ISSN 2965-0771

Revista Brasileira de CANNABIS

SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: 10.58731/2965-0771.2023.34

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DO ÓLEO ARTESANAL DE CANNABIS SATIVA, PRODUZIDO PELO CULTIVO DOMÉSTICO DE UMA MÃE, COM APOIO DO PROJETO MÃES JARDINEIRAS, PARA O TRATAMENTO DE SEU FILHO COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA GRAVE: RELATO DE CASO

Eliane Lima Guerra Nunes[1], Bianca Uequed[2], Jose Luiz de Oliveira Schiavon[3], Estácio Amaro da Silva Júnior[4], Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque[5*]

[1]Psiquiatra. Diretora geral da Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC), São Paulo, Brasil

[2]Advogada. Coordenadora da Pós-Graduação em Cannabis sativa da Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC), São Paulo, Brasil

[3]Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC), São Paulo, Brasil

[4]Psiquiatra e Professor do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, Paraíba, Brasil.

[5] Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia. PexCannabis. Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil. Membro da Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC), São Paulo, Brasil.

**Autor de correspondência*. Departamento de Fisiologia e Patologia, Pexcannabis, Universidade Federal da Paraíba e Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis. Código Postal: 5009, Campus I, 58051-900, João Pessoa, PB, Brasil. E-mail: katy_lisias@yahoo.com.br. Tel. +55 83 3216-7245.

Submetido em 10 de novembro de 2023

Aceito para publicação em 22 de dezembro de 2023

Publicado em 09 de janeiro de 2024

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

RESUMO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é caracterizado por déficits persistentes na comunicação, interação social e padrões de comportamento restritos e repetitivos. Pesquisas apontam um crescimento alarmante no número de crianças com TEA nas últimas décadas. As estimativas da prevalência do autismo vêm aumentado dramaticamente, chegando à prevalência de 1 para cada 59 em 2018. Alguns estudos vêm demonstrando que substâncias derivadas da *Cannabis sativa* estão apresentando melhora na qualidade de vida de crianças com TEA, sem causar efeitos colaterais graves, tornando-se uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o tratamento dessa desordem neurológica, entretanto ainda muito cara e inacessível a muitos brasileiros. Nesse contexto, o cultivo doméstico da planta *Cannabis sativa*, autorizado por Lei através de salvo conduto, é uma realidade encontrada por muitas famílias em busca de autonomia e baixo custo para a aquisição de óleos ricos em fitocanabinoides para o tratamento de doenças graves e, muitas vezes, intratáveis com a terapia farmacológica atual. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia clínica do óleo artesanal de *Cannabis* na proporção 2:1 de Ácido canabidiólico (CBDA): Ácido tetrahidrocanabinólico (THCA) em uma criança com TEA grave. Este artigo trata-se de um relato de caso de uma criança de 12 anos de idade, portadora de Transtorno do Espectro Autista (TEA) nível 3 de suporte, considerada grave, segundo a 5ª versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Essa criança utilizou o óleo de *Cannabis* na proporção 2:1 CBDA:THCA, produzido de forma artesanal por sua mãe com autorização judicial. Essa mãe participou do projeto Mães e Mulheres Jardineiras (MMJ), desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Estudos da *Cannabis* (SBEC) com mulheres que possuem autorização judicial para cultivar e produzir o óleo artesanal de *Cannabis* para o tratamento de seus filhos. O projeto MMJ foi desenvolvido pela SBEC e proporciona suporte técnico para produção artesanal do óleo de *Cannabis* de qualidade e suporte jurídico para obtenção de autorização judicial para cultivo e produção do óleo, proporcionando a diversas mães a realização do sonho de ter a sua autonomia para produção de um óleo de qualidade a preço baixo para o tratamento de seus filhos. Antes de iniciar o óleo artesanal de *Cannabis* rico em CBDA produzido pela mãe, a criança apresentava crises de auto e heteroagressão, agitação psicomotora, gritos e choros, e tinha feito uso de todos os medicamentos disponíveis, mas sem melhora efetiva. Após tratamento com o óleo artesanal de *Cannabis* produzido pela mãe, com a ajuda do projeto MMJ desenvolvido pela SBEC, a criança diminuiu as crises de agressividade, de agitação psicomotora, de choros e gritos, conseguindo interagir com a família, além de retirar de forma gradativa todos os medicamentos alopáticos que usava, segundo dados informados pela mãe da criança, através do registro de fotos do antes e depois da administração do óleo artesanal de Cannabis, e pela avaliação clínica relatada pela Psiquiatra que o acompanhava. Pode-se concluir que o óleo artesanal de *Cannabis,* obtido pelo cultivo doméstico, apresenta eficácia clínica, baixo custo e segurança, pois melhorou significativamente os sintomas de agressividade, agitação psicomotora e interação social sem apresentar efeito colateral, melhorando a qualidade de vida da criança com TEA grave e de toda sua família.

Palavras-chave: Autismo, *Cannabis sativa*, cultivo doméstico.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by persistent deficits in communication, social interaction, and restricted and repetitive patterns of behavior. Research points to an alarming increase in the number of children with ASD in recent decades. Estimates of the prevalence of autism have increased dramatically, reaching a prevalence of 1 in every 59 in 2018. Some studies have demonstrated that substances derived from Cannabis sativa are improving the quality of life of children with ASD, without causing serious side effects, making It is an effective and safe therapeutic alternative for the treatment of this neurological disorder, however it is still very expensive and inaccessible to many Brazilians. In this context, the domestic cultivation of the Cannabis sativa plant, authorized by law through safe conduct, is a reality found by many families in search of autonomy and low cost to acquire oils rich in phytocannabinoids for the treatment of serious illnesses and, many often intractable with current pharmacological therapy. The objective of this study was to evaluate the clinical efficacy of artisanal Cannabis oil in a 2:1 ratio of cannabidiolic acid (CBDA): Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) in a child with severe ASD. This article is a case report of a 12-year-old child with Autism Spectrum Disorder (ASD) level 3 support, considered severe, according to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). -5). This child used Cannabis oil in a 2:1 CBDA:THCA ratio, produced by hand by his mother with judicial authorization. This mother participated in the Mothers and Women Gardeners (MMJ) project, developed by the Brazilian Society of Cannabis Studies (SBEC) with women who have judicial authorization to cultivate and produce artisanal Cannabis oil to treat their children. The MMJ project was developed by SBEC and provides technical support for the artisanal production of quality Cannabis oil and legal support to obtain judicial authorization for cultivation and production of the oil, providing several mothers with the realization of their dream of having autonomy for production. of a quality oil at a low price for the treatment of your children. Before starting the artisanal CBDA-rich Cannabis oil produced by the mother, the child presented attacks of self- and hetero-aggression, psychomotor agitation, screaming and crying, and had used all available medications, but without effective improvement. After treatment with artisanal Cannabis oil produced by the mother, with the help of the MMJ project developed by SBEC, the child reduced attacks of aggression, psychomotor agitation, crying and screaming, managing to interact with the family, in addition to removing gradually all the allopathic medicines he used. It can be concluded that artisanal Cannabis oil, obtained through home cultivation, presents clinical efficacy, low cost and safety, as it significantly improved symptoms of aggression, psychomotor agitation and social interaction without presenting side effects, improving the child's quality of life with severe ASD and their entire family.

