Canabinote

Guiada pela ciência

O Potencial Terapêutico da Cannabis Medicinal no Autismo



Este e-book é o produto final da validação científica dos estudos de Cannabis Medicinal no TEA, realizado pela Canabinote em parceria com a SBEC (Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis Sativa) e PEXCANNABIS (Grupo de pesquisa e extensão universitária em cannabis medicinal da UFPB), conduzida em Julho de 2024.

Apresentação

Prezado Leitor, é com imensa satisfação que compartilhamos neste documento uma coletânea de estudos científicos de grande relevância no entendimento do potencial terapêutico da cannabis medicinal em pacientes portadores do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Este e-book é resultado da validação científica dos principais estudos que abordam o tema e reflete o consenso de um grupo de especialistas que se debruçou nesta análise motivado pelo objetivo de facilitar o acesso à informação científica de qualidade.

Esse projeto foi idealizado pela Canabinote e conduzido com o apoio da SBEC (Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis) e PEXCANNABIS (Projeto de Pesquisa e extensão em Cannabis Medicinal - UFPB).

A validação científica contemplou três abordagens distintas, a fim de facilitar o entendimento do efeito terapêutico da cannabis no TEA. Veja a seguir:

- Mecanismos de ação da Cannabis medicinal no TEA: o que a ciência já avançou?
- Formulações da cannabis com indicação terapêutica para o TEA.
- Doses e concentrações testadas e validadas para o tratamento de condições associadas ao TEA.

Para cada abordagem, selecionou-se os artigos científicos com maior relevância, respeitando os seguintes critérios:

	Mecanismos de ação	Formulações	Concentrações
Revisão sistemática	✓		
Metanálises	✓	✓	
Estudos Clínicos e estudos observacionais*	✓	✓	✓

*Incluem neste grupo: estudos longitudinais, transversais, caso-controle, série de casos, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, cego ou não cego.

Índice

01 O transtorno do Espectro Autista (TEA): uma visão geral. 04

02 Mecanismos de ação da cannabis medicinal no TEA: o que a ciência já avançou? 07

03 Formulações da cannabis com indicação terapêutica para o TEA. 12

04 Doses e concentrações testadas e validadas para o tratamento de condições associadas ao TEA. 14

05 Novas perspectivas terapêuticas para o TEA: quais são as principais apostas entre os cientistas? 20

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

Canabinote Guiada pela ci ncia

PEXCANNABIS

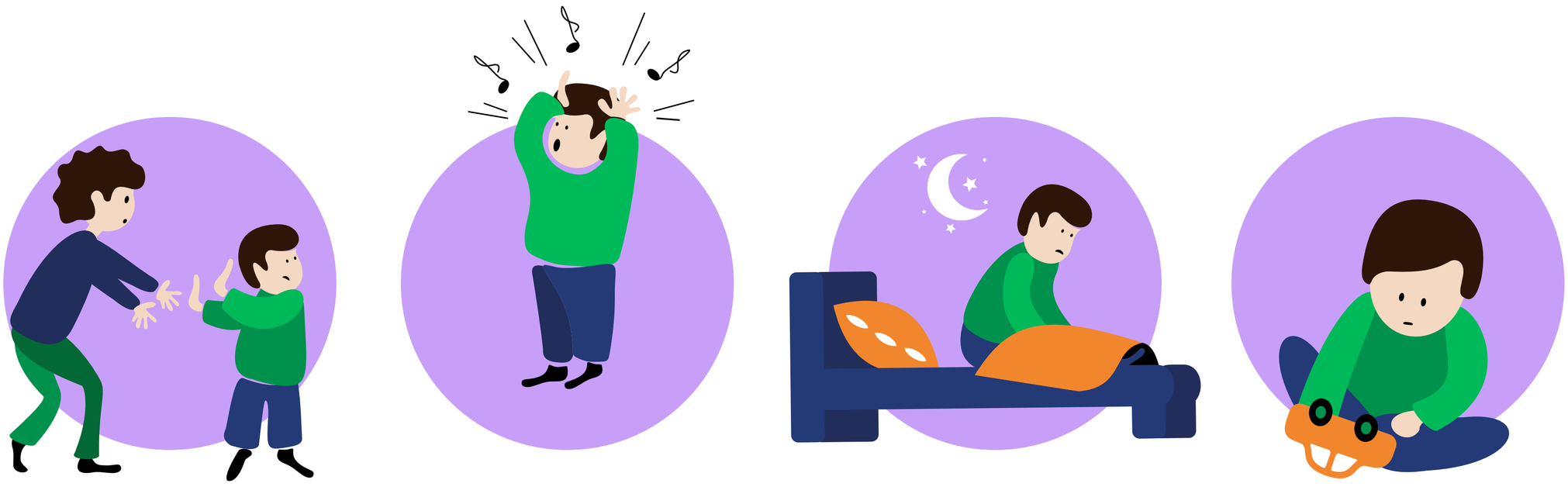
01

O Transtorno do Espectro Autista (TEA): uma visão geral

por, Karoline Dias[1] e Dra. Eliane Nunes[2]
1. Pesquisadora na área da Cannabis na UFPB, pós graduada em Cannabis medicinal e farmacêutica na Canabinote.
2. Psiquiatra, diretora geral da SBEC e pesquisadora PEXCANNABIS-UFPB.

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição de origem genética, que afeta o desenvolvimento neurológico, apresentando como consequência desafios na comunicação social e comportamentos repetitivos e restritos. Achados científicos evidenciam a importância do diagnóstico precoce do autismo uma vez que a intervenção terapêutica nos primeiros anos de vida, em uma fase de maior capacidade de plasticidade neural, favorece o prognóstico e qualidade de vida do paciente (1,2).

O diagnóstico do TEA geralmente é realizado com base na observação do comportamento e no relato dos pais e cuidadores, isso porque crianças com TEA tendem a apresentar problemas no desenvolvimento entre os 12 e 24 meses de vida, mas sua trajetória inicial não é uniforme. Em algumas crianças, os sintomas são aparentes logo após o nascimento (2).



Nos últimos anos, a comunidade global presenciou avanços notáveis na conscientização pública e na resposta da saúde pública ao autismo. A detecção precoce da condição explica em partes as maiores taxas de prevalência com o passar dos anos. Simultaneamente, as estimativas epidemiológicas têm crescido em escala mundial favorecendo assim o entendimento, os estudos, as pesquisas e a busca por alternativas que favoreçam a qualidade de vida dos autistas (3,4).

