

## INDICAÇÕES PARA O USO DA *CANNABIS* EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO E/OU EPILEPSIA: UMA REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS

### DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE NEUROLOGIA (GESTÃO 2022-2024)

**PRESIDENTE:** Magda Lahorgue Nunes

**SECRETÁRIO:** Márcio Moacyr de Vasconcelos

**CONSELHO CIENTÍFICO:** André Luis Santos do Carmo, Camila dos Santos El Halal,  
Eduardo Jorge Custódio da Silva, Jaime Lin (relator),  
Paulo Emídio Lobão Cunha, Sergio Antoniuk, Valéria Loureiro Rocha

### DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DO DESENVOLVIMENTO E COMPORTAMENTO (GESTÃO 2022-2024)

**PRESIDENTE:** Liubiana Arantes de Araújo

**SECRETÁRIO:** Livio Francisco da Silva Chaves

**CONSELHO CIENTÍFICO:** Ana Márcia Guimarães Alves, Álvaro Jorge Madeiro Leite,  
Margareth H. Melo Coelho, Mariana Facchini Granato,  
Maura Calixto Cecherelli de Rodrigues, Renato Mikio Moriya,  
Renato Santos Coelho

## INTRODUÇÃO

“Cannabis medicinal” é um termo amplo que pode ser aplicado para qualquer tipo de medicamento à base de *cannabis*. A *cannabis*

medicinal está cada vez mais sendo estudada e pesquisada, motivada pela busca de novos medicamentos que possam ser usados para aliviar os sintomas que não respondem a terapêuticas tradicionais e que causam muito sofrimento para crianças, adolescentes e a suas famílias,

como no caso das epilepsias refratárias e nos transtornos do neurodesenvolvimento, principalmente em casos de transtorno do espectro autista (TEA). Entretanto, o uso da *cannabis* só deve ser considerado quando outros tratamentos não consigam o controle dos sintomas.<sup>1</sup>

Vários estudos envolvendo o uso de canabinoides em diversas doenças vêm sendo realizados; e apesar do grande interesse em seu uso há ainda poucos estudos com método científico robusto que comprove sua eficácia e segurança. Há uma necessidade premente de mais pesquisas sobre seu uso com segurança e é necessário enfatizar que as evidências de potenciais benefícios, até o momento, ainda são limitadas a algumas patologias.<sup>2</sup>

Nesta revisão temos como objetivo sintetizar o atual “estado da arte” em relação às indicações de inclusão de medicamentos à base de *cannabis* no tratamento de doenças neurológicas. Aquelas que representam interesse ao pediatra estão sintetizadas abaixo.

## EPILEPSIA

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e acomete cerca de 50 milhões de pessoas, mundialmente. Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia apresentam quadros refratários, que se caracterizam pela persistência de crises epiléticas apesar do uso, em posologia adequada, de duas ou mais medicações de primeira linha (de maneira concomitante ou não).<sup>3,4</sup>

Até muito recentemente, as descrições do benefício do uso de canabinoides no tratamento de pacientes epiléticos eram casos esparsos ou provenientes de estudos pequenos, de curta duração, e envolvendo grupos heterogêneos de pacientes.<sup>5</sup> Desta forma, não havia evidências robustas o bastante para a recomendação formal de sua prescrição.<sup>6,7</sup>

Em 2018, após vários ensaios clínicos bem delineados, o uso de canabidiol (CBD) foi considerado efetivo e liberado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) norte-americano para as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut, duas síndromes epiléticas graves e frequentemente refratárias aos antiepiléticos convencionais.<sup>8,9</sup>

O mecanismo pelo qual o CBD tem efeito como fármaco anticrise ainda não está totalmente esclarecido, entretanto sabe-se que possui ampla e variável farmacocinética associada a um efeito proeminente de primeira passagem e baixa biodisponibilidade oral que aumenta quatro vezes quando o CBD é tomado com uma refeição com alto teor de gordura/calorias.<sup>10</sup>

Os primeiros estudos clínicos randomizados com o uso de CBD puro em crianças e adolescentes com epilepsia foram publicados entre 2017 e 2018 e demonstraram eficácia na redução de crises epiléticas (em torno de 50%) em pacientes com síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut, duas encefalopatias epiléticas caracterizadas pela refratariedade das crises e déficit cognitivo associado. Em 2019 foi publicado outro estudo que mostrou também a eficácia em pacientes com complexo da esclerose tuberosa.<sup>10-13</sup>

A **síndrome de Dravet** foi descrita na França por Charlotte Dravet e colaboradores em 1978. É uma epilepsia que acomete lactentes previamente normais e sem complicações perinatais. O quadro inicia entre 5 e 9 meses de vida com crises clônicas associadas a hipertermia. No início, muitos destes pacientes recebem o diagnóstico de convulsão febril. Após algum tempo, podem ocorrer crises afebris ou com discreta elevação da temperatura. Entre 1 e 4 anos de vida se iniciam as crises do tipo mioclônicas, que são muito frequentes. Em associação à piora das crises ocorre atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Outros tipos de crise (parciais, atônicas ou automatismos) também podem ocorrer. A manobra de fotoestimulação durante o EEG desencadeia crises. A investigação etiológica evidencia associação a mutações nos canais de sódio (gene *SCNA*). As crises são refratárias aos fármacos antiepiléticos e

a evolução clínica é desfavorável com atraso cognitivo.<sup>10,12,13</sup>

A **síndrome de Lennox–Gastaut**, identificada por Lennox e Davis (1950) e Gastaut (1966), geralmente ocorre em crianças a partir de 2 anos de idade e cerca de 60% dos pacientes têm comprometimento neurológico prévio. É caracterizada por múltiplos tipos de crises convulsivas, incluindo mioclonias maciças com queda súbita ao solo. O prognóstico é reservado, as crises são refratárias, ocorrem distúrbios neuropsiquiátricos e alterações cognitivas.<sup>10,11,13</sup>

O **complexo da Esclerose Tuberosa** é classificado como uma doença neurocutânea causada por disfunção genética de herança dominante em que tumores (geralmente hamartomas) afetam múltiplos órgãos, incluindo o sistema nervoso central. A doença é caracterizada por crises epiléticas, muitas vezes de início precoce, atraso ou regressão no neurodesenvolvimento e disfunções cognitivas, além de lesões de pele.