Keywords: Autism, Cannabis sativa, home cultivation.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação social e interação em múltiplos contextos, associados à presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades[1].

Estima-se que cerca de 1,5% da população em geral possa estar afetada, segundo estimativas de 2010[2]. Atualmente, o TEA afeta 01 em cada 35/ 54 indivíduos [3]. As pessoas afetadas por TEA comumente apresentam comorbidades como hiperatividade, automutilação, agressividade, inquietação, ansiedade e distúrbios do sono, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e epilepsia. O diagnóstico é realizado por médico habilitado para tal, sendo geralmente Psiquiatra infantil ou Neuropediatra, conforme a 5ª versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), baseado principalmente na observação de comportamentos clinicamente relevantes, mas cada vez mais busca-se, na individualidade e comorbidades, as bases biológicas para o manejo de cada caso[4].

A etiopatogênese do TEA permanece em grande parte desconhecida. Vários fatores genéticos, perinatais e ambientais parecem estar envolvidos. Alguns pesquisadores têm evidenciado um desequilíbrio no sistema de neurotransmissão endógena, como o serotoninérgico, o gabaérgico e o Sistema Endocanabinoide (SEC), que regulam funções como respostas emocionais e interações sociais tipicamente prejudicadas no TEA [5].

Atualmente não há nenhum tratamento medicamentoso específico disponível no momento e as intervenções são focadas na diminuição dos comportamentos disruptivos, treinamento e ensino de habilidades de autoajuda para uma maior independência, apesar dos esforços de longa data [6], os medicamentos prescritos para sintomas associados ao TEA, apresentam níveis variados de eficácia, segurança e tolerabilidade entre esta população que é bastante heterogênea [7]. Entre os psicofármacos mais utilizados estão a risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, clozapina e o aripiprazol. Dos citados, a risperidona e o aripiprazol são os únicos medicamentos com indicação da Food and Drug Administration (FDA). Tanto a risperidona quanto o aripiprazol são eficazes como antipsicóticos de segunda geração, mas podem provocar efeitos colaterais importantes como aumento de peso, síndrome metabólica, hiperprolactinemia, síndrome extrapiramidal, diminuição do limiar convulsivo e, muito raramente, a síndrome neuroléptica maligna. Estudos mostram que os efeitos colaterais mais comuns da risperidona estão associados a um ganho médio de peso quando comparados ao placebo, sendo observado também aumento do apetite, fadiga, sonolência, tontura[8], apesar da melhora da agressividade. Com o intuito de ajudar pacientes acometidos por esse transtorno, existe um grande interesse na descoberta de novas alternativas terapêuticas para suprir a ineficácia de alguns fármacos convencionais, tentar reduzir a dose do psicotrópico ou mesmo suspendê-lo, assim reduzindo ou eliminando eventos indesejados graves associados a eles.

Nesse contexto, a *Cannabis sativa* e seus fitocanabinoides têm se mostrado uma opção eficaz, tolerável e relativamente segura para muitos sintomas psiquiátricos[9 10 11]. Dentre os diferentes fitocanabinoides, o canabidiol (CBD) e o delta-9 tetrahidrocanabinol (THC), presentes em vários quimiotipos do gênero *Cannabis*, têm sido bastante estudados como uma potencial alternativa terapêutica para o tratamento de sintomas associados ao TEA, pois ativam os receptores canabinoides presentes no sistema nervoso central (SNC), melhorando alguns sintomas associados ao autismo

(Chakrabarti et al., 2015). Pesquisas revelam a importância do CBD em transtornos psiquiátricos[12]. O tratamento com derivados da *Cannabis sativa* para pessoas portadoras de TEA, modulando o Sistema Endocanabinoide (SEC), vem se mostrando uma possibilidade terapêutica segura e eficaz [13].

O SEC desempenha um papel fundamental em muitas doenças, demonstrando que a sua exploração farmacológica para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, neurodegenerativos e neuroinflamatórios, é de fundamental importância (Chakrabarti et al., 2015). Os endocanabinoides, substâncias que fazem parte do SEC, dentre eles a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol, são moduladores chave de respostas socioemocionais, cognição, susceptibilidade a convulsões, nocicepção e plasticidade neuronal e todas essas respostas estão alteradas no autismo (Marco & Laviola, 2012; Trezza et al., 2012). Estudo em modelo bioquímico de ratos autistas mostrou uma alteração do SEC[14]. Um estudo mostrou que crianças com TEA possuem déficit de Anandamida no plasma[15].

Recentemente descobriu-se que há um mecanismo de sinalização pelo qual a Anandamida, principal endocanabinoide, regula a ação da ocitocina, um neuropeptídeo essencial para controlar o comportamento social e o sistema de recompensa social. A sinalização de ocitocina tem sido implicada no transtorno do espectro autista (TEA) e a recompensa social é um aspecto fundamental do funcionamento social que se acredita estar interrompido no TEA. Os autores testaram um composto de aumento de endocanabinoides em dois modelos de camundongos amplamente estudados de TEA e validaram a sua hipótese. Os resultados sugerem que o aumento da atividade de Anandamida no receptor CB_1 melhora o prejuízo social relacionado ao TEA e identificam a FAAH como um novo alvo terapêutico para o tratamento de pacientes com TEA [16 17].