O uso medicinal da cannabis tem ganhado atenção como uma opção terapêutica para diversas características associados ao TEA, e também em condições clínicas secundárias como a epilepsia, a ansiedade e a hiperatividade. A ciência tem revelado que portadores do TEA em geral apresentam um déficit de endocanabinoides, especialmente a anandamina (AEA) e seus compostos estruturalmente relacionados: o oleoiletanolamina (OEA) e a palmitoetanolamida (PEA), os quais podem ser suplementados pelos fitocanabinoides canabidiol (CBD) e tetrahidrocanabinol (THC), além do próprio PEA (5). Logo, as prescrições dos derivados de cannabis para pacientes autistas têm crescido exponencialmente e os avanços obtidos no campo da ciência e pesquisa têm embasado e sustentado uma prescrição segura e efetiva.

Cabe destacar que os fitocanabinoides devem ser ajustados de acordo com o perfil de cada paciente, pois o desequilíbrio do sistema endocanabinoide e as diferentes sintomatologias são as guias desta adequação e variam de indivíduo para indivíduo.

Descobertas recentes sobre o papel biocomportamental do PEA em crianças e adolescentes autistas sugerem que a suplementação de PEA (300mg a 1200mg), tem potencial como monoterapia e também como um complemento ao tratamento tradicional, ajudando a melhorar os sintomas centrais do autismo e a modular a resposta inflamatória. A suplementação com PEA pode influenciar a resposta imunológica, reduzir a neuroinflamação, melhorar a função mitocondrial e a atividade da microbiota, resultando em uma melhor qualidade de vida, incluindo a mitigação de condições comuns associadas ao autismo (6,7)

Na prática clínica o uso do PEA tem contribuído para qualidade de vida de pessoas com TEA, pela sua atuação no sistema endocanabinoide que está amplamente distribuído pelo organismo.

REFERÊNCIAS

1. LORD, C., ELSABBAGH, M., BAIRD, G., & VEENSTRA-VANDERWEELE, J. Autism spectrum disorder. The Lancet, v.392, n.10146, p.508–520, 2018.

2. GIRIANELLI, V. R.; TOMAZELLI, J.; SILVA, C. M. F. P. da; FERNANDES, C. S. Diagnóstico precoce do autismo e outros transtornos do desenvolvimento, Brasil, 2013–2019. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 21, 2023. DOI: 10.11606/s1518-8787.2023057004710. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/210325. Acesso em: 24 jul. 2024.

3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Manual de orientação: Transtorno do Espectro do Autismo. Rio de Janeiro: SBP, 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf. Acesso em: 27 jul. 2024.

4. ZEIDAN, J.; FOMBONNE, E.; SCORAH, J.; IBRAHIM, A.; DURKIN, M. S.; SAXENA, S.; YUSUF, A.; SHIH, A.; ELSABBAGH, M. Global prevalence of autism: A systematic review update. Autism Research, v. 15, n. 5, p. 778-790, maio 2022. DOI: 10.1002/aur.2696.

5. ARAN, A.; EYLON, M.; HAREL, M.; POLIANSKI, L.; NEMIROVSKI, A.; TEPPER, S.; SCHNAPP, A.; CASSUTO, H.; WATTAD, N.; TAM, J. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. Molecular Autism, v. 10, p. 2, jan. 2019. DOI: 10.1186/s13229-019-0256-6.

6. BORTOLETTO, R.; BASALDELLA, M.; CANDOLO, A.; GARZITTO, M.; COMACCHIO, C.; CURCIO, F.; FABRIS, M.; FORNASARO, S.; PISCITELLI, F.; SEPULCRI, O.; BALESTRIERI, M.; COLIZZI, M.. The Supplementation Therapy in Autism and Response to Treatment (START) Study: An Open-Label Feasibility Trial of Ultramicronized Palmitoylethanolamide Potential to Alleviate Psychic Distress among Autistic Adults. Clinical and Translational Neuroscience, v. 8, p. 20, 2024. DOI: 10.3390/ctn8020020.

7. COLIZZI, M.; BORTOLETTO, R.; COSTA, R.; ZOCCANTE, L. Palmitoylethanolamide and Its Biobehavioral Correlates in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Human and Animal Evidence. Nutrients, v. 13, p. 1346, 2021. DOI: 10.3390/nu13041346.



02

Mecanismos de ação da Cannabis Medicinal no TEA: o que a ciência já avançou?

por, Karoline Dias [1] e Dra. Katy Lisias [2]
1. Pesquisadora na área da Cannabis no mestrado da UFPB, pós graduada em Cannabis medicinal, farmacêutica e membro do comitê científico da Canabinote.
2. Professora titular do Departamento de Fisiologia e Patologia da UFPB, coordenadora do PEXCANNABIS-UFPB e Pesquisadora Associada da SBEC.

O conhecimento prévio sobre os mecanismos de ação consiste em um importante recurso na escolha do melhor tratamento para o seu paciente. No contexto do Transtorno do Espectro Autista, que envolve diferentes características associadas ao diagnóstico, o entendimento sobre os mecanismos de ação auxiliará na definição de uma terapia personalizada a partir da percepção de quais efeitos poderão trazer mais benefícios para o seu paciente.

A partir deste conhecimento, recomendamos um diagnóstico cuidadoso, a fim de entender quais comportamentos e condições clínicas serão o seu foco terapêutico, pois além do comprometimento na sociabilidade, o autista também pode apresentar condições subjacentes, como por exemplo a epilepsia.



2.1. Regulação do humor e sociabilidade

Achados científicos sugerem que o potencial terapêutico dos fitocanabinoides esteja associado à ativação de receptores no sistema nervoso central, na modulação das enzimas de degradação e na inibição das proteínas carreadoras que transportam os endocanabinoides para dentro das células. Como resultado deste processo, o aumento nos níveis dos endocanabinoides favorece um equilíbrio interno, ao compensar o déficit destas substâncias, geralmente observado em crianças autistas.

Além da atuação sobre o SEC, os canabinoides modulam os sistemas glutamato-GABA, que consistem em importantes vias de sinalização relacionadas ao TEA. A ação dos fitocanabinoides em múltiplas vias parece ser responsável pela atenuação da agitação, irritabilidade, ansiedade e interação social em autistas.

Veja nesta seção os principais artigos científicos que nos ajudam a entender melhor essa abordagem.

PEXCANNABIS

PESQUISA E EXTENSÃO EM CANNABIS MEDICINAL DA UFPB

O PexCannabis é um grupo de pesquisa e extensão vinculado à Universidade Federal da Paraíba (UFPB) que tem como foco principal a educação e capacitação sobre o uso terapêutico da Cannabis medicinal.

O projeto é coordenado pela Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque e conta com a participação de alunos de várias áreas da saúde, como: medicina, odontologia, enfermagem, fisioterapia, entre outras. O PexCannabis busca, além da capacitação técnica, quebrar preconceitos e promover uma conscientização mais ampla sobre o uso medicinal da planta no contexto brasileiro.

