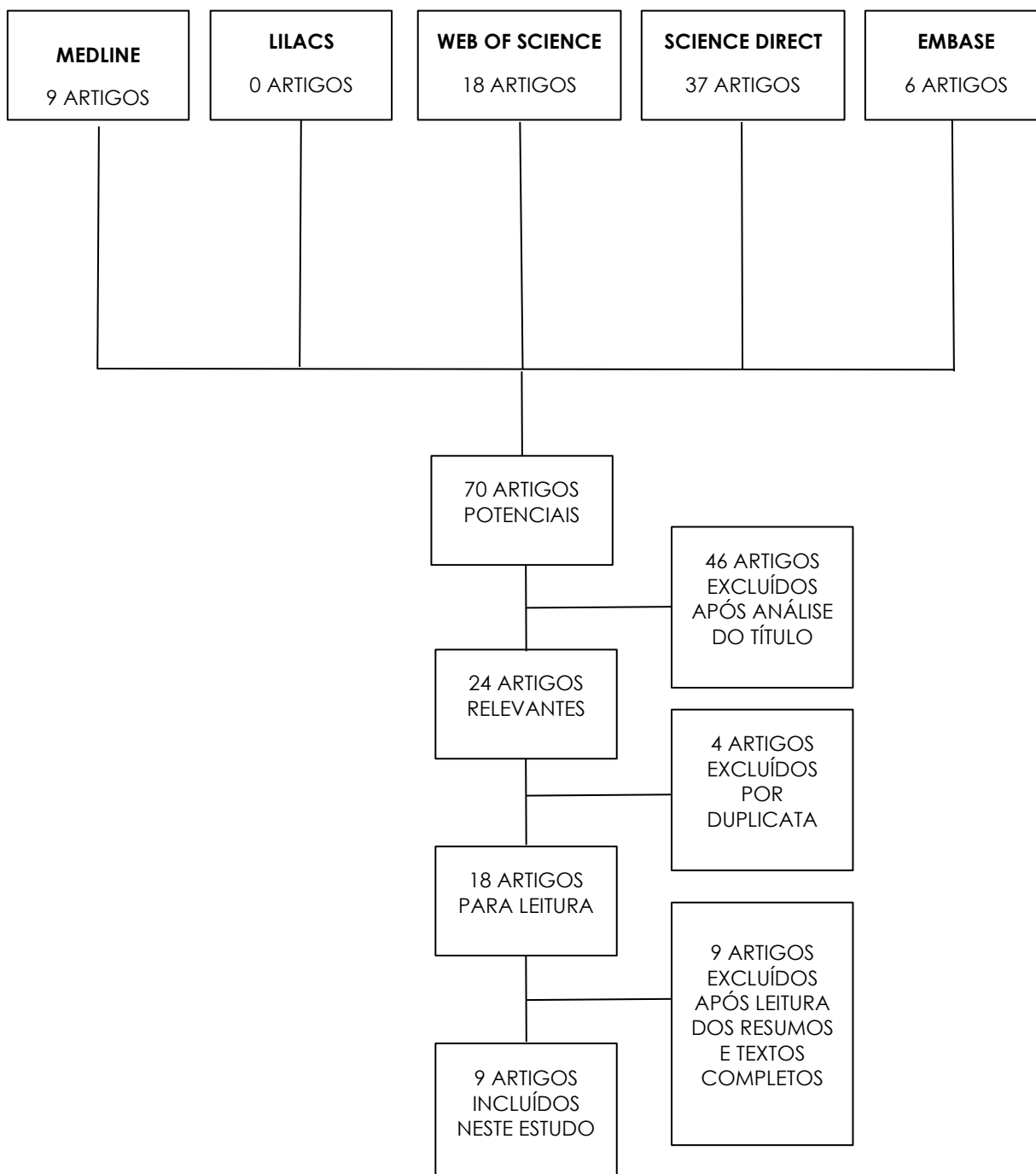
O presente estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica com de natureza qualitativa apresentada na forma de revisão narrativa. Esta abordagem tem como intuito a análise do material obtido através da organização e pela interpretação em relação ao seu atendimento ao objetivo da investigação (TAQUETTE; MINAYO, 2015).