A revisão sistemática de Amaro *et al* (2021)[18] relata que a *Cannabis* e os derivados fitocanabinoides podem ter efeitos promissores no tratamento de sintomas relacionados ao TEA, podendo ser usados como alternativa terapêutica no alívio desses sintomas.

Dados da literatura relatam que o uso de dronabinol, um canabinoide purificado semelhante ao Δ9- THC, em paciente com TEA [19], durante seis meses com dose diária de 3,62 mg apresentou melhora significativa para hiperatividade, irritabilidade, comportamento repetitivo e esteriotipado. Outro estudo aponta na mesma direção e revela que o Δ9-THC purificado pode ser efetivo no tratamento de pacientes com atraso psiquico [20] .

Além disso, o CBD, componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, foi aprovado em junho de 2019 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA como princípio ativo da especialidade farmacêutica chamada Epidiolex^{R} para o tratamento de convulsões da síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut, duas formas raras de epilepsia, em crianças com mais de dois anos de idade [21]. A epilepsia representa uma condição médica comum em pessoas com TEA. As duas condições compartilham alguns mecanismos neuropatológicos, particularmente disfunções GABAérgicas. Castillo *et al*. 2012 [22] sugere que os efeitos anticonvulsivantes do CBD podem estar relacionados a sua capacidade de modular o SEC e agir no sistema gabaérgico.

A *Cannabis* tem se mostrado uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas de convulsões, tiques, depressão, inquietação e ataques de raiva, mostrando-se benéfica para crianças com TEA [23].

Para Ponton et al. [24] o caso acompanhado forneceu evidências de que uma dose menor do que a relatada anteriormente de um fitocanabinoide, na forma de um extrato

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

rico em CBD pode ser capaz de ajudar a melhorar sintomas comportamentais relacionados ao TEA, tais como, habilidades de comunicação social, e ansiedade, dificuldades de sono e controle de peso.

Bilge et al., 2021 [25] acreditam que o CBD seja um agonista dos receptores de serotonina (5-HT_{1A}) no córtex pré-frontal (Figura 1).

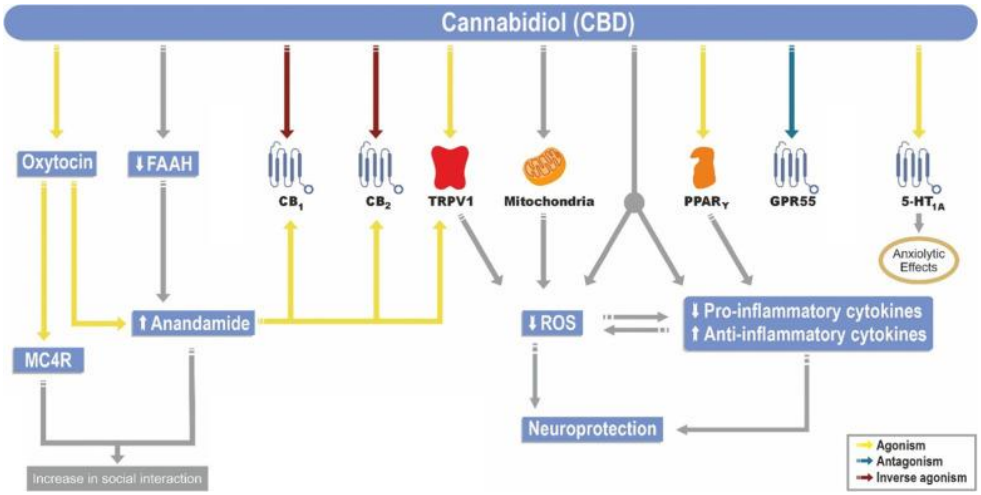

Figura 1: CBD and mechanism of action. CBD, cannabidiol; FAAH, fatty acid amide hydrolase; CB, cannabinoid receptor; TRPV1, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma; GPR, G protein-coupled receptor; GPR55, G protein-coupled receptor 55; 5-HT_{1A}, serotonin 5HT receptor; MC4R, melanocortin 4 receptor; ROS, reactive oxygen species.

Segundo Bar-Lev Schleider *et al*., houve um aumento de três vezes nas últimas três décadas no número de crianças diagnosticadas com transtornos do espectro autista em todo o mundo [26]. Os autores fizeram um estudo para caracterizar a epidemiologia dos pacientes com TEA que recebem tratamento de cannabis medicinal. Foram analisados os dados coletados do programa de tratamento de 188 pacientes com TEA tratados com cannabis medicinal entre 2015 e 2017. O tratamento, segundo os autores, na maioria dos pacientes foi com óleo de *Cannabis* contendo 30% CBD e 1,5% THC. 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%) moderados, 6 (6,4%) leves e 8 (8,6%) não apresentaram alteração em sua condição. Vinte e três pacientes (25,2%) apresentaram pelo menos um efeito colateral; o mais comum foi a inquietação (6,6%).

No ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado realizado por Silva Junior (2020)[27], as crianças que fizeram uso de baixa dose de óleo artesanal de *Cannabis* rico em CBD obtiveram melhora significativa da interação social, da agitação psicomotora e da ansiedade. Em uma revisão sistemática verificou-se que 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. Também foi encontrado que houve uma melhora na cognição, sensibilidade sensorial, atenção, interação social e linguagem, além de terem

apresentados efeitos adversos mais comuns como os distúrbios do sono, inquietação e alteração do apetite, e que não foram graves.[28].

O uso de Cannabis no Brasil

O uso de produtos à base de Cannabis para fins terapêuticos está aprovada no Brasil pela Anvisa para o tratamento de qualquer doença quando prescrito por médico ou dentista e as normativas vigentes são a RDC 660 e 327. Existem mais de 25 produtos em farmácias e mais de 200 autorizados para importação[29].

No Brasil o uso terapêutico da *Cannabis* para fins medicinais no Brasil tem aumentado significativamente nos últimos anos, as cifras são exponenciais segundo várias matérias jornalísticas e sua aprovação foi avaliada em levantamento realizado no Senado[30].

