

Canabinoides no tratamento do autismo e epilepsia infantil

Cannabinoids for the treatment of autism and childhood epilepsy

Paula Maria Preto Mimura¹, Lisiane Seguti Ferreira², Carla Leal Pereira³

DOI 10.5935/2595-0118.20230022-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A epilepsia e o transtorno do espectro do autismo (TEA) são doenças com comprometimento neuropsiquiátrico, os quais, dependendo da sua apresentação clínica, podem ser tratados com a cannabis medicinal. O objetivo deste estudo foi apresentar uma breve revisão da literatura sobre o uso de canabinoides (CNB) no manejo do TEA e da epilepsia.

CONTEÚDO: A elaboração desta revisão foi feita a partir de busca e seleção. Foram realizadas buscas nas bases de dados: LILACS, Medline via Pubmed, Scielo e Cochrane Library, publicados no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2022.

CONCLUSÃO: O uso dos CNB, tanto para epilepsia quanto para o TEA, tem se mostrado seguro, porém a real eficácia ainda não foi comprovada.

Descritores: Autismo, Canabidiol, Cannabis, Epilepsia.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Epilepsy and autism spectrum disorder (ASD) are diseases with neuropsychiatric impairment, which, depending on their clinical presentation, can be treated with medical cannabis. The objective of this work is to present a brief review of the literature on the use of cannabinoids (CNB) in the management of ASD and epilepsy.

CONTENTS: The elaboration of this review was made from search and selection. Searches were carried out in the following databases: LILACS, Medline via Pubmed, Scielo and Cochrane Library, published from January 2010 to December 2022.

CONCLUSION: The use of CNB, both for epilepsy and for ASD, has been shown to be safe, however actual effectiveness has yet to be proven.

Keywords: Autism, Cannabidiol, Cannabis, Epilepsy.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o uso dos canabinoides nas crianças com epilepsia e autismo tem se ampliado no Brasil e no mundo. Neste estudo, será abordado o uso de canabinoides em cérebro em desenvolvimento, de acordo com a gravidade dos sintomas. Sabe-se que a epilepsia farmacorresistente¹ não tem somente como sintomas as crises epiléticas, mas também suas comorbidades, que são os distúrbios cognitivos e comportamentais^{2,3}. No transtorno do espectro do autismo (TEA), os sintomas de irritabilidade, ansiedade, comportamento repetitivo, restritivo e auto e heteroagressividade podem ser desconcertantes, não somente aos pacientes, como também para as pessoas do seu convívio familiar e social.

Apesar do avanço farmacológico, a epilepsia continua refratária em até 36% dos casos, independentemente do tratamento em mono ou politerapia e a inserção de novos fármacos⁴. Em relação ao TEA, os fármacos mais comumente prescritos são a risperidona e o aripiprazol, que são antipsicóticos e que tem efeitos consideráveis, como o ganho ponderal e a síndrome metabólica, e que podem ser ineficazes em um considerável número de pacientes quanto ao controle dos sintomas⁵.

O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão sucinta sobre o uso de CNB na epilepsia e no TEA.

CONTEÚDO

A elaboração desta revisão foi feita a partir de busca e seleção. Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: LILACS, Medline via Pubmed, Scielo e Cochrane Library por meio dos descritores: (“*Cannabidiol*” OR “*Cannabis*”) AND “*Epilepsy*” AND (“*Treatment*” OR

Paula Maria Preto Mimura – <https://orcid.org/0000-0001-9041-5047>;

Lisiane Seguti Ferreira – <https://orcid.org/000-0001-7037-1585>;

Carla Leal Pereira – <https://orcid.org/0000-0003-3322-015X>.

1. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba, Disciplina de Reprodução Humana e da Infância, Sorocaba, SP, Brasil.

2. Universidade de Brasília, Departamento da Medicina da Criança e do Adolescente, Professor Associado e Supervisora do Programa de Residência Médica de Neurologia Pediátrica da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

3. Anestesiologista com Acreditação em Dor, São Paulo, Conselho fiscal da SBED, Membro do Comitê Executivo FEDELAT, Supervisor Técnico do Serviço de Dor, São Luiz, Unidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 22 de junho de 2022.