As fontes utilizadas para a pesquisa foram as bases de dados bibliográficas: MEDLINE via Pubmed; LILACS via Portal BVS; Web of Science, Science Direct e Embase via Portal CAPES acesso CAFe. Foram usados os seguintes descritores MeSH (Medicinal Subject Headings) e seus correspondentes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) combinados através do operador booleano AND: "Medical Marijuana"; "Autistic Disorder". Na Embase, utilizou-se os descritores Emtree também combinados com AND: "Medical cannabis"; "autism".

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023; estudos originais ou casos clínicos; e aqueles cujo conteúdo estivessem em acordo com o objetivo da pesquisa. Artigos que não tiveram relação com o objetivo da pesquisa e duplicatas foram excluídos. A Figura 1 demonstra o fluxo de seleção que levou à inclusão dos nove artigos utilizados na presente revisão.



Figura 1: Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



Os principais achados presentes nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1.

QUADRO 1. Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados

AUTORES/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
PRETZSCH <i>et al.</i> , 2019a	Estudo randomizado	34 indivíduos (17 neurotípicos e 17 com TEA)	Testar as hipóteses de que o CBD afeta os níveis humanos <i>in vivo</i> de glutamato e GABA nos gânglios basais (GB) e no córtex pré-frontal dorsomedial (CPFDM); mas que a resposta é atípica no TEA.	O CBD aumentou os níveis de GABA+ no GB e DMPFC voxel nos neurotípicos, mas diminuiu os níveis de GABA+ no BG e (marcadamente) no voxel CPFDM de adultos com TEA. As causas de as diferenças de grupo na resposta GABA+ são desconhecidas	O CBD pode modificar os níveis de Glutamato + glutamina (Glx) e GABA+. Esses metabólitos contribuem para a regulação da neurotransmissão excitatória e inibitória em ambos os casos típicos e o cérebro de indivíduos com TEA. O cérebro atípico reage de maneira diferente ao CBD para GABA+. O sistema GABAérgico é distinto no TEA, o que é relevante tanto para a compreensão de causalidade desses mecanismos, quanto para a descoberta de alvos terapêuticos no transtorno.
PRETZSCH <i>et al.</i> , 2019b	Estudo longitudinal (cruzado)	34 indivíduos (17 neurotípicos e 17 com TEA)	Testar, pela primeira vez, se a <i>Cannabis sativa</i> canabidivarina (CBDV) altera os metabólitos do glutamato e/ou GABA – marcadores do sistema excitatório e inibitório primário do cérebro – tanto no cérebro ‘típico’ quanto no TEA.	Uma única dose aguda de CBDV alterou os níveis subcorticais de Glutamato + glutamina (Glx), o principal neurotransmissor excitatório, no ser humano adulto. Houve aumento médio de Glx nos gânglios basais (GB) induzido por CBDV em ambos os grupos. No entanto, a resposta ao CBDV variou dentro do grupo TEA e correlacionou-se negativamente com os níveis basais de GB Glx. Em contraste, CBDV não teve impacto em Glx no córtex pré-	O CBDV modula o sistema glutamato-GABA nos GB, mas não nas regiões frontais. Além disso, há variação individual na resposta, dependendo da bioquímica basal.