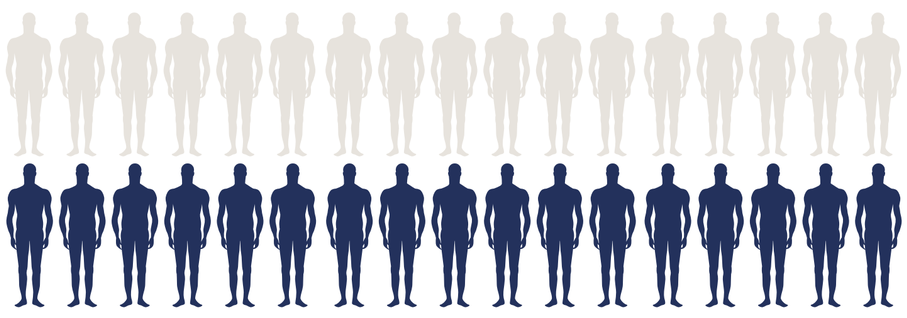
Mecanismos de ação | Título 1

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.

Autores: Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, Heasman M, Edden RAE, Williams S, Murphy DGM, Daly E, McAlonan GM.
Publicado em: Neuropsychopharmacology. 2019 Jul;44(8):1398-1405.
Link: https://www.nature.com/articles/s41386-019-0333-8

Resumo

Com o intuito de testar se o CBD altera os níveis de glutamato e GABA assim como examinar diferenças potenciais nesta resposta no TEA, este estudo usou espectroscopia de ressonância magnética (MRS) para medir os níveis de glutamato (Glx = glutamato + glutamina) e GABA+ (GABA + macromoléculas) em 34 homens saudáveis (17 neurotípicos, 17 TEA). A aquisição de dados começou 2 horas (níveis plasmáticos máximos) após uma dose oral única de 600 mg de CBD ou placebo.

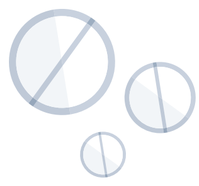


17 neurotípicos

17 TEA



1 dose única de 600mg de CBD



Placebo

As sessões de teste tiveram pelo menos 13 dias de intervalo. Entre os grupos, o CBD aumentou o subcortical, mas diminuiu o cortical, Glx. Em todas as regiões, o CBD aumentou o GABA+ nos controles, mas diminuiu o GABA+ no TEA; a diferença entre os grupos na alteração do GABA + no DMPFC foi significativa. Assim, concluiu-se que o CBD modula os sistemas glutamato-GABA, mas os sistemas pré-frontais-GABA respondem de maneira diferente no TEA. Os resultados não falam da eficácia do CBD. Estudos futuros deverão examinar os efeitos da administração crônica no cérebro e no comportamento, e se as alterações cerebrais agudas predizem uma resposta a longo prazo.

Mecanismos de ação | Título 2

Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review.



Autores: da Silva, E A.J; Medeiros, W N B; Torro N; de Sousa, J M M; de Almeida, I B C M; da Costa F B; Pontes K M., Nunes, E G., da Rosa, M D, de Albuquerque, K L G D.
Publicado em: Trends Psychiatry Psychother. 2022 Jun 13;44:e20200149. doi: 10.47626/2237-6089-2020-0149. PMID: 34043900; PMCID: PMC9887656.
Link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043900/

Resumo

Esta publicação traz uma revisão sistemática de estudos que investigaram os efeitos clínicos do uso de cannabis e canabinoides no TEA, de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA checklist). Como resultado, alguns estudos mostraram que os produtos de cannabis reduziram o número e/ou intensidade de diferentes sintomas, incluindo hiperatividade, ataques de automutilação e raiva, problemas de sono, ansiedade, inquietação, agitação psicomotora, irritabilidade, agressividade, perseverança e depressão. Além disso, encontraram melhora na cognição, sensibilidade sensorial, atenção, interação social e linguagem. Os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios do sono, inquietação, nervosismo e alteração do apetite. Os autores concluíram que a cannabis e os canabinoides podem ter efeitos promissores no tratamento dos sintomas relacionados ao TEA, podendo ser utilizados como alternativa terapêutica no alívio desses sintomas. No entanto, ensaios clínicos randomizados, cegos e controlados por placebo são necessários para esclarecer os resultados sobre os efeitos da cannabis e dos seus canabinoides em indivíduos com TEA.

Mecanismos de ação | Título 3

Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy.

Autores: Babayeva M, Assefa H, Basu P, Loewy Z.
Publicado em: Front. Biosci. (Elite Ed) 2022, 14(1), 1. https://doi.org/10.31083/j.fbe1401001.
Link: https://www.imrpress.com/journal/FBE/14/1/10.31083/j.fbe1401001

Resumo

Esta revisão sistemática reúne estudos que indicam a contribuição da disfunção do sistema endocanabinoide para a patogênese do TEA e sugerem que a disfunção do SEC contribui para os déficits comportamentais e a neuroinflamação observados no autismo. A cannabis e os canabinoides interagem com o SEC e podem melhorar as deficiências sociais e cognitivas associadas ao TEA. Portanto, o SEC representa um objetivo possível para o desenvolvimento do tratamento do TEA e a cannabis/canabinoides pode ser eficaz como terapia farmacológica.

Os autores concluíram que embora os estudos clínicos tenham mostrado resultados promissores do tratamento com cannabis no TEA e distúrbios associados, existem dados limitados que apoiam o efeito claro da cannabis/fitocanabinoides em diferentes fenótipos de TEA. Sendo assim, entende-se que mais investigações clínicas são necessárias para descobrir a eficácia, segurança e dosagem da terapia.



03 Formulações da cannabis com indicação terapêutica para o TEA

Full spectrum, Broad spectrum ou canabinoide isolado? Qual é a formulação com maior potencial terapêutico para o TEA? Até a data desta revisão, os ensaios clínicos de maior relevância, que apontam evidências científicas no tratamento de condições associadas ao TEA, testaram exclusivamente a formulação do tipo Full Spectrum rico em CBD. Veja a seguir as publicações que reforçam esta premissa.

Formulações | Título 1

*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.

*Consultar na seção anterior. Além de trazer uma abordagem sobre os mecanismos de ação, este estudo também se apresenta como uma importante referência para entendermos qual a formulação têm demonstrado potencial terapêutico para pacientes com TEA.





Formulações | Título 2

Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial.