Os preços dos medicamentos à base de Cannabis também são inacessíveis para a maioria da população e variam conforme as empresas e diferentes concentrações, além do elevado custo daqueles que são obtidos através da judicialização.

No que tange ao assunto, o Conselho Federal de Medicina (CFM) regulamentou o uso do CBD no Brasil, através de sua resolução nº 2.113/14[31], para tratamento de crianças e adolescentes portadores de epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. Apesar de ter reeditado uma nova resolução que reforçava a anterior, a mesma foi suspensa, porém manteve a restrição para outras patologias, inclusive o autismo/TEA.

A resolução veda a prescrição da *Cannabis in natura* para uso medicinal, bem como de quaisquer outros derivados e, apesar dessa resolução não ter sido novamente reeditada desde 2014 e seguida por muitos conselhos Estaduais, a Sociedade de Pediatria[32] e a Academia Brasileira de Neurologia [33], a prescrição ainda é um assunto tabu, apesar da regulamentação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa, desde 2015, ter permitido o seu uso de forma compassiva e possuir vasta lista de aprovados sem controle de qualidade[34].

Embora o cultivo de *Cannabis* seja proibido, vários pacientes o fazem em desobediência civil por falta de regulamentação da lei 11343/2006, que prevê o cultivo doméstico para fins medicinais. Está em curso um projeto de lei, o PL 399/15, que está nas mãos do presidente da Câmara e, inclusive, sendo pauta pelo STF a descriminalização do usuário, pois a falta de regulamentação leva a dificuldade de distinção entre traficante e usuário e a prisão de jovens periféricos além de pacientes medicinais[35].

Em junho do ano passado, o STJ julgou 03 pacientes que pleiteavam o salvo conduto e a decisão foi unânime. O ministro Schietti destacou que, “embora a legislação Brasileira possibilite, há mais de 40 anos, que as autoridades competentes autorizem o cultivo de *Cannabis* exclusivamente para fins medicinais ou científicos, a matéria ainda não tem regulamentação específica.” Para o magistrado, a omissão dos órgãos públicos "torna praticamente inviável o tratamento médico prescrito aos pacientes, haja vista o alto custo da importação, a irregularidade no fornecimento do óleo nacional e a impossibilidade de produção artesanal dos medicamentos prescritos.” O ministro Sebastião Reis Júnior acrescentou que essa omissão regulamentar cria uma segregação entre os doentes que podem custear o tratamento, importando os medicamentos à base de canabidiol, e os que não podem. A previsão legal acerca da possibilidade de regulamentação do plantio para fins medicinais, entre outros, permite concluir tratamento legal díspar acerca do tema: enquanto o uso recreativo estabelece relação

de tipicidade com a norma legal incriminadora, o uso medicinal, científico, ou mesmo ritualístico-religioso não desafia persecução penal dentro dos limites regulamentares", declarou. Fonte: https://www.stj.jus.br/sites/portalp/Paginas/Comunicacao/Noticias/14062022-Sexta-Turma-da-salvo-conduto-para-pacientes-cultivarem-Cannabis-com-fim-medicinal.aspx

Assim, abriu-se espaço para que fossem dadas milhares de autorizações judiciais, em segredo de justiça. Por outro lado, há pouca informação sobre as condições de cultivo, rendimentos e perfis químicos das plantas.

O projeto Mulheres e Mães Jardineiras (MMJ) se propôs a ajudar várias mães a obterem o salvo conduto, sem segredo de justiça e, acompanhar as que quisessem até a análise da primeira colheita.

Vale destacar o estudo feito pela equipe da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, realizada por Carvalho *et al* que analisou várias amostras de pacientes que obtiveram o salvo conduto e iniciaram a produção artesanal para o tratamento de suas doenças [36.] O mesmo grupo avaliou incialmente as amostras da Associação Apepi e também pode auxiliar outras entidades no mesmo intuito, validar o óleo produzido dentro das boas práticas de cultivo e extração. Os autores neste estudo avaliaram vários compostos presentes nas amostras de óleos enviadas, pois é de conhecimento científico que a planta possui centenas de compostos, sendo os fitocanabinoides e os terpenos os principais impulsionadores das suas propriedades farmacológicas . O estudo monitorou o cultivo de *Cannabis* de quinze participantes que receberam licenças especiais dos tribunais Brasileiros no Rio de Janeiro e em São Paulo. As condições de cultivo foram monitoradas e cinco fitocanabinoides (ácido tetrahidrocanabinol-THCA, tetrahidrocanabinol-THC, ácido canabidiólico-CBDA, canabidiol-CBD e canabinol-CBN) e dezenove terpenos foram quantificados em flores de *Cannabis*. O ciclo total de crescimento de trinta e cinco plantas de *Cannabis* variou de 10 a 24 semanas. A produção de flores secas variou de 22 a 90 g por planta. A maioria das amostras de *Cannabis* eram variedades ricas em CBD (níveis de CBD de 1,6% a 16,7% e níveis de THC de 0,0% a 2,6%, n = 22) usadas para tratar pacientes epilépticos. As variedades ricas em THC continham níveis de CBD variando de 0,03% a 0,8% e níveis de THC de 0,7% a 20,1%, n = 11. Menos amostras continham proporções de THC:CBD de aproximadamente 1:1 (níveis de CBD de 3,3– 3,8% e níveis de THC de 2,2–3,7%, n = 2). Os terpenos mais abundantes nas flores de *Cannabis* foram beta-cariofileno, alfa-humuleno, guaiol e alfa-bisabolol. As variedades ricas em CBD apresentaram níveis significativamente mais elevados de beta-cariofileno e alfa-humuleno em comparação com as variedades ricas em THC. Todas as amostras estavam livres de agrotóxicos.

Outro estudo de análise fitoquímica dos óleos de pacientes com salvo conduto está em andamento e sendo conduzido por Cardoso (2022).