				frontal dorsomedial, nem em níveis de GABA+ em qualquer voxel.	
PRETZSCH <i>et al.</i> , 2019c	Estudo randomizado	34 indivíduos (17 neurotípicos e 17 com TEA)	Avaliar a hipótese de que a resposta funcional ao CBD na ressonância magnética é diferente em indivíduos com TEA.	O CBD aumentou significativamente a amplitude fracional das flutuações de baixa frequência no vermis cerebelar e no giro fusiforme direito. No entanto, análises <i>post-hoc</i> dentro do grupo revelaram que esse efeito foi impulsionado principalmente pelo grupo TEA, sem mudança significativa nos controles. Somente no grupo TEA, o CBD também alterou significativamente a conectividade funcional vermal com vários de seus alvos subcorticais (estriatal) e corticais, mas não afetou a conectividade funcional fusiforme com outras regiões em nenhum dos grupos.	Especialmente no TEA, o CBD altera a amplitude fracional das flutuações de baixa frequência regional e conectividade funcional em/entre as regiões consistentemente implicadas no TEA.
SCHLEIDER <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional	188 pacientes com TEA	Caracterizar a epidemiologia de pacientes com TEA recebendo tratamento com <i>Cannabis</i> medicinal e descrever sua segurança e eficácia.	Após seis meses de tratamento, 82,4% dos pacientes (155) estavam em tratamento ativo e 60,0% (93) foram avaliados; 28 pacientes (30,1%) relataram uma melhora significativa, 50 (53,7%) moderada, 06 (6,4%) leve e 08 (8,6%) não tiveram nenhuma mudança em sua condição. Vinte e três pacientes (25,2%) apresentaram, pelo menos, um efeito colateral; o mais comum foi a inquietação (6,6%).	A <i>Cannabis</i> medicinal em pacientes com TEA parece ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA.
ARAN <i>et al.</i> , 2021	Estudo randomizado	150 crianças e adolescentes (5–21 anos) com diagnóstico de TEA	Avaliar a hipótese de que extrato de planta <i>Cannabis sativa</i> inteira, de acordo com o efeito entourage, seria mais eficaz do que o placebo para comportamentos disruptivos no TEA.	As mudanças nas pontuações totais do HSQ-ASD (desfecho primário) e APSI (desfecho secundário) não diferiram entre os grupos. O comportamento disruptivo foi muito melhorado em 49% em uso do extrato da planta inteira (n=45) versus 21% no placebo (n=47; p=0,005). A pontuação total mediana de desfecho secundário melhorou em 14,9 com o uso do extrato da planta inteira (n=34) versus 3,6 pontos após uso de placebo (n=36); p=0,009). Não ocorreram eventos adversos graves relacionados	O extrato da planta <i>Cannabis sativa</i> inteira e os canabinoides puros, administrados por três meses, são bem tolerados. Entretanto, as evidências da eficácia dessas intervenções são confusas e insuficientes.



				ao tratamento. Os eventos adversos comuns incluíram sonolência e diminuição do apetite, relatados em 28% e 25%, respectivamente, em indivíduos em uso do extrato da planta inteira (n=95); em 23% e 21% dentre aqueles em uso de canabinoides puros (n=93); e em 8% e 15% dentre aqueles em uso de placebo (n=94).	
SIANI-ROSE <i>et al.</i> , 2021	Estudo observacional	15 crianças com TEA, tratadas com <i>Cannabis</i> medicinal.	Identificar biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> ; determinar se as alterações nos biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> deslocam os níveis em direção aos valores fisiológicos encontrados no grupo de controle com desenvolvimento típico; verificar se o tratamento com <i>Cannabis</i> medicinal (CM) reduz a presença, gravidade e/ou frequência de dificuldades socioemocionais e/ou comportamentais, conforme relatado pela observação dos pais; determinar se os biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> são comuns a todas ou algumas das crianças com TEA (perfil metabólico); e determinar se os biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> sugerem um mecanismo de ação.	Sessenta e cinco potenciais biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> exibindo uma mudança em direção aos níveis fisiológicos de TD foram identificados em crianças com TEA após o tratamento com CM. Uma tendência de melhora qualitativa semelhante em crianças com TEA tratadas com CM também foi observada nas pesquisas comportamentais. Vinte e três potenciais biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> exibindo mudança em direção à média foram categorizados como anti-inflamatórios, associados à bioenergia, neurotransmissores, aminoácidos e endocanabinoides. As alterações nos níveis dos biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> , ácido N-acetilaspártico, espermina e 3-sulfato de desidroisoandrosterona, foram previamente associadas a sintomas comportamentais comumente observados em indivíduos com TEA.	Os biomarcadores responsivos à <i>Cannabis</i> são alterados após o tratamento com CM e podem potencialmente quantificar o benefício no nível metabólico. Essas mudanças parecem ser semelhantes à tendência descrita nas pesquisas comportamentais.
HACOHEN <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico aberto	82 participantes que preencheram os critérios do DSM-5 para TEA e relataram comportamento disruptivo.	Expandir o conhecimento existente, realizando um estudo aberto sobre a eficácia do tratamento com <i>Cannabis</i> rica em CBD.	Dos 82 participantes, 76 completaram o questionário Vineland e houve aumento significativo no escore em crianças que completaram o tratamento (p= 0,001). Melhoras foram aparentes nas escalas de comunicação, convivência diária e socialização, o que foi especialmente perceptível em crianças com TEA	A <i>Cannabis</i> rica em CBD pode beneficiar alguns indivíduos com TEA, o que inclui melhoras nas habilidades de comunicação social, particularmente em participantes com alta severidade inicial de sintomas núcleo do TEA.