Autores: Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, Shmueli D, Golan D, Castellanos FX.
Publicado em: Mol Autism. 2021 Feb 3;12(1):6.
Link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536055/

Resumo

Neste estudo intervencionista testou-se um extrato de planta inteira de cannabis contendo canabidiol e Δ9-tetrahidrocanabinol na proporção de 20:1 e canabidiol purificado e Δ9- tetrahidrocanabinol na mesma proporção. Os participantes (N = 150) receberam placebo ou canabinoides durante 12 semanas (teste de eficácia), seguido de um intervalo de 4 semanas e cruzamento predeterminado por mais 12 semanas para avaliar melhor a tolerabilidade. As medidas de resultados primários de eficácia registradas foram melhora em problemas comportamentais (diferenças entre extrato de planta inteira e placebo) no Home Situation Questionnaire-ASD (HSQ-ASD) e na escala Clinical Global Impression-Improvement com pontos de ancoragem de comportamento disruptivo (CGI-I) . As medidas secundárias foram a Escala de Responsividade Social (SRS-2) e o Índice de Estresse Parental do Autismo (APSI). Não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Este estudo intervencionista fornece evidências de que os extratos testados, quando administrados por 3 meses, são bem tolerados. Por outro lado, concluiu-se que as evidências da eficácia destas intervenções são confusas e insuficientes, levando à recomendação de mais testes de canabinoides no TEA.

04

Doses e concentrações testadas e validadas para o tratamento de condições associadas ao TEA

Quais são os canabinoides e suas respectivas concentrações e/ou proporções já testadas e validadas em estudos clínicos, com potencial terapêutico para o TEA?

Em síntese, os estudos que indicaram potencial terapêutico da cannabis medicinal para condições relacionadas ao comportamento social de pacientes com TEA, utilizaram extratos do tipo Full spectrum rico em CBD, com proporções de CBD:THC variando entre 33:1 e 9:1.



REVISTA BRASILEIRA DE *CANNABIS*

- Pareceristas *AdHoc;*
- Acesso livre imediato ao conteúdo;
- Trabalhos científicos em português, inglês, francês e espanhol
- Publicação de artigos originais com doi

www.revistacannabis.med.br



Doses e concentrações | Título 1

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.



Tipo de óleo administrado no estudo: Extrato full spectrum rico em CBD na proporção CBD:THC = 9:1 , concentração de 5mg/mL de CBD

Dose administrada no estudo: de 6 a 70 gotas/dia, respeitando o máximo de 100 gotas/dia.

Efeitos adversos: Tontura, insônia, cólica abdominal e ganho de peso.

Autores: EAD Junior, Medeiros WMB, Santos JPMD, Sousa JMM, Costa FBD, Pontes KM, Borges TC, Espínola C Neto Segundo, Andrade E Silva AH, Nunes ELG, Alves NT, Rosa MDD, Albuquerque KLGD.
Publicado em: Trends Psychiatry Psychother. 2024;46:e20210396. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0396. Epub 2022 May 26. PMID: 35617670.
Link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617670/

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança de um extrato de cannabis rico em canabidiol (CBD) em crianças com TEA. Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 60 crianças, com idades entre 5 e 11 anos, foram selecionadas e divididas em dois grupos: o grupo de tratamento, que recebeu o extrato de cannabis rico em CBD, e o grupo controle, que recebeu o placebo. Ambos usaram seus respectivos produtos por um período de 12 semanas. A análise estatística foi feita por análise de variância mista de dois fatores (ANOVA two-way).

Resultados significativos foram encontrados para interação social (F1.116 = 14,13, p = 0,0002), ansiedade (F1.116 = 5,99, p = 0,016), agitação psicomotora (F1.116 = 9,22, p = 0,003), número de refeições por dia. dia (F1,116 = 4,11, p = 0,04) e concentração (F1,48 = 6,75, p = 0,01), sendo esta última significativa apenas nos casos de TEA leve. Em relação à segurança, constatou-se que apenas três crianças do grupo de tratamento (9,7%) apresentaram efeitos adversos, nomeadamente tonturas, insônia, cólicas e aumento de peso.

Os autores concluíram que o extrato de cannabis rico em CBD melhora um dos critérios diagnósticos para TEA (interação social), bem como características que muitas vezes coexistem com TEA, e tem poucos efeitos adversos graves.



Doses e concentrações/ Título 2

Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy.

Tipo de óleo administrado no estudo: Extrato Full spectrum rico em CBD, com 30% de CBD e 1,5% de THC (Proporção de CBD:THC = 20:1).

Dose administrada no estudo: 61,5mg a 79,5mg de CBD associado a 3mg a 4mg de THC até três vezes ao dia.

Efeitos adversos: Inquietação, sonolência, aumento do apetite e xerostomia.

Autores: Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V.
Publicado em: Sci Rep. 2019 Jan 17;9(1):200. doi: 10.1038/s41598-018-37570-y.
Link: https://www.nature.com/articles/s41598-018-37570-y

Resumo

O objetivo deste estudo foi caracterizar a epidemiologia de pacientes com TEA que recebem tratamento com cannabis medicinal e descrever sua segurança e eficácia. Analisou-se dados coletados prospectivamente como parte do programa de tratamento de 188 pacientes com TEA tratados com cannabis medicinal entre 2015 e 2017. O tratamento na maioria dos pacientes foi baseado em óleo de cannabis contendo 30% de CBD e 1,5% de THC. O inventário de sintomas, a avaliação global do paciente e os efeitos colaterais aos 6 meses foram desfechos primários de interesse e foram avaliados por questionários estruturados. 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 melhora significativa, 50 (53,7%) moderada, 6 (6,4%) leve e 8 (8,6%) não tiveram alteração do quadro. Vinte e três pacientes (25,2%) apresentaram pelo menos um efeito colateral; o mais comum foi a inquietação (6,6%). Concluiu-se neste estudo que a cannabis em pacientes com TEA parece ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA.

Doses e concentrações/Título 3

CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature.

Tipo de óleo administrado no estudo: Extrato full spectrum rico em CBD e THC abaixo de 0,3% na proporção CBD:THC 20:1

Dose administrada no estudo: média de 0,7mg/kg/dia, podendo variar de 0,3mg-2mg/kg/dia.

Efeitos adversos: Inquietação.

> **Autores:** Bilge, S., Ekici, B.
> **Publicado em:** J Cannabis Res 3, 53 (2021).
> **Link:** https://jcannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-021-00108-7#citeas

Resumo

Neste estudo, avaliou-se a eficácia de Extratos do tipo full spectrum rico em CBD a partir de uma pesquisa de opinião dos pais de pacientes, avaliados antes e depois do tratamento. Os pais eram submetidos a uma entrevista a cada visita de acompanhamento. Entre os resultados observados, as principais melhorias do tratamento foram as seguintes: diminuição nos problemas comportamentais em 10 pacientes (32,2%), aumento na linguagem expressiva em 7 pacientes (22,5%), melhora na cognição em 4 pacientes (12, 9%), um aumento na interação social em 3 pacientes (9,6%) e diminuição nos estereótipos em 1 paciente (3,2%). Também foi relatado melhora na cognição entre os pacientes que aderiram ao tratamento com cannabis enriquecida com CBD por mais de dois anos. O medicamento antipsicótico só pôde ser interrompido em um paciente que apresentava sintomas leves de TEA. Nenhuma mudança poderia ser feita no uso e nas doses de outros medicamentos. Além disso, este estudo inclui uma extensa revisão da literatura sobre o tratamento com CBD no transtorno do espectro do autismo. De acordo com estudos recentes, a dose média de CBD foi de 3,8±2,6 mg/kg/dia. A proporção de CBD para THC nas preparações utilizadas foi de 20:1. As melhorias mais significativas foram observadas nos problemas comportamentais relatados em 20–70% dos pacientes. Neste estudo, concluiu-se que o uso de doses mais baixas de CBD e vestígios de THC parece ser promissor no gerenciamento de problemas comportamentais associados ao autismo. Além disso, este tratamento pode ser eficaz no controle dos sintomas principais e das funções cognitivas. Não foram observados efeitos secundários significativos nas doses baixas de canábis enriquecida com CBD em comparação com outros estudos.