**Outras síndromes epiléticas** - O CBD também está sendo estudado em outras síndromes epiléticas como a por deficiência de CDKL5, nas síndromes de Aicardi e de Doose, além da Dup15q (duplicação do cromossoma 15) (ver detalhes em *ClinicalTrials.gov*.) A média de redução de crises nestes estudos abertos é de 50%.

É importante ressaltar que em todas estas indicações o CBD é utilizado como fármaco adjunto dentro do esquema de politerapia que estas situações requerem.

É preciso lembrar que o CBD pode afetar o funcionamento de outros medicamentos, e como geralmente os pacientes com epilepsia refratária recebem politerapia, esta possibilidade deve ser levada em consideração. Evidências *in vitro* e *in vivo* sugerem a ocorrência de interações entre o CBD e os fármacos anticrises convencionais. Em um estudo, o uso concomitante de CBD resultou em aumento dos níveis séricos de clobazam, topiramato, rufinamida, zonisamida e eslicarbazepina, com aumento dos sintomas de sonolência nos usuários de clobazam. Entre usuários de valproato, o consumo concomitante de CBD cursou com aumento dos níveis das enzimas transaminase glutâmico oxalacética (TGO), e transaminase glutâmico pirúvica (TGP).<sup>13</sup>

Concluindo, no momento podemos dizer que os estudos de metanálise sugerem evidências claras do benefício de CBD em pacientes com as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut.<sup>14,15</sup> Mais recentemente o complexo da esclerose tuberosa também entrou nas indicações. Estudos desenvolvidos com método adequado utilizaram formulações industriais contendo CBD puro, aprovadas pelos órgãos fiscalizadores do respectivo país.<sup>13,16</sup> Os produtos à base de CBD parecem ter efeito favorável em um largo espectro de crises epiléticas com manifestações motoras (clônica, mioclônica, mioclônica-astática, tônico-clônica generalizada).<sup>13</sup>

## EFEITOS COLATERAIS NOS PACIENTES COM EPILEPSIA

Os efeitos adversos mais comuns que diferenciaram o CBD do placebo em estudos realizados com pacientes com epilepsia foram: sonolência/sedação, diminuição do apetite, aumento de transaminases e diarreia, alterações comportamentais, erupções cutâneas, fadiga e distúrbios do sono.<sup>10</sup>

## TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O TEA refere-se a um transtorno do neurodesenvolvimento que se caracteriza pela presença de dificuldades na comunicação e interação social e pela presença de um padrão restrito e repetitivo de comportamentos, interesses e atividades. Por definição, estes sintomas são observados em fases precoces do desenvolvimento, afetando o funcionamento diário. O termo “espectro” é utilizado, tendo-se em vista a heterogeneidade existente na apresentação clínica, a gravidade dos sintomas e o nível de funciona-

mento e habilidades encontradas entre as pessoas com autismo.<sup>17</sup>

Enquanto não se define o que seja o TEA, observou-se, nos últimos anos, um aumento drástico nas taxas de prevalência do autismo. Segundo o último levantamento do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América, encontrou-se prevalência de 1 caso para cada 44 crianças, tornando o autismo uma das condições mais comuns a afetar o neurodesenvolvimento na faixa etária pediátrica.<sup>18</sup>

Além dos sintomas centrais, o TEA frequentemente é acompanhado por comorbidades psiquiátricas. Evidências sugerem a ocorrência de 70% para, pelo menos, uma e de 50% para múltiplas doenças neurológicas ou de saúde mental, sendo as mais comuns: deficiência intelectual, epilepsia, ansiedade, transtornos do humor, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e esquizofrenia.<sup>19</sup>

Embora apresente prevalência elevada, alta taxa de morbidade e significativo impacto econômico e social, ainda não existem tratamentos eficazes direcionados aos seus sintomas centrais. Até o momento, o tratamento dos casos consiste em intervenções comportamentais, educacionais e associação de psicofármacos, visando a melhora de sintomas, como agressividade e irritabilidade, e às diversas comorbidades do TEA.<sup>20</sup>

Atualmente, o tratamento considerado padrão-ouro para o TEA é a intervenção precoce (um conjunto de modalidades terapêuticas comportamentais e psicoeducacionais que visam melhorar o desenvolvimento social e de comunicação, protegendo o funcionamento intelectual e melhorando a qualidade de vida), que deve ser iniciada tão logo haja suspeita ou imediatamente após o diagnóstico.<sup>21</sup>

Muitas vezes, a pessoa com TEA demanda, ainda, tratamento psicofarmacológico para os sintomas relacionados ao quadro como: agitação, impulsividade, irritabilidade, auto ou heteroagressividade e destrutividade<sup>22</sup>. Até o momento, o FDA norteamericano indica apenas a risperidona e o aripiprazol (ambos antipsicóticos

atípicos) para o tratamento dos sintomas associados ao autismo em crianças e adolescentes; entretanto, muitas outras classes de medicações como estabilizadores de humor, antidepressivos e psicoestimulantes são comumente utilizados na prática clínica.<sup>23</sup>

## O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO TEA

Em 2019, foi aprovada pelo FDA uma solução oral à base de CBD para o tratamento de duas encefalopatias epiléticas graves: a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastault.<sup>24</sup> Como a epilepsia é uma comorbidade frequentemente encontrada no TEA e, tendo-se em vista que a presença de crises epiléticas/anormalidades eletroencefalográficas poderia levar a alterações comportamentais, aventou-se a possibilidade de utilização do CBD também para o tratamento do autismo.<sup>25</sup>

O primeiro estudo a avaliar o CBD no tratamento de crianças com TEA foi realizado por Barchel e colaboradores. Foi estudo aberto e não controlado, realizado em Israel que incluiu 53 participantes (mediana de idade de 11 anos, 85% meninos), que receberam óleo de CBD (proporção de CBD para tetrahidrocanabidiol [THC] 1:20). A mediana de tempo de seguimento foi 66 dias. Houve um efeito benéfico geral em 74% dos pacientes. Especificamente, houve melhora de agressividade em 67,6%, de hiperatividade em 68,4%, de distúrbios do sono em 71,4% e de ansiedade em 47,1%. Ressalta-se que, em alguns casos, houve piora sintomática e que também foram relatados efeitos colaterais, em especial sonolência e alteração de apetite. Várias foram as críticas ao estudo, entre elas, o método falho, sem critérios diagnósticos bem definidos, captação dos pacientes baseada no interesse dos familiares, curto tempo de seguimento e resultados baseados em informações telefônicas sem avaliação clínica ou instrumentos padronizados.<sup>26</sup>