				grave. Dos 82 pacientes, 76 completaram testes cognitivos. As análises não revelaram impacto significativo em nenhum dos subtestes cognitivos: percepção de desing de blocos, matriz perceptiva, vocabulário verbal, similaridades e informações verbais ou rápido processamento de códigos (p= 0,08).	
ERRIDGE <i>et al.</i> , 2022	Série de casos	74 pacientes com TEA.	Avaliar as mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde e a incidência de eventos adversos em pacientes tratados com medicamentos à base de <i>Cannabis</i> para sintomas associados de TEA.	Ocorreram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde geral e no sono conforme avaliado por questionários de qualidade de vida, qualidade do sono e transtorno de ansiedade generalizada em 1 e 3 meses, com mudanças sustentadas na qualidade de vida e de sono em 6 meses (p<0,010). Foram verificados 180 eventos adversos relatados por 14 (18,9%) participantes. Quando presentes, os eventos adversos eram leves (n=58; 78,4%) ou moderados (n=81; 109,5%) ou graves (n=41; 55,4%).).	Verificou-se melhora na qualidade de vida relacionada à saúde geral e sintomas específicos de ansiedade e sono após o início do tratamento com medicamentos à base de <i>Cannabis</i> em pacientes com TEA.
STOLAR <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico	59 crianças e adultos jovens com TEA.	Avaliar a segurança de um tratamento com óleo rico em canabidiol (CBD) em crianças e adolescentes com TEA.	A lactato desidrogenase foi significativamente maior antes do tratamento com óleo rico em CBD (505,36 ± 95,1 UI/l) em comparação com seu nível após três meses de tratamento (470,55 ± 84,22 UI/L) (p = 0,003). O T4 livre foi significativamente maior após 3 meses de tratamento (15,54 ± 1,9) em comparação com seu nível antes do tratamento (15,07 ± 1,88) (p = 0,03), assim como TSH [(2,34 ± 1,17) e (2,05 ± 1,02)] antes e após três meses de tratamento, respectivamente (p = 0,01). No entanto, todos esses valores estavam dentro da faixa de normalidade. Uma comparação do grupo com medicamentos adicionais (n = 14) com aqueles que receberam apenas	O óleo de <i>Cannabis</i> rico em CBD (CBD: THC 20:1) parece ter um bom perfil de segurança em pacientes com TEA.



				<p><i>Cannabis</i> medicinal (n = 45) não mostrou diferença na análise bioquímica, incluindo enzimas hepáticas, que permaneceram estáveis. Os pacientes que receberam uma dose alta de óleo de <i>Cannabis</i> (quartil superior - 16 pacientes) com aqueles que receberam uma dose baixa (quartil inferior - 14 pacientes) não mostrou diferença significativa entre os dois grupos.</p>	
--	--	--	--	---	--

4 CONCLUSÃO

As habilidades sociais são características dos seres humanos consistindo requisitos fundamentais para o aprendizado e desenvolvimento, sendo importantes para os indivíduos experimentarem emoções, reconhecê-las e serem capazes de reagir a elas, o que se encontra comprometido no Transtorno do Espectro Autista (SAINZ-CORT et al., 2022).

O sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel importante no comportamento social, processamento emocional e transtornos de humor, além de ter um papel importante no desenvolvimento cerebral, enquanto mantém a proporção inibição/excitação, regula a proliferação progenitora e migração axonal (ARAN et al., 2021; POLEG et al., 2021). Modelos animais sugerem que o tônus desse sistema é diminuído em indivíduos com TEA e que esses também possuem níveis mais baixos de endocanabinoides periféricos. Desse modo, a administração de CBD seria uma forma de estimular esse sistema, melhorando déficits sociais (ARAN et al., 2021).