Doses e concentrações/Título 4

Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study.

Tipo de óleo administrado no estudo: Extrato full spectrum rico em CBD com proporção de CBD:THC = 20:1.

Dose administrada no estudo: Protocolo recomendado: Início de tratamento com uma gota diária (5,7mg CBD e 0,3mg de THC) e os ajustes feitos conforme necessidade. Dose máxima recomendada: 10 mg/kg/dia (ou total de 400 mg/dia) de CBD e 0,5 mg/kg/dia (ou total de 20 mg/dia) de THC.

Efeitos adversos:

Autores: Hacohen M, Stolar O E , Berkovitch M , Elkana O, Kohn E, Hazan A , Heyman E, Sobol Y , Waissengreen D, Gal E, Dinstein I.
Publicado em: Transl Psychiatry 12, 375 (2022).
Link: https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8

Resumo

Este estudo aberto teve como objetivo examinar a eficácia de 6 meses de tratamento com cannabis rica em CBD em crianças e adolescentes com TEA. Mudanças longitudinais nas habilidades de comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos (RRB) foram quantificados usando o relatório dos pais com a Escala de Responsividade Social e a avaliação clínica com o Cronograma de Observação Diagnóstica do Autismo (ADOS). Da mesma forma, quantificou-se mudanças nos comportamentos adaptativos usando o Vineland e nas habilidades cognitivas usando um teste de Wechsler apropriado para a idade. Oitenta e dois dos 110 participantes recrutados completaram o protocolo de tratamento de 6 meses. Embora alguns participantes não tenham apresentado qualquer melhoria nos sintomas, houve melhorias globais significativas nas capacidades de comunicação social, conforme quantificado pelo ADOS, SRS e Vineland, com melhorias maiores nos participantes que apresentaram sintomas iniciais mais graves. Melhorias significativas no RRB foram observadas apenas com as pontuações SRS relatadas pelos pais e não houve alterações significativas nas pontuações cognitivas. Estas descobertas sugerem que o tratamento com cannabis rica em CBD pode produzir melhorias, particularmente nas capacidades de comunicação social que eram visíveis mesmo quando se utilizavam avaliações clínicas padronizadas.

Doses e concentrações/Título 5

Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities.

Tipo de óleo administrado no estudo: Extrato full spectrum rico em CBD com proporção de CBD:THC = 20:1.

Dose administrada no estudo: CBD variando entre 45mg e 143mg e THC variando entre 4mg e 11mg. Recomenda-se não exceder CBD 16 mg/kg/dia, dose máxima 600 mg e THC 0.8 mg/kg/dia, com dose máxima 40 mg.

Efeitos adversos: Sonolência e alteração no apetite.

Autores: Barchel, D.;Stolar, O; De-Haan, T.; Ziv-Baran, T.; Saban, N.; Fuchs, D.; Koren, G.; Berkovitch, M
Publicado em: Front. Pharmacol. 09 January 2019. Sec. Obstetric and Pediatric Pharmacology. Volume 9 - 2018.
Link: https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521

Resumo

Neste estudo conduzido em Israel, registrou-se o relato de pais que administram canabinoides orais a seus filhos com TEA. Informações sobre sintomas comórbidos e segurança foram registradas prospectivamente quinzenalmente durante as entrevistas de acompanhamento. Um grupo independente de especialistas analisou esses dados em busca de alterações nos sintomas do TEA e na segurança dos medicamentos. 53 crianças com idade média de 11 (4-22) anos receberam canabidiol durante uma duração média de 66 dias (30-588). Autolesão e ataques de raiva (n = 34) melhorou em 67,6% e piorou em 8,8%. Sintomas de hiperatividade (n = 38) melhorou em 68,4%, não mudou em 28,9% e piorou em 2,6%. Problemas de sono (n = 21) melhorou em 71,4% e piorou em 4,7%. Ansiedade (n = 17) melhorou em 47,1% e piorou em 23,5%. Os efeitos adversos, principalmente sonolência e alteração do apetite, foram leves. Neste estudo os pesquisadores concluíram que os relatos dos pais sugerem que o canabidiol pode melhorar os sintomas de comorbidade do TEA; no entanto, os efeitos a longo prazo devem ser avaliados em estudos de grande escala.

Alguns efeitos adversos dessa terapia, como sonolência e aumento do apetite, podem ser benéficos para determinados pacientes com TEA. Em muitos casos, esses efeitos são desejáveis e contribuem positivamente para o tratamento de certos indivíduos.

05

Novas perspectivas terapêuticas para o TEA: quais são as principais apostas na ciência?

por, Dr. Alysson Renato Muotri
Professor da Escola de Medicina na Universidade da Califórnia, San Diego e diretor científico da Canabinote





Existe um grande obstáculo para o desenvolvimento de futuras terapias para o TEA usando canabinoides: é preciso um modelo experimental humano que seja relevante para a pesquisa pré-clínica.

As biópsias do sistema nervoso periférico são frequentes e muitas vezes realizadas com o objetivo de investigar o processo da doença em alguns pacientes. No entanto, devido à natureza extremamente invasiva do procedimento, as biópsias do sistema nervoso central (SNC) são realizadas apenas em circunstâncias especiais e raras. Essa incapacidade de explorar o cérebro de um indivíduo vivo limita consideravelmente nosso conhecimento sobre o avanço do neurodesenvolvimento e das doenças neurodegenerativas. A maior parte do nosso conhecimento atual sobre fenótipos celulares relacionados a doenças do SNC em humanos foi coletada de estudos realizados em tecido cerebral coletado post-mortem, que não é necessariamente preservado adequadamente. Além disso, na maioria dos casos, os tecidos representam apenas o estágio final da doença, eliminando a possibilidade de explorar os eventos iniciais responsáveis pela cascata de alterações celulares que levam ao resultado final, sejam alterações estruturais ou mesmo morte celular.