O estudo de Fleury-Teixeira e colaboradores foi o primeiro a avaliar o efeito do CBD no tratamento de sintomas centrais do autismo. Avaliou 18 pacientes com TEA, idades entre seis e 17 anos, com um questionário aplicado aos pais e responsáveis, verificou-se melhora

na comunicação e na interação social em 20% dos casos.<sup>27</sup>

A Tabela 1 traz um resumo dos principais estudos publicados a respeito do uso de CBD no tratamento do TEA.

**Tabela 1. Principais estudos publicados a respeito do uso de canabidiol (CBD) no tratamento do Transtorno do Espectro Autista**

Autor / ano	Desenho do estudo	N / idade*	Resultados
Aran <i>et al</i> 2019 <sup>28</sup>	Coorte retrospectivo	60 / 11,8	Melhora no quadro comportamental (29%), na ansiedade (39%) e na comunicação (47%); 33% dos casos passaram a receber menos medicamentos. Principais efeitos adversos (51%): distúrbios do sono (14%), perda do apetite (9%), sintomas gastrintestinais (7%) e fadiga (5%).
Aran <i>et al</i> 2021 <sup>29</sup>	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego	150 / 11,8	Participantes aleatoriamente divididos em três grupos segundo o tratamento: Placebo vs. extrato de <i>cannabis</i> (CBD:THC – 20:1) vs. CBD puro. Observou-se melhora significativa nos comportamentos disruptivos em 49% dos participantes que receberam extrato de <i>cannabis</i> vs 21% do grupo placebo. Em relação aos comportamentos disruptivos, não houve diferença significativa entre extrato de <i>cannabis</i> ou CBD puro.
Barchel <i>et al</i> 2019 <sup>26</sup>	Coorte prospectivo	53 / 11	Melhora de sintomas: hiperatividade (68,4%), nos quadros de autoagressão (67,6%), nos distúrbios do sono (71,4%), nos quadros de ansiedade (47,1%) e melhora geral (74,5%). Principais efeitos adversos: sonolência (22,6%) e perda do apetite (11,3%).
Fleury-Teixeira <i>et al</i> 2019 <sup>27</sup>	Coorte prospectivo	18 / 10,9	Houve percepção de melhora de sintomas: frequência de crises epiléticas (50%), TDAH (30%), interação social (25%), transtornos comportamentais (20%), déficit motor (20%) e déficit cognitivo (20%) Principais efeitos adversos: sonolência, irritabilidade, diarreia, aumento do apetite e hiperemia conjuntival.
Hacohen <i>et al</i> 2022 <sup>30</sup>	Coorte prospectivo	82 / 9,2	Administração de extrato de <i>cannabis</i> (CBD:THC 20:1). Houve melhora significativa nas habilidades de comunicação social e melhora na frequência de comportamentos repetitivos. Chama a atenção o fato de que 51% dos participantes do estudo não apresentaram melhora significativa, ou seja, a melhora relatada no estudo foi observada em apenas metade dos participantes que melhoraram de forma muito intensa (observou-se grande variabilidade de resposta). Principais efeitos adversos: piora na agressividade, ansiedade, aumento de peso e hiperatividade.
Kuester <i>et al</i> 2017 <sup>31</sup>	Série de casos retrospectivo	20 / 9,8	Em escalas de impressão global (CGI-I) e de estresse parental (APSI) houve percepção de melhora significativa em 66,7% dos casos. Melhora principalmente de sintomas de: alterações sensoriais, aceitação alimentar e dificuldades de sono. Efeitos adversos: agitação (2 casos) e irritabilidade (1 caso).
Schleider <i>et al</i> 2019 <sup>32</sup>	Coorte prospectivo	188 / 12,9	Melhora: qualidade de vida (66,8%), humor (63,5%), habilidades adaptativas (42,9%), dificuldades de sono (24,7%) e concentração (14%). Principais efeitos adversos: Agitação (6,6%), sonolência (3,2%), aumento do apetite (3,2%) e sintomas gastrointestinais (3,2%).

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



## CANABIDIOL E TEA - MECANISMOS DE AÇÃO

Estudos em modelos animais sugerem uma possível desregulação do sistema endocanabinoide no TEA.<sup>33</sup> O sistema endocanabinoide está envolvido na regulação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios, sistemas esses comprometidos em indivíduos com TEA.<sup>34</sup> Esse sistema também está envolvido na modulação da liberação de ocitocina e vasopressina, que atuam modulando comportamentos sociais.

Além disso, O CBD parece exercer seus efeitos pela modulação de sistemas excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central (SNC), elevando o nível de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, em regiões subcorticais (gânglios da base) e reduzindo seus níveis em regiões corticais (cortex pré-frontal dorsomedial). Paralelamente, reduz os níveis de neurotransmissores inibitórios (ácido gama-amino butírico – GABA) em regiões corticais e subcorticais de indivíduos com TEA.<sup>35</sup> Além disso, o CBD parece, ainda, modular a atividade cerebral de baixafrequência no córtex cerebral, um dos parâmetros utilizados para se avaliar – funcionalmente – a conectividade cerebral no autismo.<sup>33</sup>

Estudos neuroquímicos apontam que desequilíbrios nos níveis de neurotransmissores excitatórios e inibitórios podem estar relacionados a sintomas de autismo ou à gravidade de sua apresentação, ao menos em uma parcela dos pacientes.<sup>34</sup> Finalmente, a conectividade cerebral permite inferir quais regiões cerebrais estão fisicamente ou funcionalmente conectadas, a fim de formar redes neurais importantes para a execução de tarefas cognitivas ou modular comportamentos. Dessa forma, uma alteração na conectividade cerebral tem sido proposta como mecanismo fisiopatológico plausível para o TEA e também um potencial alvo terapêutico para o CBD.<sup>36</sup>