O sistema endocanabinoide também está envolvido na modulação dos sistemas excitatórios-inibitórios glutamatérgicos e GABAérgicos no TEA, uma vez que essas vias apresentam anormalidades fisiológicas e responsivas nesses indivíduos, sendo assim um importante alvo terapêutico, mesmo que ainda não tão bem compreendido todos os mecanismos que são implicados nesse processo (PRETZCH et al., 2019c).

Essa relação pode ser observada no estudo de Pretzsch e colaboradores (2019a), no qual o CBD alterou os níveis de Glutamato + Glutamina (Glx) e GABA, agindo de forma diferente no cérebro dos indivíduos com TEA, confirmando seu envolvimento no sistema endocanabinoide e seu possível papel como alvo terapêutico. O mesmo foi observado nos estudos de Pretzch e colaboradores (2019b) no qual o uso de canabidiol na forma de canabidivarina também modulou o sistema glutamato-GABA, especialmente na região dos gânglios basais. Na pesquisa de Pretzch e colaboradores (2019c), o canabidiol também foi associado à neuromodulação, alterando a amplitude fracional das flutuações de baixa frequência regional e conectividade funcional em e entre as regiões consistentemente implicadas no TEA.

Outro alvo terapêutico envolvido com mecanismos fisiológicos foi estudado por Siani-Rose e colaboradores (2021). Os autores verificaram que existem 65 potenciais biomarcadores salivares responsivos à Cannabis em crianças com TEA,



que mudam em direção a seus níveis fisiológicos de desenvolvimento normal com o uso de Cannabis medicinal. Entretanto, esses marcadores variam de indivíduo para indivíduo, o que abre a possibilidade da criação de terapêuticas específicas e personalizadas para cada paciente.

Por ser um transtorno heterogêneo que ainda não possui suas bases fisiopatológicas completamente esclarecidas, o TEA também não possui terapêutica específica, o que faz com que o uso da Cannabis medicinal surja como alternativa viável para diminuir sintomas disruptivos, como automutilação, acessos de raiva, inquietação e agitação, bem como quadros mais graves associados ao transtorno como a Síndrome de Dravet e a epilepsia (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019; HACOHN et al., 2022; MANSELL et al., 2022; TREVES et al., 2021b).

Dessa forma, é muito importante conhecer a eficácia e segurança do tratamento realizado com CM (SIANI-ROSE et al., 2021). O estudo de Scheleider e colaboradores (2019) foi conduzido com o objetivo de analisar a segurança e eficácia do tratamento com CM. Foram analisadas, inicialmente, 188 crianças com TEA; após seis meses de tratamento, dos 93 pacientes que puderam ser analisados, mais de 80% dos participantes relataram melhoras de moderada a significativa, com 25,2% relatando efeitos colaterais, sendo esses leves, o que demonstra o potencial da CM como terapêutica eficaz e segura.

No estudo de Aran e colaboradores (2021) também foi possível observar melhora considerável dos pacientes tratados, haja vista, dos 155 participantes com TEA analisados, 49% ter apresentado grande melhora dos sintomas disruptivos ao utilizarem a planta inteira, além de não terem sido registrados eventos adversos graves. O mesmo foi observado na pesquisa conduzida por Hacohein e colaboradores (2022), em que foi verificado aumento significativo no score obtido por meio do questionário de Vineland, que tem como objetivo medir a capacidade de adaptação de indivíduos com possível déficit intelectual e/ou transtorno de desenvolvimento, com melhoras em variáveis como comunicação, convivência diária e socialização.

Erridge e colaboradores (2022) e Stolar e colaboradores (2022) também avaliaram a eficácia e segurança do uso de Cannabis medicinal em indivíduos com TEA e constataram que houve melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde geral e ao sono, bem como foi possível analisar que o uso de



CM não interfere na análise bioquímica dos indivíduos, incluindo enzimas hepáticas, que permaneceram estáveis, o que demonstra segurança no uso do medicamento.