Os modelos animais são extremamente úteis porque podem reproduzir várias formas de doenças neurodegenerativas genéticas humanas. Modelos transgênicos ou nocautes produziram inúmeros insights sobre novos mecanismos moleculares por trás de muitas doenças humanas, criando novas possibilidades de intervenção terapêutica. Atualmente, esses modelos estão restritos a doenças monogenéticas, limitando a faixa de uso e representando apenas um pequeno número de doenças humanas que podem ser modeladas. Dificuldades técnicas, diferenças interespécies e diferenças de antecedentes genéticos acabam interferindo no processo do modelo animal, mesmo no caso de doenças monogenéticas. Em muitos casos, a tecnologia transgênica ou nocaute é incapaz de reproduzir sintomas humanos em animais, indicando uma clara necessidade de modelos humanos.

Os experimentos originais de reprogramação celular liderados pelo pesquisador japonês Shinya Yamanaka surpreenderam a comunidade científica ao quebrar o dogma de que células especializadas no corpo humano teriam uma identidade vitalícia (1). A expressão forçada de um grupo de fatores de transcrição, genes relacionados ao estado pluripotente, tem a capacidade de redirecionar a identidade de células especializadas e representa uma excelente maneira de demonstrar flexibilidade celular. Esse retorno induzido ao estágio embrionário pluripotente foi apelidado de iPSC (Induced Pluripotent Stem Cells).

Concisamente, a reprogramação gênica envolve o retorno a uma forma mais potente e plástica de uma célula já diferenciada ou especializada. Por exemplo, a célula da pele de um adulto pode ser transformada em uma célula não especializada e indiferenciada, capaz de se dividir indefinidamente. Essa célula indiferenciada e imortal teria o potencial de se especializar novamente na mesma célula da pele ou em qualquer outro tipo de célula, incluindo um neurônio. Em resumo, é possível obter células-tronco embrionárias sob demanda, utilizando o mesmo material genético do paciente.

Os experimentos de Yamanaka permitem transformar em realidade o sonho de muitos neurocientistas: capturar o genoma humano de um paciente em células-tronco pluripo-



NOTEA
Núcleo de Orientação do Transtorno do Espectro Autista

Venha ser nosso Parceiro!

Olá! Aqui é Abram Topczewski, médico Neurologista da infância e da adolescência, idealizador e presidente do NOTEA (Núcleo de orientação para o transtorno do espectro autista). Estou aqui para convidar você a conhecer o NOTEA, uma entidade sem fins lucrativos, que oferece tratamento humanizado a pacientes diagnosticados com TEA e em situação de vulnerabilidade social.

11 99023-7361 notea.org.br notea_autismo

Clique no QR Code e junte-se a nós!
Seu apoio é muito importante e nos ajudará a mudar vidas.

tentes e usá-las para a produção ilimitada de células especializadas do sistema nervoso para futuras aplicações clínicas desta tecnologia in vitro, como modelagem de doenças neurológicas e uso da biotecnologia para a descoberta ou teste de novos medicamentos. Além dessas vantagens, as iPSC oferecem uma oportunidade única de testar drogas diretamente em redes neurais humanas, algo que dificilmente era imaginado há alguns anos. A observação de fenótipos celulares durante a triagem de drogas pode se beneficiar muito de técnicas de neurociência bem estabelecidas. A análise de células individuais pode envolver morfologia neuronal, ramificação, polaridade, densidade da coluna neuronal e tempo de maturação. Da mesma forma, a eletrofisiologia pode ser usada para demonstrar a comunicação entre duas células. Efeitos não autônomos, como a influência dos astrócitos, também podem ser estudados após a diferenciação de iPSC e co-cultura com mais de um tipo de célula. Já existem alguns protocolos de diferenciação para certos subtipos de neurônios, mas ainda não sabemos como diferenciar iPSC em cultura em todos os tipos de células do cérebro humano. Uma vez obtidos, esses protocolos permitirão estabelecer circuitos neuronais em cultura, um avanço para a compreensão de doenças e testes de novos medicamentos.

Mais recentemente, pesquisadores descobriram como criar tecidos a partir de iPSCs, ao invés de células isoladas. Tecidos neurais, também chamados de organoides cerebrais (ou “mini-cérebros” mais coloquialmente), são muito mais complexos do que células isoladas, além de permitir a observação de diversos tipos celulares ao mesmo tempo, organizados de forma biomimética, mimetizando o que acontece no tecido real (ou seja, o cérebro do indivíduo o qual as células foram reprogramadas). Organoides cerebrais já foram usados para mostrar a causalidade do vírus da Zika com a microcefalia, por exemplo. Também estão sendo usados para entender os mecanismos de ação do CBD, THC e outros canabinoides no cérebro humano, por exemplo, permitindo inclusive, entender respostas individuais a esses tratamentos.

Cientistas de todo o mundo estão usando a tecnologia de iPSC para investigar o neurodesenvolvimento humano e modelar doenças neurológicas. O potencial da reprogramação celular parece ser de fato limitado pela criatividade humana e pelos princípios éticos definidos pela sociedade. Os neurocientistas do passado não conseguiam imaginar um cenário em que infinitas células nervosas de pacientes vivos pudessem ser constantemente geradas e estudadas em laboratórios ao redor do mundo. Por sua vez, os pesquisadores do futuro não serão capazes de imaginar a ciência sem essa ferramenta.