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

2. OBJETIVO

Avaliar a eficácia clínica do óleo artesanal de *Cannabis*, obtido pelo cultivo doméstico autorizado por Lei, em uma criança com Transtorno do Espectro Autista grave, através de registro fotográfico do antes e depois do uso do óleo, e pela avaliação clínica da Psiquiatra que o acompanhava.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo clínico trata-se de um relato de caso, de caráter descritivo, de uma criança de 12 anos, RAB, que utilizou o óleo artesanal de *Cannabis* produzido por sua mãe, FAL, que conseguiu em 2021 autorização judicial, através do salvo-conduto (anexo 1), para cultivar e produzir o óleo. FAL participou do projeto Mães e Mulheres Jardineiras (MMJ)[39], desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Estudos da *Cannabis* (SBEC), e obteve todo suporte jurídico com Advogados do Setor jurídico da SBEC para obtenção do salvo-conduto e poder iniciar o cultivo da planta *Cannabis* (Figura 2) para o tratamento do seu filho (RAB), além de todo suporte técnico, através de cursos, sobre cultivo e extração do óleo com Engenheiro Agrônomo e Farmacêuticos da SBEC.

Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba e foi aprovado sob nº do CAAE: 74600923.0.0000.5188.



Figura 2: Cultivo doméstico do quimiotipo de *Cannabis* Medical Mass

O óleo artesanal de *Cannabis* produzido por FAL foi analisado pela Unicamp-SP, através de um projeto de pesquisa de análise fitoquímica de óleos de *Cannabis* de pacientes com salvo-conduto, obtendo os seguintes resultados (Tabela 1):

ISSN 2965-0771 Revista Brasileira de CANNABIS SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

Tabela 1: Análise fitoquímica do óleo artesanal de *Cannabis,* produzido pelo cultivo doméstico da mãe do paciente RAB de 12 anos de idade que possui salvo-conduto para produção do óleo.

Fitocannabinoides	Concentração (mg/mL)
Canabidivarina (CBDV)	< 0,8
Canabidiol (CBD)	< 0,8
Ácido canabidiólico (CBD-A)	2,1*
Canabigerol (CBG)	< 0,8
Canabinol (CBN)	< 0,8
Ácido canabigerólico (CBG-A)	< 0,8
Delta9- tetrahidrocanbinol (THC)	< 0,8
Delta8- tetrahidrocanbinol (THC)	< 0,8
Canabicromeno (CBC)	< 0,8
Ácido tetrahidrocanabinólico (THC-A)	1,4*

*Fitocanabinoides com maiores concentrações no óleo artesanal de *Cannabis* do quimiotipo Medical Mass.

4. EXPOSIÇÃO DO CASO

RAB, nascido em 10/02/2011, no Japão, de parto cesáreo, com relato de complicações. Em 2011, após o parto, RAB e sua família sofreram com a tragédia ambiental "Tsunami", que atingiu o litoral japonês e provocou o acidente nuclear de Fukushima. RAB foi afetado e os primeiros sintomas foram percebidos de forma mais intensa próximo aos 02 (anos) anos idade, já residindo no Brasil, quando iniciou com um quadro de regressão no seu desenvolvimento neuropsicomotor, com interrupção total na comunicação. Aos 02 (dois) anos e 08 (oito) meses de vida, os sintomas de agitação, dificuldades de atenção e concentração, insônia, irritabilidade, ansiedade generalizada com significativos episódios de heteroagressividade e autoagressividade e crises epiléticas graves intensificaram-se. Nesse período, RAB recebeu o diagnóstico definitivo de Autismo Infantil Severo (CID10-F84) com nível 3 de suporte, segundo a 5ª versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), e Epilepsia (CID10-G40).

RAB era acompanhado por uma equipe multidisciplinar com Psiquiatra, Neuropediatra, Neuropsicopedagogo, realizava diversas terapias e utilizava vários medicamentos de uso controlado, como por exemplo: VALPROATO DE SÓDIO, ARIPIPRAZOL, FLUOXETINA, TOPIRAMATO, LAMOTRIGINA, PERICIAZINA e CLORIDRATO DE TRAZODONA, em busca do controle das crises de agressividade (autoagressividade e heteroagressividade), epiléticas, melhora da concentração para realização das atividades cotidianas e escolares. Além dos diversos efeitos colaterais apresentados com esse tratamento farmacológico, as fortes crises persistiram e os sintomas foram se agravando, sem estabilidade ou melhora do quadro clínico de RAB. Durante as crises de autoagressividade, RAB machucava-se gravemente, pois não possui sensibilidade à dor, o que causava bastante sofrimento a ele e a sua família.

ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

Diante disso, FAL, mãe de RAB, buscou alternativas para melhorar a qualidade de vida do seu filho, deparando-se com o relato de uma mãe, apresentado em uma reportagem de TV, que começou a cultivar *Cannabis* e produzir o óleo para tratar sua filha, que apresentava sintomas semelhantes aos de RAB e obteve melhora significativa. Essa família foi a 1º família brasileira a receber autorização judicial para cultivar e extrair o óleo da *Cannabis* para fins medicinais[37].

FAL, diante da extrema necessidade do seu filho, buscou aprender as técnicas de cultivo da *Cannabis* e extração dos componentes necessários para produção caseira do óleo, através de cursos promovidos pela Unifesp, Cebrid, pela associação Cultive de São Paulo e o curso promovido pela Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC). Após realização dessa capacitação, FAL obteve o apoio do projeto Mulheres e Mães Jardineiras (MMJ) para realizar seu sonho de produzir em casa o remédio para seu filho. O projeto MMJ foi desenvolvido em 2019 pela Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis Sativa (SBEC), a primeira associação científica multidisciplinar do Brasil, sem fins lucrativos, que tem por objetivo fomentar o ensino, pesquisa e a missão de promover atividades com relevância pública e social, ajudando mães, com situações idênticas a de FAL, a obterem autorização judicial para cultivo, de forma gratuita, através do setor jurídico da SBEC formado por Advogados experientes, e a realizar a extração do óleo de Cannabis para tratarem seus filhos, através do curso de cultivo e extração realizado pelo projeto MMJ da SBEC.

Com o apoio do projeto MMJ da SBEC, FAL conseguiu seu salvo-conduto e começou a cultivar e produzir o óleo de Cannabis, dando início ao tratamento do seu filho.

4. RESULTADO:

Antes de iniciar o tratamento com óleo de *Cannabis*, a criança apresentava agitação, irritabilidade, ansiedade com crises intensas agressividade (autoagressividade e heteroagressividade) (Figura 3) e não tinha convívio social, fazendo com que toda a família apresentasse uma perda na qualidade de vida.