## ASPECTOS DE SEGURANÇA E LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS EXISTENTES

O CBD não é isento de efeitos adversos, sendo os mais comumente relatados: sonolência, aumento do apetite e irritabilidade. Aran e colaboradores publicaram um caso de paciente com crise psicótica grave que demandou a interrupção do tratamento.<sup>28</sup> Além disso, em todos os estudos publicados, no entanto, a administração do CBD foi feita concomitantemente às outras medicações já utilizadas pelos pacientes, não sendo possível, portanto, relacionar os efeitos adversos a um fármaco específico, sendo ainda importante ressaltar que não é possível avaliar-se a segurança do CBD em longo prazo, uma vez que os estudos não trazem dados de seguimento dos pacientes por prazo superior a seis meses.<sup>27-32</sup>

Até o presente momento, a literatura que associa canabinoides para o tratamento de sintomas de TEA se baseia em relatos de casos ou ensaios clínicos abertos, não controlados, e com número restrito de participantes.<sup>27-32</sup> Até o momento, um único ensaio clínico randomizado e duplo-cego foi realizado.<sup>29</sup>

É importante notar, ainda, que o relato subjetivo de pais e cuidadores de pessoas com autismo foram utilizados como base para a determinação de eficácia do CBD em vários destes estudos. Partindo-se desse fato, é possível que as expectativas em relação a um novo tratamento possam ter influenciado nas respostas fornecidas.<sup>26-28</sup>

Segundo Salgado e colaboradores, a falta de estudos metodologicamente adequados tem contribuído para o surgimento de diversos relatos anedóticos de melhora excepcional, por vezes milagrosas, do autismo, atribuídos ao uso do CBD. Aliado à frustração de muitos familiares com a falta de um tratamento prontamente eficaz, muitos tem advogado o uso irrestrito do CBD como tratamento do TEA.<sup>37</sup>

Frente às evidências científicas de qualidade, disponíveis neste momento, a prescrição segura de canabinoides para o tratamento de

sintomas de TEA não deve ser amplamente indicada. Estudos bem delineados encontram-se em andamento, e podem abrir caminho no esclarecimento do potencial papel desses fármacos em doenças neurocomportamentais. Até o momento, recomenda-se bom senso e cautela, que podem ser abaixo resumidas:<sup>37</sup>

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

para a saúde das crianças e sem uma cura definitiva para a grande maioria delas. Recentemente a *cannabis* medicinal vem sendo testada como adjuvante no tratamento para controlar muitos dos sintomas dos pacientes, refratários às terapêuticas habituais, com o objetivo melhorar sua qualidade de vida. O CBD, em particular, foi apontado como seguro e bem tolerado, com propriedades anticonvulsivantes, ansiolíticas e anti-inflamatórias. Ultimamente há consenso que o sistema endocanabinoide tem sua função no desenvolvimento de vias neurais e consequente associação com o neurodesenvolvimento infantil. A pesquisa atual encontrou evidências de que há vias de sinalização envolvendo neurotransmissores e o sistema endocanabinoide, pelo qual os canabinoides poderiam exercer seus efeitos terapêuticos, mesmo que, neste momento, com bases teóricas a serem mais bem estudadas.<sup>38</sup>

A prevalência dos transtornos do neurodesenvolvimento parece variar dependendo do método de estudo, no entanto, a maioria coloca em torno de 15% a 20% das crianças. Dentre eles, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), TEA, deficiência Intelectual, transtornos da comunicação e linguagem e os transtornos específicos da aprendizagem.<sup>38</sup>

As crianças com um transtorno do neurodesenvolvimento geralmente têm duas a quatro vezes mais risco de desenvolver comorbidades, comparado a uma criança com desenvolvimento típico. As comorbidades frequentemente associadas são os transtornos de ansiedade e humor, síndrome de Tourette e tiques no geral, transtornos do sono, transtornos de comportamento como Transtorno Opositor Desafiador, alimentares diversos e quadros psicóticos.<sup>38</sup>

As opções de tratamento para os problemas de saúde mental primários e comorbidades são muitas vezes limitadas em geral a terapias comportamentais, de linguagem, psicoeducação e treinos parentais, o que muitas vezes traz dúvidas de suas evidências e os seus resultados quanto à eficácia no tratamento e tempo de duração dos mecanismos envolvidos, fazendo com

## OUTROS TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

Os transtornos do neurodesenvolvimento e neuropsiquiátricos têm amplas implicações

que muitas famílias e profissionais busquem propedêuticas alternativas sem evidências científicas, nem sempre eficazes e muitas vezes danosas.<sup>38</sup>

O uso de antipsicóticos atípicos continua sendo um dos únicos tratamentos baseados em evidências em crianças com autismo e comportamentos graves, os psicoestimulantes para o TDAH, os ansiolíticos, antidepressivos, dentre outros. Porém, nem sempre conseguirão auxiliar na melhora dos sintomas graves ou refratários destas crianças, o que tem levado médicos e familiares a testarem regularmente medicamentos para apoiar o tratamento, levando a um aumento na prescrição destes psicoativos, de forma *off-label*, para crianças neuroatípicas. Recentemente, um exemplo disto é o aumento no número de prescrição dos medicamentos tendo como base a cannabis medicinal.<sup>38</sup>

A incerteza sobre os efeitos de longo prazo dos canabinoides no cérebro humano, principalmente infantil, reforça a necessidade de investigações aprofundadas dos seus efeitos positivos e deletérios. Ainda há muito pouco entendimento de como a ingestão de THC, CBD e/ou outros canabinoides podem afetar o desenvolvimento de cérebros em desenvolvimento. Desta forma, a pesquisa é urgentemente necessária à medida que o uso de *cannabis* medicinal se torna legalizado em várias partes do mundo.<sup>38</sup>

Os pesquisadores ainda estão tentando determinar os efeitos precisos de cada canabinoide no corpo humano e suas interações entre si, bem como com outros xenobióticos. Os desafios no desenvolvimento da base de evidências para a prescrição clínica têm sido relacionados a produtos de qualidade variável, com compreensão mínima de como vários canabinoides funcionam individualmente, em conjunto (efeito *entourage*) ou com outros medicamentos.<sup>38</sup>

Esta parte da revisão irá trazer dados sobre os estudos com canabinoides já publicados e suas relevâncias científicas e indicações para os principais transtornos do neurodesenvolvimento e suas possíveis comorbidades.