Entretanto, não se pode firmar o tratamento com CM como adequado ao tratamento do TEA, uma vez que ainda se tem lacunas a serem elucidadas, como o tempo correto de tratamento, a dose necessária, bem como possíveis efeitos colaterais, além dos já comumente notados como sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das transaminases séricas (BARR et al., 2019; DILIBERTO et al., 2022; TREVES et al., 2021a)

Ademais, os estudos aqui analisados não contavam com amostras muito grandes e, dessa forma, ainda não podem ser extrapolados para a população em geral, embora apresentem resultados promissores sobre o uso da CM no TEA.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, nos quais se analisaram os mecanismos neurobiológicos, a eficácia e os possíveis efeitos colaterais do uso da Cannabis medicinal em pacientes com TEA, observa-se que ainda não foi delimitada, com clareza, a viabilidade dessa terapêutica, tendo em vista que certas variáveis não foram investigadas com maior propriedade, como efeitos do uso a longo prazo e dose adequada. No entanto, há a necessidade de se aprofundarem os estudos a respeito desse tratamento medicamentoso, cujo potencial na melhora dos sintomas principais do TEA é destacável, podendo ampliar o acesso a uma melhor qualidade de vida para indivíduos acometidos com tal transtorno.

Faz-se necessário ressaltar que a heterogeneidade – fisiológica e responsiva – apresentada em pacientes com TEA indica a possibilidade de personalização do tratamento para cada paciente, a partir de necessidades individuais. Apesar disso, até o momento, não há informações suficientes que permitam estabelecer os padrões dessa terapêutica personalizada.

Por fim, tendo como base os estudos revisados, observamos que a finalidade desta revisão foi alcançada, uma vez que há inúmeros indícios da viabilidade do uso de Cannabis medicinal em pacientes com TEA, apontando para a possibilidade de uma terapêutica promissora segura e eficaz. Posto isto, destaca-se que maiores análises clínicas a respeito desse tratamento esclarecerão as lacunas impostas à concretização de sua viabilidade.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAN, Adi et al. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>
2. ARAN, Adi et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular autism*, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>
3. BAR-LEV SCHLEIDER, Lihi et al., . Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>
4. BARR, S. et al. Implementation of a pediatric medical cannabis research program. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, v. 8, n. 11, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1002/cpdd.724>
5. DILIBERTO, Mary Ann et al. A natural history study of medical cannabis consumption in pediatric autism in the United States. *Research in Autism Spectrum Disorders*, v. 96, p. 101994, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2022.101994>
6. ERRIDGE, Simon et al. Clinical outcome analysis of patients with autism spectrum disorder: analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, v. 12, p. 20451253221116240, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/20451253221116240>
7. HACOHEN, Micha et al. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Translational Psychiatry*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>
8. MANSELL, Holly et al. Medical cannabis in schools: A qualitative study on the experiences of clinicians. *Paediatrics & Child Health*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/pxac110>
9. POLEG, Shani et al. Behavioral aspects and neurobiological properties underlying medical cannabis treatment in Shank3 mouse model of autism spectrum disorder. *Translational psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01612-3>
10. PONTON, Juliana Andrea et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02478-7>
11. PRETZSCH, C. Marie 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, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0333-8>



12. PRETZSCH, C. M. et al. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. *Translational psychiatry*, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0654-8>
13. PRETZSCH, C. M. 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). *Journal of Psychopharmacology*, v. 33, n. 9, p. 1141-1148, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881119858306>
14. SAINZ-CORT, Alberto et al. The Effects of Cannabidiol and δ -9-Tetrahydrocannabinol in Social Cognition: A Naturalistic Controlled Study. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2022.0037>
15. SIANI-ROSE, Michael et al. Cannabis-Responsive Biomarkers: A Pharmacometabolomics-Based Application to Evaluate the Impact of Medical Cannabis Treatment on Children with Autism Spectrum Disorder. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2021.0129>
16. STOLAR, Orit et al. Medical cannabis for the treatment of comorbid symptoms in children with autism spectrum disorder: An interim analysis of biochemical safety. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, 2022. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphar.2022.977484>
17. TAQUETTE, S.; MINAYO, M.C. Análise de estudos qualitativos conduzidos por médicos publicados em periódicos científicos brasileiros entre 2004 e 2013. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 26, p. 417-434, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1590/S0103-73312016000200005>
18. TREVES, Nir et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02770-6>
19. TREVES, Nir et al. Systematic review and meta-analysis: Efficacy and safety of medical cannabis in children. In: *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2021. p. 348-349. DOI: <http://doi.org/10.1002/pds.5305>