Figura 3: Crise de autogressividade de RAB antes de usar o óleo de *Cananbis.*

Após as duas primeiras semanas de tratamento com o óleo de *Cannabis,* produzido pela mãe de forma artesanal na sua casa, RAB apresentou melhora expressiva (Figura 4), com desaparecimento dos sintomas de agressividade (autogressividade e heteroagressividade), ansiedade, agitação e insônia, permitindo seu retorno às atividades

escolares e ao convívio social e familiar, entretanto ainda apresenta atraso na linguagem, segundo dados informados pela mãe da criança, através do registro de fotos do antes e depois da administração do óleo artesanal de Cannabis, e pela avaliação clínica realizada pela Psiquiatra que o acompanhava. Diante dessa melhora significativa, conforme pode ser observado em registro de fotos fornecidos pela mãe da criança e pela Psiquiatra que o acompanhava, foi possível retirar gradativamente todos os medicamentos que tomava, seguindo as orientações da Psiquiatra que o acompanhava. Atualmente, RAB utiliza apenas 05 gotas 3 vezes ao dia do óleo artesanal de *Cannabis* na proporção de 2:1 CBDA:THAC, produzido por sua mãe, sem apresentar efeitos colaterais.



Figura 4: RAB, participando do São João da sua escola em Junho de 2023, após tratamento com óleo de *Cananbis sativa* produzido por sua mãe.

5. DISCUSSÃO

São incontestáveis os progressos do menor RAB com o uso do óleo artesanal de *Cannabis*, feito de forma simples, barata e eficaz, contendo todos os fitocanabinoides e demais metabólitos secundários da planta, proporcionando melhora significativa dos sintomas graves relacionados ao TEA, que ele apresentava.

Dados da literatura demonstram que o óleo de *Cannabis*, contendo diferentes fitocanabinoides, promove melhora significativa de sintomas associados ao TEA[38,39] e que a ação associada dos fitocanbinoides, através do efeito comitiva, parece ser mais eficiente em diminuir esses sintomas quando comparados ao uso de fitocanabinoides isolados[40], porém a segurança a longo prazo ainda é desconhecida[41].

Muitos estudos publicados para o tratamento do TEA envolvem canabinoides sintéticos[19,20] ou inibidores de enzimas sintéticas[42], proporcionando um aumento dos níveis de Anandamida, principal endocanbinoide encontrado em nosso corpo, que se encontra em baixa concentração no plasma de crianças com TEA. Os principais fitocanabinoides presentes no óleo de *Cannabis sativa* usado nesse estudo foram o ácido

canabidiólico (CBDA) e do ácido tetrahidrocanabinólico (THCA) na proporção de 2:1 CBDA:THCA, ambos podem ser descarboxilados e formar o CBD e THC, respectivamente. O CBD também aumenta os níveis de Anandamida ao inibir sua receptação e sua degradação pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), desse modo o aumento dos níveis de Anandamida pode aliviar sintomas associados ao TEA, dentre eles: agitação, agressividade, ansiedade e interação social[42]. Apenas alguns estudos oferecem evidências para o uso de fitocanabinoides em TEA, como o estudo de Bar-Lev Schleider *et al.*, que forneceu informações valiosas sobre segurança e eficácia dessas substâncias[28]. Outro estudo realizado em Israel revela que 70,6% dos pacientes tiveram sucesso no tratamento com 06 meses de acompanhamento, apesar da dificuldade de muitos em fazer seguimento médico[43].

Na prática clínica com crianças com TEA, existe evidência que na titulação da dose com óleos integrais de *Cannabis*, doses menores são capazes de ajudar especialmente sintomas comportamentais como habilidades de comunicação social, ansiedade, dificuldades de sono e controle de peso, especialmente, segundo observado por Ponton *et al*.[31] e por Silva-Júnior *et. al* em 2020.

Outros achados importantes foram observados em testes realizados com ratos geneticamente modificados que enfatizam a importância do componente tetrahidrocanabinol (THC) para aliviar déficits em comportamentos repetitivos e sociais no TEA[44].

Atualmente, dados clínicos sugerem um potencial benefício terapêutico no tratamento de pessoas com TEA. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para identificar melhor os pacientes que podem se beneficiar dos derivados da *Cannabis* [45].

Aos poucos observamos o uso dos fitocanabinoides como primeira opção no tratamento de algumas doenças e com efeitos adversos mínimos. É muito importante acompanhar o paciente e a titulação da dose, para que a modulação do Sistema Endocanbinoide seja feita adequadamente[46].

O CBD e o THC, dependendo da dose, auxiliam também na mudança de comportamento alimentar. Este tema é outro eixo importante, principalmente em pacientes com TEA. Estudos de Adans et cols.[47] revelam que existe bastante controvérsia sobre a dieta especializada para cada tipo de doença.

Acredita-se amplamente que, modulando a força sináptica, os endocanabinoides podem regular uma ampla gama de funções neurais, incluindo cognição, controle motor, comportamentos alimentares e dor, reforçando a hipótese que a disfunção dessas substâncias pode está implicada em condições neuropsiquiátricas como depressão e ansiedade, entre outros[48].

Vários estudos apontam a importância da dieta na regulação do SEC[49], como por exemplo, a dieta mediterrânea como colaboradora na modulação do SEC, especialmente no que tange a oferta de OEA e PEA[50], diminuindo a resistência à insulina e a inflamação sistêmica na obesidade, pelo aumento da oferta destas substâncias e controle da cascata mediada pelo aumento de endorfinas.

Apesar de existirem inúmeras evidências científicas sobre a melhora significativa dos sintomas graves associados ao TEA com o óleo de *Cannabis*, o Conselho Federal de Medicina, através da RDC nº 2.113/2014, e a Anvisa, através da RDC 327/2019[51] e RDC 335/2020[52], veda ao médico prescrever óleos artesanais e a planta *in natura* para o tratamento de diferentes doenças.

É importante ressaltar que óleos extraídos da planta *Cannabis sativa* podem ser obtidos de forma acessível e segura, pelas associações de pacientes e no âmbito doméstico se apoiados por políticas públicas inclusivas de saúde, como a Farmácia

Viva (Programa do Sistema Único de Saúde, que fornece sementes de plantas medicinais e orienta o cultivo).