Os canabinoides têm sido relatados como potencialmente eficazes na redução da dor, espasticidade muscular, náuseas e vômitos induzidos por quimioterápicos, transtornos do humor, ansiedade, distúrbios do sono, transtornos psicóticos e TDAH. Estudos positivos, isolados, demonstraram potenciais benefícios para redução da ansiedade social, distúrbios de sono e transtorno de estresse pós-traumático, vistos apenas em estudos de casos. Os achados preliminares indicam que não há benefícios para depressão ou mania e estudo isolado demonstrou discreta melhora de alguns sintomas para combinação oral de canabinoide/terpeno no TDAH. Estes achados mostram, até o momento, fracas evidências científicas que realmente encorajam o uso.<sup>39</sup>

Na **síndrome do X-frágil (SXF)**, resultados positivos também foram obtidos com estudos de caso bem-sucedidos (5 casos) e ensaios clínicos (45 participantes) que envolviam a participação de crianças. Os estudos relataram melhora clínica nos sintomas emocionais e comportamentais da SXF, como ansiedade, evitação social e irritabilidade. A maioria dos efeitos colaterais foi leve, o suficiente para que este novo tratamento com CBD fosse considerado tolerável pelos pacientes com SXF. O raciocínio é que o CBD exerceria melhorias ansiolíticas e comportamentais, semelhantes às observadas na terapia com CBD de crianças com TEA. Porém, os próprios autores sugerem que são dados preliminares e o uso só deve ser considerado para casos de maior gravidade e/ou não resposta aos tratamentos habituais.<sup>38,39</sup>

O papel do sistema endocanabinoide na regulação da ansiedade é principalmente mediada pelas vias glutamatérgicas (excitatória), serotoninérgica e GABAérgica (inibitória). A ansiedade excessiva observada nos transtornos de ansiedade é teoricamente causada por desequilíbrio entre a sinalização excitatória e a inibitória. Pesquisas e evidências contínuas no estabelecimento de relações definitivas entre a ingestão de canabinoides e a melhora dos sintomas ansiosos são necessárias para determinar



perfis claros de risco-benefício e rastrear indivíduos em potencial, nos quais o benefício possa ser previsto. O CBD é atualmente o canabinoide terapêutico mais promissor para o tratamento de crianças ansiosas devido ao seu perfil de segurança e ação de amplo espectro. Uma compreensão mais completa de sua segurança e eficácia deve ser mais bem estudada, uma vez que há carência de estudos controlados, com número ainda pequeno de participantes e com tempo de duração curto.<sup>38-40</sup>

Estudo controlado por placebo com o canabinoide Nabiximols oral para espasticidade, em crianças com paralisia cerebral e/ou lesão do SNC, foi bem tolerado do ponto de vista de efeitos colaterais. No entanto, foram observados três casos de alucinações, um dos quais envolvia alucinações auditivas e uma tentativa de suicídio. O Nabiximols *versus* placebo não reduziu a espasticidade relacionada à paralisia cerebral/lesão do sistema nervoso central no grupo estudado (72 crianças).<sup>40</sup> Duas outras revisões observaram melhoria na espasticidade, função motora grossa e qualidade de vida em crianças com distúrbios motores devido à paralisia cerebral, síndromes neurogenéticas e traumatismo cranioencefálico com o CBD e THC (20:1), porém, eventos adversos como piora das convulsões, alterações comportamentais e sonolência foram relatados em cerca de 20% dos casos.<sup>41,42</sup> Os autores recomendam que estudos abertos maiores e randomizados são necessários antes do uso clínico de *cannabis* para espasticidade.<sup>41-43</sup>

A **síndrome de Tourette (ST)** é um distúrbio neurocomportamental grave, heterogêneo, manifestado por tiques motores e fônicos crônicos, muitas vezes incapacitantes, em geral com início na infância e acompanhado por uma variedade de comorbidades comportamentais, incluindo TDAH, ansiedade e transtorno obsessivo compulsivo. Terapias farmacológicas, como agonistas alfa, topiramato e inibidores do transporte vesicular de monoaminas tipo 2 são geralmente usadas como terapias de primeira linha, em pacientes com tiques graves, que não são controlados por terapia comportamental ou quando esta não

está disponível ou acessível. A terapia de segunda linha inclui antipsicóticos, como flufenazina, aripiprazol, risperidona e ziprasidona. Injeções de toxina botulínica também podem ser usadas em pacientes com tiques focais incômodos.<sup>44</sup>

Há escassez notável de ensaios clínicos bem desenhados e controlados que forneçam evidências que apoiem o tratamento farmacológico para tiques na infância. De fato, existem apenas três revisões Cochrane de ensaios que avaliaram três farmacoterapias separadas, a pimozida, *cannabis* medicinal e toxina botulínica, sem conclusões robustas sobre as recomendações de tratamento.<sup>44</sup>

À medida que a legalização do uso medicinal da *cannabis* evoluiu, houve mais interesse em explorar medicamentos à base de canabinoides como uma terapia potencial, entretanto, ainda são escassos os estudos bem desenhados e bem conduzidos, principalmente na infância. Estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo recente, com 12 semanas de duração, avaliou o uso de THX-10 (dronabinol, tetrahidrocanabinol, palmitoiletanolamida) em pacientes adultos com ST. Aparentemente atingiu seu objetivo primário e levou à melhora dos tiques de forma inicial.<sup>44</sup>

Mesmo com este resultado inicial, os pesquisadores relatam que as evidências, neste momento, ainda são limitadas de que o dronabinol reduz a gravidade dos tiques quando comparado ao placebo. Não há evidências suficientes sobre o uso de compostos à base de *cannabis* (nabiximol, nabilona e canabidiol) para o tratamento de tiques e ST. Os efeitos colaterais mais comuns observados com esses medicamentos incluíram boca seca, tontura e fadiga. Para os pacientes interessados, os seus médicos devem orientá-los e reservar-se a casos refratários, onde as terapias convencionais não obtiveram bons resultados e não indicada como monoterapia até o momento.<sup>44</sup>

Os efeitos da *cannabis* medicinal para ST na maioria dos estudos apresentados foram considerados incertos, porém, com provável benefí-

cio, devendo ser mais bem explorado e estudado. A evidência geral sugere que os efeitos no tratamento dos tiques da *cannabis* são em grande parte devidos ao THC. Ao mesmo tempo, o THC também é o composto responsabilizado por mais eventos adversos. A base de evidências é quase exclusivamente em adultos. Muito mais evidências são necessárias antes que os medicamentos à base de cannabis possam ser recomendados com segurança aos pacientes para o manejo da ST, principalmente na infância.<sup>44-51</sup>

**Condições psiquiátricas gerais:** a avaliação do tratamento da depressão clínica com canabinoides (principais estudos com CBD e THC) *versus* placebo, não foram observados resultados positivos que sugiram o seu uso.<sup>46</sup> Para a psicose também foi considerado pelos pesquisadores “sem efeito”.<sup>47</sup> Não há evidências para apoiar o CBD no tratamento da mania bipolar ou nabiximols/CBD para tratar o TDAH. A recomendação de grau C (mais fraca) existe para insônia, transtorno bipolar e transtorno de estresse pós-traumático. Essas recomendações devem ser consideradas no contexto do número limitado de estudos disponíveis. Os autores recomendam ensaios controlados randomizados bem planejados para estudar ainda mais os benefícios do CBD e opções contendo CBD, como nabiximols, em pacientes com transtornos psiquiátricos. Não há neste momento qualquer evidência científica robusta que justifique a indicação dos canabinoides como primeira opção de tratamento para nenhum transtorno do desenvolvimento ou neuropsiquiátrico na infância.<sup>44,51-56</sup>

#### FORMAS DE *CANNABIS* MEDICINAL: EFEITOS COLATERAIS E INTERAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS

A *cannabis* pode ser administrada como drágeas comestíveis, cápsulas, pastilhas, tintura, adesivo dérmico, *sprays* e vaporizado. Os efeitos de cada uma das apresentações em pediatria devem ser ainda melhor estudados, pois o

perfil de absorção e o metabolismo na infância e adolescência modificam de acordo com a idade e possuem características específicas. Assim, o risco de superdosagem em pediatria é maior. Pediatras estão na expectativa de que se consigam evidências mais robustas e esclarecimentos sobre indicações e quais produtos devam ser usados – canabidiol puro / canabidiol: THC e em qual proporção, além da idade e doses mais precisas.

As formas puras (contendo somente CBD) têm seu uso licenciado pela ANVISA. Apresentam maior perfil de segurança por não conterem THC e possuem como principais efeitos colaterais: diarreia; fraqueza; mudança comportamental ou de humor; tontura; cansaço; alucinações; pensamentos suicidas.<sup>57</sup> As evidências disponíveis sugerem que o risco de dependência do medicamento seja provavelmente pequeno quando seu uso for controlado e monitorado por um médico especialista.

Os produtos de *cannabis* que contém THC estão associados a maiores riscos, tais como desenvolvimento de psicose precoce, esquizofrenia, aumento do comportamento impulsivo, transtorno bipolar de início precoce, alucinações, aumento da depressão, aumento do suicídio, e agravamento do transtorno de estresse pós-traumático. Quanto mais THC o produto contiver, maiores serão esses riscos.<sup>58</sup>

O CBD não é isento de riscos. Em modelos animais os efeitos adversos incluíram toxicidade no desenvolvimento, mortalidade embriofetal, inibição e neurotoxicidade do sistema nervoso central, lesões hepatocelulares, redução da espermato gênese, alterações no peso dos órgãos, alterações no sistema reprodutor masculino e hipotensão, embora em doses superiores às recomendadas para farmacoterapias humanas.

No geral, a incidência de ocorrências graves de efeitos colaterais é tida como baixa e, em comparação com outras drogas empregadas para o tratamento dessas doenças, o CBD apresenta um perfil de efeitos adversos tido como tolerável. A duração do tratamento é outro fator im-

portante, uma vez que, os dados sobre tolerabilidade e segurança são muito mais limitados após a administração crônica de CBD. A pesquisa ainda é necessária em coortes maiores de pacientes em uso prolongado, principalmente na infância e é necessária uma avaliação dos efeitos dos canabinoides, após exposição a longo prazo, sobre genotoxicidade e citotoxicidade, alterações hormonais, hepáticas e do sistema imunológico.<sup>57</sup>

## NOVAS PESQUISAS

Inúmeros *trials* estão sendo realizados relacionados ao uso do CBD em pediatria. Ao realizar pesquisa no site *trials.gov* usando os termos “cannabis” em crianças de 0-17 anos encontramos: Epilepsia Dravet, Lennox-Gastaut, Doose, Transtorno do Espectro do Autismo, Epidermólise bolhosa, Síndrome de Angelman, X-Frágil, Prader-Willi, Migrânea, Transtorno de Ansiedade, Gilles de la Tourette, Insônia, Paralisia

cerebral, Esclerose Múltipla e Dor por exemplo.<sup>59</sup> É essencial acompanhar os novos dados que podem respaldar a indicação ou contra-indicação de *cannabis* em cada diagnóstico em pediatria.

## Uso COMPASSIVO

O uso compassivo do CBD em pediatria deve ser rigorosamente avaliado diante de todas as informações descritas neste documento. Diante de pacientes pediátricos que apresentem as condições clínicas aqui descritas com comprometimento grave clínica e da qualidade de vida com sintomas persistentes apesar da otimização de tratamentos com respaldo científico o uso do CBD pode ser discutido coma família, abordando os riscos e o nível científico das evidências atuais dos benefícios. O responsável deverá preencher sempre um termo de consentimento e de responsabilidade para o uso da medicação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-73.
02. Pedrazzi JFC, Frederico R, Ferreira FR, et al. Cannabidiol for the treatment of autism spectrum disorder: hope or hype? *Psychopharmacology*. 2022; 239:2713-2734.
03. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, et al. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):829-834.
04. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077.
05. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):783-786.
06. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.
07. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):CD009270.
08. Elliott J, DeJean D, Clifford T, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019;60(1):6-19.
09. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(73):1-9.
10. Franco V, Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of Cannabidiol for epilepsy. *Drugs*. 2019;79(13):1435-1454.
11. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother*. 2019;53(6):603-611.
12. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(7):699-700.
13. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-14.
14. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791-1804.
15. de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, et al. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2020;102:106635.
16. Kirkpatrick M, O'callaghan F. Epilepsy and cannabis: so near, yet so far. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(2):162-167.
17. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S55-S65.
18. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020;69(4):1-12.
19. Lai MC, Kassee C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(10):819-29.
20. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.
21. Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Szatmari P, et al. Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *CMAJ*. 2014;186(7):509-19.
22. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council On Children With Disabilities SOD, Behavioral P. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1).
23. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, et al. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):999-1009.
24. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother*. 2019;53(6):603-11.
25. Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH, et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci*. 2016;10:192.
26. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2018;9:1521.
27. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, et al. Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front Neurol*. 2019;10:1145.
28. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, et al. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(3):1284-8.

29. Aran A, Harel M, Cassuto H, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*. 2021;12:6.
30. Hacoen M, Stolar OE, Berkovitch M, et al. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl Psychiatry*. 2022;12:375.
- 31- Kuester G, Vergara K, Ahumada A, et al. Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *J Neurol Sci*. 2017;381:932-3.
32. 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.
33. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol*. 2019;33(9):1141-8.
34. Horder J, Petrinovic MM, Mendez MA, et al. Glutamate and GABA in autism spectrum disorder-a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):106.
35. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(8):1398-405.
36. Mohammad-Rezazadeh I, Frohlich J, Loo SK, et al. Brain connectivity in autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(2):137-47.
37. Salgado CA, Castellanos D. Autism Spectrum Disorder and Cannabidiol: Have We Seen This Movie Before? *Glob Pediatr Health*. 2018;5:2333794X18815412.
38. Cheung KAK, Mitchell MD, Heussler HS. Cannabidiol and Neurodevelopmental Disorders in Children. *Front Psychiatry*. 2021;12:643442.
39. Kirkland AE, Fadus MC, Gruber SA, et al. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Res*. 2022;308:114347.
40. Fairhurst C, Kumar R, Checketts D, et al. Efficacy and safety of nabiximols cannabinoid medicine for paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(9):1031-1039.
41. Pawliuk C, Chau B, Rassekh SR, et al. Efficacy and safety of paediatric medicinal cannabis use: A scoping review. *Paed Child Health*. 2021;26(4):228-233.
42. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1):e0003.
43. Chao Y-S, McCormack S. Medicinal and Synthetic Cannabinoids for Pediatric Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Oct 11.
44. Billnitzer A, Jankovic J. Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1681-1693.
45. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, et al. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Jan; 15; 20(1):12.
46. Roessner V, Eichele H, Stern JS, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425-441.
47. Szejko N, Saramak K, Lombroso A, et al. Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(1):28-38.
48. Abi-Jaoude E. The Evidence for Cannabis in Tourette's Disorder. *J Amer Acad Child Adol Psychiatry*. 2022;61(10):S19.
49. Abi-Jaoude E. The Evidence for Cannabis in Tourette's Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2022, 61(10), S19- added to CENTRAL: 31 October 2022.
50. Abi-Jaoude. The Evidence for Cannabis in Tourette's Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2022, 61(10), S19- added to CENTRAL: 31 October 2022.
51. Abi-Jaoude E, Bhikram T, Parveen F, Levenbach J, Lafreniere-Roula M, Sandor P. A Double-Blind, Randomized, Controlled Crossover Trial of Cannabis in Adults with Tourette Syndrome. Cannabis and cannabinoid research, 2022 | added to CENTRAL: 30 September 2022 | 2022. <https://doi.org/10.1089/can.2022.0091>
52. Khan R, Naveed S, Mian N, et al. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020; 2;2(1):2.
53. Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010.



54. Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010.
55. Treves N, Mor N, Allegaert K, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):23462.
56. Singera L, Tokisha H, Parka F, et al. The cannabidiol conundrum: potential benefits and risks of cannabidiol products for children. *Curr Opin Pediatr* 2019, 31:000–000.
57. Hjorthøj C, Posselt CM, Nordentoft M. Development Over Time of the Population-Attributable Risk Fraction for Cannabis Use Disorder in Schizophrenia in Denmark. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):1013-1019.
58. Marilyn A. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17:974-989.
59. Clinical trials – Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cannabis&Search=Apply&age\\_v=&age=0&gndr=&type=&rslt](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cannabis&Search=Apply&age_v=&age=0&gndr=&type=&rslt) Acessado em novembro de 2022.



# Diretoria Plena

## Triênio 2022/2024

**PRESIDENTE:**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

**1º VICE-PRESIDENTE:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**2º VICE-PRESIDENTE:**  
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

**SECRETÁRIO GERAL:**  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

**1º SECRETÁRIO:**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**2º SECRETÁRIO:**  
Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

**3º SECRETÁRIO:**  
Claudio Hoineff (RJ)

**DIRETORIA FINANCEIRA:**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**2ª DIRETORIA FINANCEIRA:**  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

**3ª DIRETORIA FINANCEIRA:**  
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

**DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

**COORDENADORES REGIONAIS**

**NORTE:**  
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

**NORDESTE:**  
Maryneia Silva do Vale (MA)

**SUDESTE:**  
Marisa Lages Ribeiro (MG)

**SUL:**  
Cristina Targa Ferreira (RS)

**CENTRO-OESTE:**  
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

**COMISSÃO DE SINDICÂNCIA**

**TITULARES:**  
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)  
Marisa Lages Ribeiro (MG)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

**SUPLENTE:**  
Analiária Moraes Pimentel (PE)  
Dolores Fernandez Fernandez (BA)  
Rosana Alves (ES)  
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Sulim Abramovic (SP)

**ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:**

**COORDENAÇÃO:**  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

**DIRETORIA E COORDENAÇÕES**

**DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

**COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)**

**COORDENAÇÃO:**  
Hélcio Villaga Simões (RJ)

**COORDENAÇÃO ADJUNTA:**  
Ricardo do Rego Barros (RJ)

**MEMBROS:**  
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)  
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)  
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Silvio Rocha Carvalho (RJ)

**COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA**

**COORDENAÇÃO:**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Luciana Cordeiro Souza (PE)

**MEMBROS:**  
João Carlos Batista Santana (RS)  
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)  
Ricardo Mendes Pereira (RJ)  
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)  
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

**DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS**  
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)  
Sergio Augusto Cabral (RJ)

**REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA**  
Ricardo do Rego Barros (RJ)

**INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA**  
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

**DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL**

**DIRETOR:**  
Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

**DIRETORIA ADJUNTA:**  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**MEMBROS:**  
Gilberto Pascolat (PR)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)  
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)  
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)  
Anenisia Coelho de Andrade (PI)  
Isabel Rey Madeira (RJ)  
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)  
Jocileide Sales Campos (CE)  
Carlindo de Souza Machado e Silva Filho (RJ)  
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

**DIRETORIA CIENTÍFICA**

**DIRETOR:**  
Dirceu Solé (SP)

**DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS:**  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**GRUPOS DE TRABALHO**  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**MÍDIAS EDUCACIONAIS**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Rosana Alves (ES)  
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

**PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO**

**PEDIATRIA - PRONAP**  
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)  
Tulio Konstantyner (SP)  
Claudia Bezerra Almeida (SP)

**NEONATOLOGIA - PRORIN**  
Renato Soibelmann Procianny (RS)  
Clea Rodrigues Leone (SP)

**TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPEP**  
Werther Brownow de Carvalho (SP)

**TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP**  
Claudio Leone (SP)  
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

**EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP**  
Hany Simon Júnior (SP)  
Gilberto Pascolat (PR)

**DOCUMENTOS CIENTÍFICOS**  
Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**PUBLICAÇÕES**

**TRATADO DE PEDIATRIA**  
Fábio Ancona Lopes (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Dirceu Solé (SP)

**Clovis Artur Almeida da Silva (SP)**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

**OUTROS LIVROS**  
Fábio Ancona Lopes (SP)  
Dirceu Solé (SP)  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

**DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES**

**DIRETORA:**  
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

**MEMBROS:**  
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)  
Paulo César Guimarães (RJ)  
Cláudia Rodrigues Leone (SP)  
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

**COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL**  
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)  
Ruth Guinsburg (SP)

**COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)**  
Virginia Resende Silva Woffort (MG)

**PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS**

**COORDENAÇÃO GERAL:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**COORDENAÇÃO OPERACIONAL:**  
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

**MEMBROS:**  
Adelma Alves de Figueiredo (RR)  
Marcia de Freitas (SP)  
Nelson Grisard (SC)  
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

**PORTAL SBP**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)  
Claudio Hoineff (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)  
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

**PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA**

**À DISTÂNCIA**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES**  
Fábio Ancona Lopes (SP)  
Editores do Jornal de Pediatria (JPED)

**COORDENAÇÃO:**  
Renato Soibelmann Procianny (RS)

**MEMBROS:**  
Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)  
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)  
João Guilherme Bezerra Alves (PE)  
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)  
Marco Lahorgue Nunes (RS)  
Gisela Alves Pontes da Silva (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

**EDITORES REVISTA**  
Residência Pediátrica

**EDITORES CIENTÍFICOS:**  
Clémex Couto Sant'Anna (RJ)  
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

**EDITORA ADJUNTA:**  
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

**CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**EDITORES ASSOCIADOS:**  
Danilo Blank (RS)  
Tulio Roberto Antonacci Carvalho (RJ)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

**DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA**  
Angelica Maria Bicudo (SP)

**COORDENAÇÃO DE PESQUISA**  
Cláudio Leone (SP)

**COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO**

**COORDENAÇÃO:**  
Rosana Fiorini Puccini (SP)

**MEMBROS:**  
Rosana Alves (ES)  
Suzy Santana Cavalcante (BA)  
Ana Lucia Ferreira (RJ)  
Silvia Wanick Sarinho (PE)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA**

**COORDENAÇÃO:**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**MEMBROS:**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Victor Horácio da Costa Junior (PR)  
Tânia Denise Resener (RS)  
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)  
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)  
Jefferson Pedro Piva (RS)  
Sérgio Luis Amantéa (RS)  
Susana Maciel Guillaume (RJ)  
Aurimery Gomes Chermont (PA)  
Silvia Regina Marques (SP)  
Claudio Barsanti (SP)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

**COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES**

**COORDENADOR:**  
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

**MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)**

**COORDENAÇÃO:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**MEMBROS:**  
Mario Santoro Junior (SP)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Jeferson Pedro Piva (RS)

**DIRETORIA DE PATRIMÔNIO**

**COORDENAÇÃO:**  
Claudio Barsanti (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

**AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA**  
Ana Isabel Coelho Montero

**AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA**  
Marcos Reis Gonçalves

**AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA**  
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

**AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA**  
Camila dos Santos Salomão

**BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA**  
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

**CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA**  
Anamaria Cavalcante e Silva

**DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL**  
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas

**ES - SOCIEDADE ESPRITOSANTENSE DE PEDIATRIA**  
Roberta Paranhos Fragoço

**GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA**  
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

**MA - SOCIEDADE DE PUEICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO**  
Maryneia Silva do Vale

**MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA**  
Cássio da Cunha Ibiapina

**MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL**  
Carmen Lúcia de Almeida Santos

**MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA**  
Paula Helena de Almeida Gattass Bumlaí

**PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA**  
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

**PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA**  
Mária do Socorro Ferreira Martins

**PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO**  
Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

**PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ**  
Anenisia Coelho de Andrade

**PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA**  
Victor Horácio de Souza Costa Junior

**RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
Claudio Hoineff

**RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE**  
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

**RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA**  
Wilmerson Vieira da Silva

**RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA**  
Mareny Damasceno Pereira

**RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL**  
Sérgio Luis Amantéa

**SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA**  
Nilza Maria Medeiros Perin

**SE - SOCIEDADE SERGIANA DE PEDIATRIA**  
Ana Jovina Barreto Bispo

**SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO**  
Renata Dejtiar Waksman

**TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA**  
Ana Mackartney de Souza Marinho

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS**

- Adolescência
- Aleitação Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatalogia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

**GRUPOS DE TRABALHO**

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Políticas públicas para neonatologia
- Saúde mental
- Saúde digital