Aceito para publicação em 13 de março de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- A epilepsia é um transtorno neurobiológico que ocorre em qualquer faixa etária, caracterizada por crises epiléticas persistentes, recorrentes e duradouras, podendo levar a comprometimento cognitivo, social e comportamental.
- O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento, com comprometimento da comunicação, socialização e comportamento restritivo. A prevalência da epilepsia é maior nos pacientes com TEA quando comparada à população geral, assim como a ocorrência de TEA é maior em pacientes com epilepsia.
- O sistema endocanabinoide é composto por diversas enzimas, moléculas e por dois receptores endógenos de canabinoides, o CB1 e o CB2, sendo o primeiro, mais abundante no sistema nervoso central e o uso dos derivados fitocanabinoides na epilepsia e no TEA são uma opção alternativa, especialmente nos casos de fármaco resistência.

Correspondência para:

Carla Leal Pereira

E-mail: lealcarla@uol.com.br

Paula Maria Preto Mimura

E-mail: pmpmimura@gmail.com

“Therapeutics”) AND Autism Spectrum Disorder; associados a títulos, resumos ou palavras-chave. Os artigos buscados foram publicados no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2022.

CANABIDIOL

O canabidiol, derivado não psicoativo da cannabis, demonstrou sua eficácia e segurança, sendo aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de algumas síndromes epiléticas, como nas síndromes de Dravet⁶⁻⁸, Lennox-Gastaut^{9,10} e no complexo da esclerose tuberosa^{11,12}.

Os efeitos adversos mais comuns, que geralmente ocorrem no início do tratamento, são sonolência, náuseas, vômitos, diarreia e alteração do apetite¹³. Pode ocorrer aumento transitório das enzimas hepáticas, especialmente quando o uso é concomitante aos derivados do ácido valproílico, bem como plaquetopenia. Outro efeito observado foi o aumento da dosagem sérica do clobazam e outros benzodiazepínicos, com potencialização dos seus efeitos adversos, como sonolência e aumento de secreção, os quais se normalizaram após a redução do clobazam^{6,7}.

Desta forma, sugere-se que o controle da dosagem sérica dos fármacos anticrises, hemograma, dosagem de enzimas hepáticas e bilirrubinas sejam realizados antes e durante o tratamento com CNB. Em relação à escolha do produto, cabe enfatizar que as formulações *full spectrum* parecem ser mais eficazes em relação aos componentes isolados da *cannabis*, pelo efeito *entourage*^{14,15}, porém ainda não existe nenhum produto *full spectrum* aprovado pelo FDA para uso pediátrico¹⁶. Assim, o manejo dos CNB na faixa etária pediátrica tem que ser diferente do adulto, em função dos efeitos deletérios do THC no cérebro em desenvolvimento. A escolha deve ser feita considerando as peculiaridades de cada caso, expondo à família sobre os riscos *versus* benefícios de cada apresentação¹⁷.

No TEA, o tratamento não farmacológico, que inclui o treinamento dos pais em conjunto com a abordagem multidisciplinar de especialistas é o método de escolha. No entanto, muitos pacientes necessitam de fármacos a fim de controlar sinais e sintomas como: agressividade, irritabilidade, comportamento restritivo, repetitivo, ansiedade e transtornos do sono. Até o momento, para o TEA, as evidências científicas para tratamento farmacológico convergem para o manejo da irritabilidade com a risperidona e o aripiprazol; e o uso de metilfenidato, atomoxetina, guanfacina para o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e a melatonina para os distúrbios do sono^{18,19}.

No entanto, muitos casos de TEA são refratários, independentemente das terapias e do uso de fármacos. Os fitocanabinoides parecem ocupar um lugar de destaque, segundo algumas pesquisas, mas ainda são necessários estudos mais robustos a fim de comprovar sua real eficácia.

Existem vários trabalhos observacionais sobre o uso dos canabinoides no TEA. Merece destaque a pesquisa desenvolvida em Israel, cujos resultados foram publicados na revista *Nature*. No estudo¹⁴, foram avaliadas 188 crianças, com idade média de 13 anos, com tempo de seguimento de seis meses. Foi utilizado produto à base de óleo de cannabis, contendo alto teor de canabidiol, 30% de CBD e 1,5% THC, ou seja, proporção de 20 CBD: 1 THC, além de outros canabinoides em baixas concentrações, terpenos e flavonoides. Ve-

rificou-se 80% de melhora global e na qualidade de vida, existência de poucos efeitos colaterais, sendo o mais comum a sonolência e boa adesão terapêutica, haja vista que 60% dos pacientes optaram por manter o tratamento, mesmo após o término do estudo.

Da mesma forma, um estudo¹⁵ duplo-cego e randomizado com uso do extrato de cannabis no TEA observou melhora no comportamento disruptivo, boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais, como sonolência, náuseas e transtornos alimentares.

CONCLUSÃO

Na epilepsia farmacorresistente, o canabidiol já está aprovado pelo FDA para as síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e no complexo esclerose tuberosa. Os pacientes com epilepsia em uso de clobazam e valproato devem receber atenção especial quando em uso concomitante dos derivados canabinoides devido às interações farmacológicas.

No TEA, os derivados canabinoides vem demonstrando eficácia no controle do comportamento disruptivo e da irritabilidade. Porém, até o momento, não existe nenhum produto aprovado pelo FDA para seu uso regular.

Embora sejam necessárias mais evidências científicas, pode-se afirmar que o uso de CNB, tanto para epilepsia quanto para o TEA, tem se mostrado, de forma geral, seguro e eficaz e uma opção alternativa para aqueles pacientes com baixa resposta às modalidades tradicionais de tratamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Paula Maria Preto Mimura

Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Lisiane Seguti Ferreira

Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Carla Leal Pereira

Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

REFERÊNCIAS

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77. Erratum in: *Epilepsia*. 2010;51(9):1922.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Holmes H, Sawyer F, Clark M. Autism spectrum disorders and epilepsy in children: A commentary on the occurrence of autism in epilepsy; how it can present differently, and the challenges associated with diagnosis. *Epilepsy Behav*. 2021; 117:107813.
4. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*. 2017;44:147-56.
5. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, Veentra-Vanderweele J. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1312-21.
6. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, Wong M, Zolnowska M, Checketts D, Dunayevich E, Devinsky O. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505-17.
7. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S,

- Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):e1204-e1211.
8. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet syndrome study group. trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;25;376(21):2011-20.
 9. Zhang L, Wang J, Wang C. Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Dev Me Child Neurol*. 2022;64(3):305-13.
 10. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-97.
 11. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, Sparagana S, Wheless J. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022;63(2):426-39.
 12. Samanta D. A scoping review on cannabidiol therapy in tuberous sclerosis: Current evidence and perspectives for future development. *Epilepsy Behav*. 2022; 128:108577.
 13. As informações da bula do Epidiolex podem ser acessadas no site: <https://pp.jazzpharma.com/pi/epidiolex.en.USPI.pdf#page=32>.
 14. 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.
 15. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, Shmueli D, Golan D, Castellanos FX. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. 2021;12(1):6.
 16. As informações do FDA sobre o uso do canabidiol podem ser acessadas no site: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/better-data-better-understanding-use-and-safety-profile-cannabidiol-cbd-products>
 17. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2219-27.
 18. Sifis S, Çıray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, Rodolico A, Ceraso A, Deste G, Huhn M, Fraguas D, San José Cáceres A, Mavridis D, Charman T, Murphy DG, Parellada M, Arango C, Leucht S. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Autism*. 2022;13(1):10.
 19. Fuentes J, Hervás A, Howlin P; (ESCAP ASD Working Party). ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(6):961-84.