Os derivados de *Cannabis sativa*, como os óleos ricos em CBD e THC, tem diversas potencialidades clínicas e os estudos científicos mostram novas perspectivas de tratamento, assim como, a melhor compreensão sobre interação medicamentosa, dose a ser administrada, diferentes quimiotipos da planta que ainda não puderam ser amplamente estudadas e analisadas, mas que claramente podem apresentar uma importância terapêutica e podem ser muito importantes para a o tratamento de diferentes doenças.

A produção artesanal do óleo de *Cannabis*, realizada através do cultivo doméstico, além de ser barata, eficaz e segura, pode ajudar no tratamento de muitas crianças que moram na periferia e não tem poder aquisitivo para adquirir o óleo de *Cannabis* vendido nas Farmácias, importado ou até mesmo, de uma associação.

A contribuição do projeto MMJ foi fundamental para ajudar essa família a obter o salvo-conduto e iniciar o cultivo e a extração do óleo de *Cannabis*, obtendo um sucesso evidente no tratamento dessa criança com TEA grave, desempenhando um papel central no tratamento do TEA com ou sem Epilepsia, como visto nesse relato de caso, no qual a automutilação é tida como preditiva de casos graves[53]e ainda que seja apenas de um relato de caso do sucesso de uma família, aponta para um caminho que deveria ser buscado e normatizado dentro do suporte de plantas medicinais do Ministério da Saúde no Programa Nacional de Plantas Medicinais [54].

6. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a criança apresentou melhoras expressivas no seu quadro clínico, com comportamento mais calmo e estabilizado, redução drástica dos episódios de agitação, o que lhe permitiu participar da rotina escolar, conseguindo acompanhar o ritmo estudantil com disposição para atividades cotidianas que anteriormente não fazia, com melhoras significativas da autoagressividade, reduzindo expressivamente seus machucados, além dos avanços no convívio familiar e social, com desaparecimento das crises de ausência e, finalmente, com a possibilidade do desmame progressivo e total das medicações utilizadas, e, consequentemente, livrando a criança dos efeitos colaterais causados pelas medicações alopáticas. Entretanto, é importante ressaltar que esse estudo trata-se de um relato de caso, sendo necessários estudos com maiores níveis de evidência científica, como o ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

Além disso, é de fundamental importância ressaltar, que toda essa melhora na qualidade de vida da criança e de sua família foi possível a partir do cultivo doméstico e produção artesanal do óleo de *Cannabis*. Entretanto, estudos com mais alto nível de evidência serão necessários, especialmente com os produtos de associações e de pacientes que tem salvo-conduto, em crianças com TEA.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a pesquisadora Marília Santoro Cardoso, sob orientação do Professor Dr. José Luiz da Costa da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), São Paulo, Brasil pela realização da análise fitoquímica do óleo artesanal de Cannabis desse estudo, aos Engenheiros Agrônomos Dr. Robert e Dra. Janice, membro da Sociedade Brasileira de Estudos da *Cannabis*, pelas orientações de cultivo e extração

prestadas à mãe, através do Projeto Mães e Mulheres Jardineiras (MMJ) da Sociedade Brasileira de Estudos da *Cannabis*, além de vários voluntários dessa Instituição.

REFERÊNCIAS

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

[2] Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015 Feb;45(3):601-13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108395/ .

[3] Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: a literature review. Res Autism Spectr Disord. 2013;7:1595-616.

[4] Constantino JN, Charman T. Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. Lancet Neurol. 2016 Mar;15(3):279-91. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497771/ .

[5] Fusar-Poli L, Vito C, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, Covadonga M, Aguglia E. Canabinóides para pessoas com TEA: uma revisão sistemática de estudos publicados e em andamento. Brain Sci. 2020; 9:572-576. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7563787/ .

[6] Bax M. Autism. *Dev Med Child Neurol.* 1994;**36**:659–660. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8050620/

[7] Maenner MJ, Shaw K, Baio J, Washington A, Patrick M. Prevalência de transtorno do espectro autista entre crianças de 8 anos. Autismo Dev Disabil Monit Netw. 2020; 69:1-53. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8675523/ .

[8] McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347(5):314-21. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151468/

[9] Carlini EA. Pesquisas com a maconha no Brasil. Psiquiatria Braz J. 2010 Maio;32 Suppl 1:S3-4. Português. 20512264. https://www.scielo.br/j/rbp/a/MZk4p8hdPQz6xSKG3CfzLZR/?lang=en .

[10] Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. Braz J Med Biol Res. 2006 Apr;39(4):421-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16612464/ .

[11] Crippa J.A, Guimarães F.S, Campos A.C, Zuardi A.W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. Front Immunol. 2018 Sep 21;9:2009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6161644/ .

12 Amedeo Minichino, Morwenna Senior, Natascia Brondino, Sam H Zhang, Beata R Godwlewska, Philip W.J Burnet, Andrea Cipriani, Belinda R. Lennox. Measuring Disturbance of the Endocannabinoid System in Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019 Sep; 76(9): 914–923. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6552109/#

[13] Zamberletti, Erica et al. "The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models." *International journal of molecular sciences* vol. 18,9 1916. 7 Sep. 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618565/ .

[14] Kerr DM, Downey L, Conboy M, Finn DP, Roche M. Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism. Behav Brain Res. 2013 Jul 15;249:124-32. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643692/ .

[15] Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. Mol Autism. 2018;9:18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848550/ .

[16] Wei D, Dinh D, Lee D, Li D, Anguren A, Moreno-Sanz G, Gall CM, Piomelli D. Enhancement of Anandamide-Mediated Endocannabinoid Signaling Corrects Autism-Related Social Impairment. Cannabis Cannabinoid Res. 2016 Feb 1;1(1):81-89. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549436/pdf/can.2015.0008.pdf .

[17] Adams JB, Coleman DM, Coope DL, Bock K. Rating of the safety and effectiveness of marijuana, thc/cbd, and cbd for autism spectrum disorders: results of two national surveys. Autism Open Access. 2019;9:1-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442266/ .