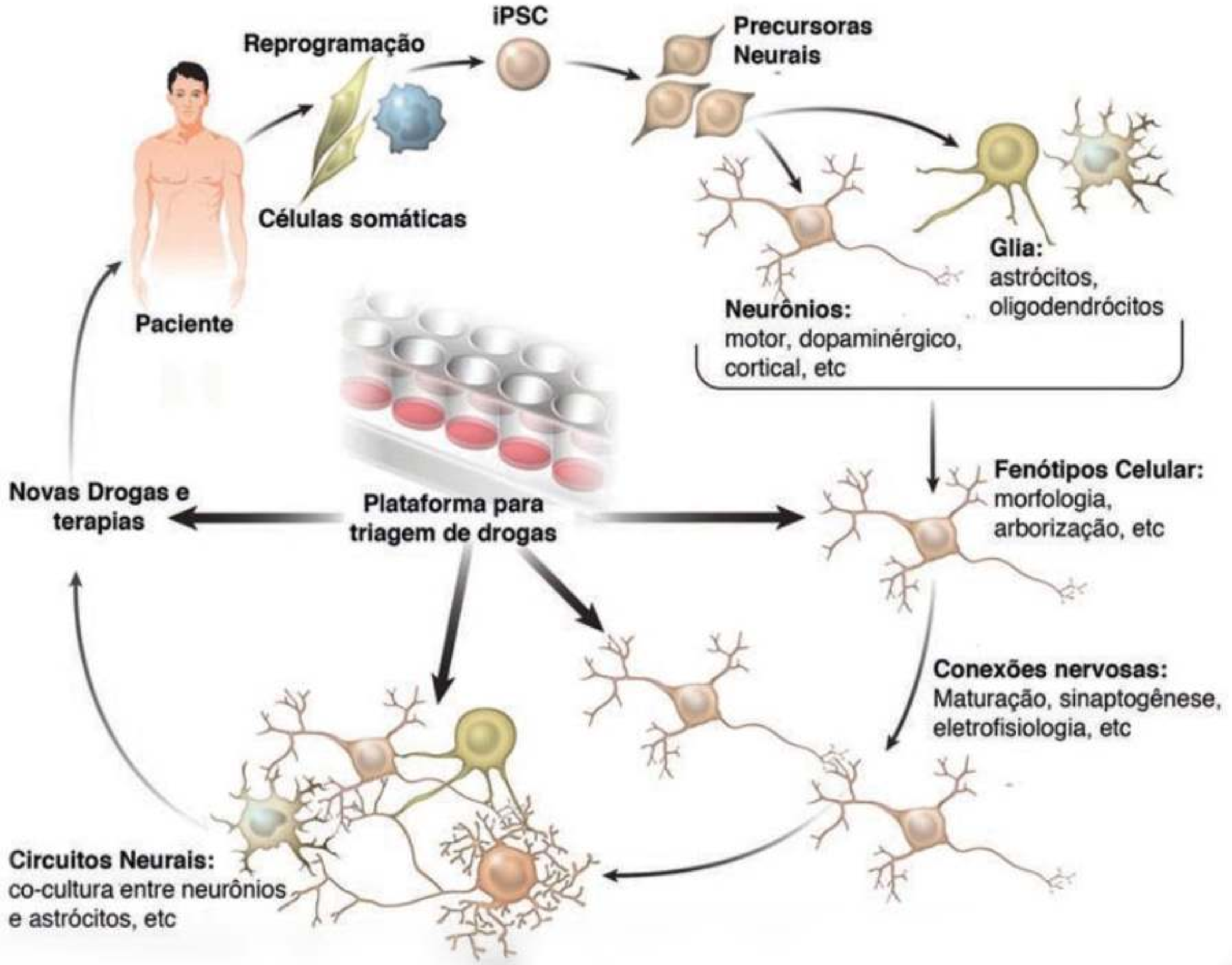
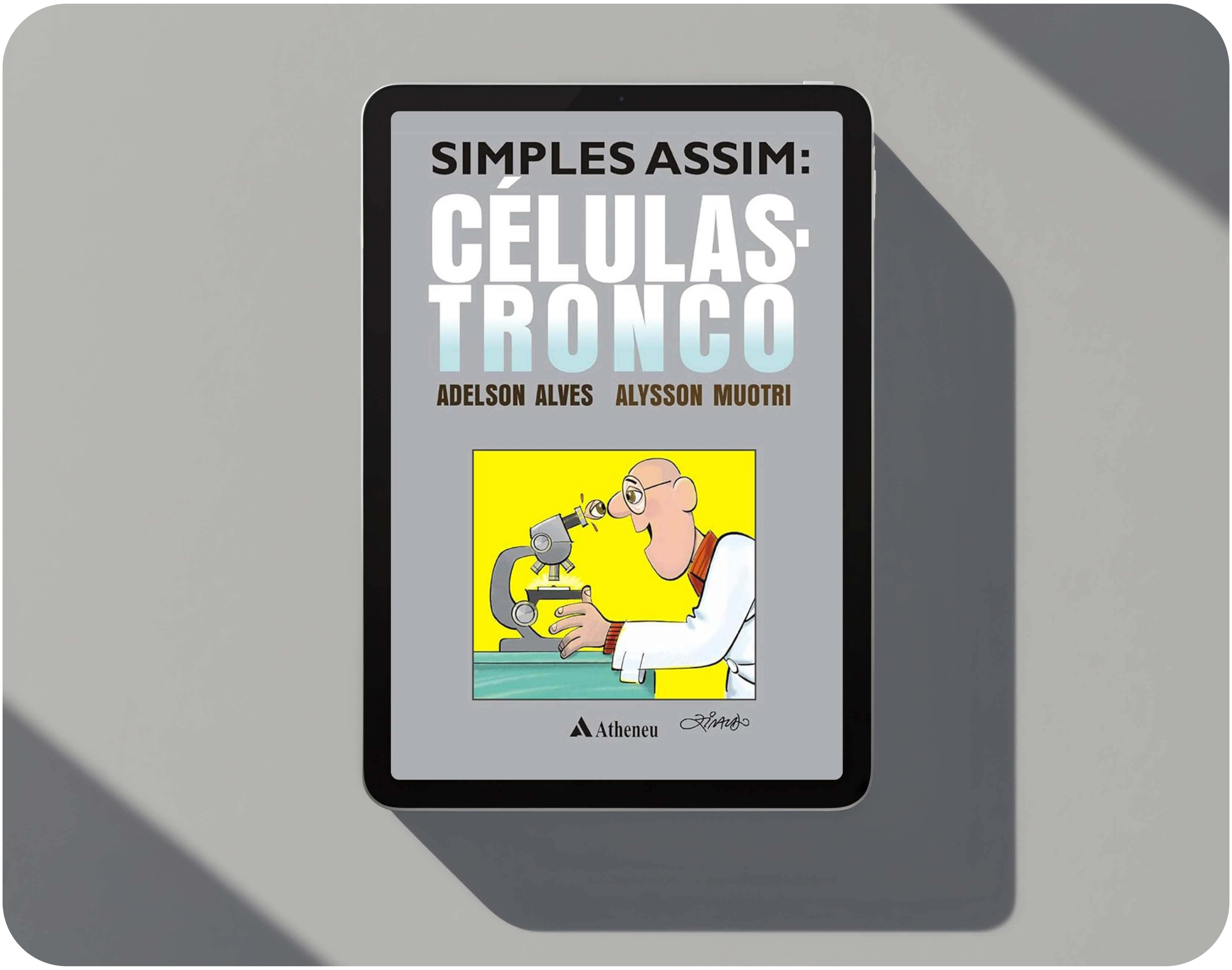


Figura 1 – Modelagem de doenças neurológicas utilizando a tecnologia iPSC. Reprogramação de células somáticas de pacientes e controles, gerando iPSC isogênica, ou seja, com o mesmo genoma do paciente. Os neurônios podem ser diferenciados em subtipos de neurônios de acordo com a célula-alvo de cada doença. Os fenótipos celulares são avaliados medindo a morfologia neuronal, por exemplo, tamanho do soma, número de processos, etc. Em seguida, a conectividade e a integração de circuitos em cultura podem ser analisadas por diferentes métodos bem estabelecidos nas neurociências, como a eletrofisiologia. Além disso, a conversa cruzada entre neurônios e glia pode ser estudada em co-culturas para provocar eventos autônomos de fenótipos secundários em cada tipo de doença humana. Uma vez identificado o fenótipo, podem ser utilizadas plataformas de triagem de drogas para reverter ou atenuar o fenótipo. Novas terapias e medicamentos podem surgir dessa abordagem, beneficiando inúmeros pacientes neurológicos.



Leitura sugerida: ALVES, Adelson; MUOTRI, Alysson Renato. Simples assim: células-tronco. São Paulo: Atheneu. 2014.

A célula-tronco é a mãe de todas as células que formam o nosso corpo. Se você quer saber mais sobre como uma única célula consegue encarar tamanho desafio com tanta perfeição, a leitura deste livro é indispensável. Neste livro-manual, Alysson Muotri esclarece com precisão, simplicidade e humor conceitos básicos sobre células-tronco, guiando o leitor por uma viagem no tempo, ilustrando a persistente fascinação do homem pela regeneração e a vida eterna.

REFERÊNCIAS

TAKAHASHI, K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, v.131, p.861-72, 2007.

Agradecimentos

Agradecemos de forma ampla a toda a comunidade científica, que trabalha incansavelmente na busca de soluções para melhorar a qualidade de vida das pessoas. Agradecemos em especial, aos profissionais que embarcaram neste projeto, contribuindo diretamente para a consolidação deste material.
Agradecemos também a você, leitor, que ficou conosco até o final desta edição! O seu interesse nos motiva a seguir com este projeto, contemplando outras condições clínicas que também podem ser beneficiadas com a terapia endocanabinoide.
Sendo assim, não deixe de comentar o que achou desta leitura.

Profissionais que colaboraram com esta edição:

Alysson Renato Muotri
Ph. D em Neurociências, Professor da Escola de Medicina na Universidade da Califórnia, San Diego e diretor científico da Canabinote.

Eliane Nunes
M.D em Psiquiatria, Diretora geral da SBEC e pesquisadora PEXCANNABIS-UFPB

Flavia Vilhena França
M.Sc em Ciências Naturais e Diretora Geral da Canabinote.

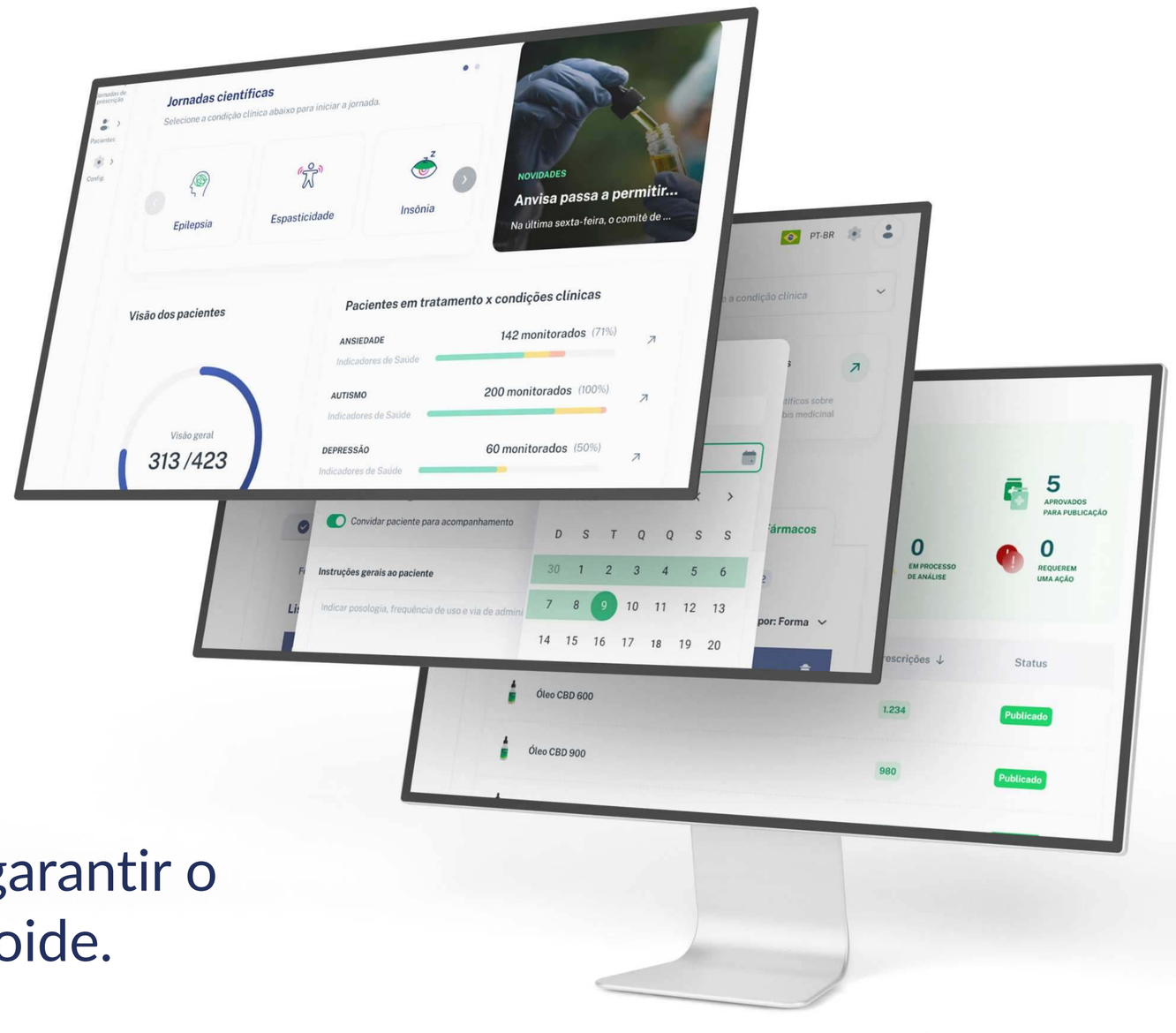
José Schiavon
M.D e Ph.D em Radiologia Clinica e Diretor Científico da SBEC

Karoline Dias
Pesquisadora no mestrado em Ciências odontológicas na área da Cannabis-UFPB, pós graduada em Cannabis medicinal e farmacêutica na Canabinote

Katy Lisias
Ph. D em farmacologia, professora da Universidade Federal da Paraíba e Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Extensão PEXCANNABIS-UFPB

Canabinote
Guiada pela ciência

A plataforma de Prescrição e Monitoramento do tratamento com cannabis medicinal



Descubra o passo a passo para garantir o sucesso da terapia endocanabinoide.

01 Prescreva com embasamento científico

02 Acesse produtos verificados ou cadastre um produto da sua preferência.

03 Envie a receita digital para o e-mail do seu paciente

04 Acompanhe indicadores do tratamento e realize os ajustes terapêuticos sempre que necessário.

teste grátis aqui