[18] Silva EAD Junior, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM, Almeida IBCM, Costa FBD, Pontes KM, Nunes ELG, Rosa MDD, Albuquerque KLGD. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2021 May 21. https://www.scielo.br/j/trends/a/LBmJK6d8bqr5jVK6fp3CHXt/?lang=en .

[19] Kurz R, Blaas K. Uso de dronabinol (delta-9-THC) no autismo: um futuro estudo de caso único com uma criança autista infantil precoce. *Canabinóides.* 2010; **5**:4-6. https://irka.org.rs/wp-content/uploads/2014/09/Use-of-dronabinol-delta-9-THC-in-autism.pdf .

[20] Kruger T, Christophersen E. Estudo de rótulo aberto do uso de dronabinol (Marinol) no manejo de comportamento auto-prejudicial resistente ao tratamento em 10 pacientes adolescentes retardados. *Revista de Pediatria Desenvolvimental & Comportamental.* 2006; **27**:433. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507278/ .

[21] Chen J.W., Borgelt L.M., Blackmer A.B. Cannabidiol: A new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut syndromes. Ann. Pharmacother. 2019;53:603–611 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616356/.

[22] Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimotodani Y. Sinalização endocanabinóide e função sináptica. Neurônio. 2012; 76:70-81. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28880200/ .

[23] 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 Mar;49(3):1284-1288. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382443/ .

[24] Ponton JA, Smyth K, Soumbasis E, Llanos SA, Lewis M, Meerholz WA, Tanguay RL. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. J Med Case Rep. 2020 Sep 22;14(1):162.

[25] Bilge, S., & Ekici, B. (2021). CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. Journal of cannabis research, 3(1), 53. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8675523/#CR11 .

[26] 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. Published 2019 Jan 17. doi:10.1038/s41598-018-37570-y. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336869/ - CR1.

[27] Silva Júnior, EA. Avaliação da eficácia e segurança do extrato de Cannabis rico em canabidiol em crianças com o transtorno do espectro autista: "ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado". 2020. 149f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

[28] https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/20808/1/EstacioAmaroDaSilvaJunior_Tese.pdf

[29] Nota técnica 35/2023. Anivsa Disponível em : https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/copy2_of_NT35.pdf

[30] Pesquisa Senado 2019 Disponivel em: https://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/603468

[31] Conselho Federal de Medicina (CFM), Resolução no 2.113/14, Diário Oficial; 15/12/2014: seção I, p. 183. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/canabidiol/. Acesso em: mar 26, 2022.

[32] Associação Médica Brasileira. Nota oficial da Academia Brasileira de Neurologia sobre o uso do canabidiol em Epilepsia. Disponível em: https://amb.org.br/noticias/nota-oficial-da-academia-brasileira-de-neurologia-sobre-o-uso- canabidiol-em-epilepsia/ .

[33] Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Pediatria. Nota de esclarecimento: uso de canabidiol na população pediátrica, Rio de Janeiro, 1º Dezembro de 2017. www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/cfm-canabidiol.pdf

[34] Nota técnica 35/23. Disponível em https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/importacao-de-cannabis-in-natura-e-partes-da-planta-nao-sera-permitida

[35] PL 399/15. https://www.camara.leg.br/noticias/769630-comissao-aprova-proposta-para-legalizar-no-brasil-o-cultivo-de-cannabis-sativa-para-fins-medicinais/

[36] Carvalho, V. M., de Almeida, F. G., de Macêdo Vieira, A. C., Rocha, E. D., Cabral, L. M., & Strongin, R. M. (2022). Chemical profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes in southeastern Brazil. *Forensic science international*, *335*, 111309. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111309

[37] Família brasileira colhe maconha medicinal com autorização da justiça. Exibido em 30 de abril de 2017. Disponivel em https: //globoplay.globo.com/v/5837036

[38] 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 Feb 3;12(1):6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7860205/ .

[39] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7860205/figure/Fig3/?report=objectonly

[40]. Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid - terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

[41] Holdman, R., Vigil, D., Robinson, K., Shah, P., & Contreras, A. E. (2021). Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Autism Spectrum Disorder Compared with Commonly Used Medications. *Cannabis and cannabinoid research*, 10.1089/can.2020.0154. Advance online publication. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432543/. .

[42] Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA, Libove RA, Phillips JM, Chien AS, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. Mol Autism. 2018;9(1):1–6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848550/ .

[43] Bar-Lev Schleider, L, Mechoulam R, Sikorin I, Naftali T, Novack V. Adherence, Safety, and Effectiveness of Medical Cannabis and Epidemiological Characteristics of the Patient Population: A Prospective Study. Frontiers in Medicine, v9, 2022. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2022.827849 .

[44] Mostafavi M, Gaitanis J. Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. Semin Pediatr Neurol. 2020. Oct;35:100833. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8514476/

[45] Mostafavi M, Gaitanis J. Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. Semin Pediatr Neurol. 2020 Oct;35:100833. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892960/ .

[46] Di Marzo, Vincenzo, and Fabiana Piscitelli. "The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids." Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics vol. 12,4 (2015): 692-8.

[47] Adams JB, Audhya T, Geis E, Gehn E, Fimbres V, Pollard EL, Mitchell J, Ingram J, Hellmers R, Laake D, Matthews JS, Li K, Naviaux JC, Naviaux RK, Adams RL, Coleman DM, Quig DW. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. Nutrients. 2018 Mar 17;10(3):369. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872787/ .

[48] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013;64:21-47. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22804774/ .

[49] Watkins BA. Diet, endocannabinoids, and health. Nutr Res. 2019 Oct;70:32-39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31280882/

[50] Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, Vitale M, Gallo MA, Meslier V, Pons N, Ercolini D, Vitaglione P. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation. Eur J Nutr. 2021 Oct;60(7):3703-3716. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437855/

[51] ANVISA. Resolução – RDC n 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Disponível: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072 .

[52] ANVISA. Resolução – RDC n 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Disponível:https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072 .

[53] Steenfeldt-Kristensen C, Jones CA, Richards C. The Prevalence of Self-injurious Behaviour in Autism: A Meta-analytic Study. J Autism Dev Disord. 2020 Nov;50(11):3857-3873. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557528/

[54] Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - Biblioteca Virtual em Saúde https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf