

# SCIENTIFIC REPORTS

## Experiência de vida real do tratamento Médico da Cannabis no Autismo: Análise de Segurança e Eficácia

Lihi Bar-Lev Schleider<sup>1</sup> Raphael Mechoulam Naama Saban Gal Meiri & Victor Novack

Houve um aumento dramático no número de crianças diagnosticadas com transtornos do espectro do autismo TEA em todo o mundo. Recentemente evidências de possíveis efeitos terapêuticos dos produtos de cannabis surgiu. O objetivo deste estudo é caracterizar a epidemiologia dos pacientes com TEA recebendo tratamento médico com cannabis e descrever sua segurança e eficácia. Analisamos os dados prospectivamente coletados como parte do programa de tratamento de pacientes com TEA tratados com cannabis medicinal entre 2015 e 2017. O tratamento na maioria dos pacientes foi baseado no óleo de cannabis contendo 30% de CBD e

1,5% de THC. O inventário de sintomas, a avaliação global do paciente e os efeitos colaterais aos 6 meses foram desfechos de interesse e foram avaliados por questionários estruturados. Depois de seis meses de tratamento 82,4% dos pacientes (155) estavam em tratamento ativo e 60,0% (93) foram avaliados; 28 pacientes (30,1%) relataram melhora significativa, 50 (53,7%) moderada, 6 (6,4%) discreta e 8 (8,6%) nenhuma mudança em sua condição. Vinte e três pacientes (25,2%) apresentaram pelo menos um efeito colateral; a mais comum foi a inquietação (6,6%). Cannabis em pacientes com TEA parece ser bem tolerada, segura e UMA opção eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA.

Houve um aumento de 3 vezes durante as últimas 3 décadas no número de crianças diagnosticadas com espectro do autismo transtornos em todo o mundo<sup>1-5</sup>. Não há tratamentos específicos disponíveis atualmente e as intervenções estão focando diminuição dos comportamentos disruptivos, treinando e ensinando habilidades de auto-ajuda para uma maior independência<sup>6</sup>.

Recentemente, a cannabis enriquecida com CBD demonstrou ser benéfica para crianças com autismo<sup>7</sup>. Nesta retrospectiva estudo em 60 crianças, surtos comportamentais foram melhorados em 61% dos pacientes, problemas de comunicação em 47%, ansiedade em 39%, estresse em 33% e comportamento disruptivo em 33% dos pacientes. A justificativa para isso: O tratamento baseia-se nas observações anteriores e na teoria de que os efeitos do canabidiol podem incluir o alívio: psicose, ansiedade, facilitação do sono REM e supressão da atividade convulsiva<sup>8</sup>. Um estudo de caso único prospectivo Dronabinol (um fármaco à base de THC) mostrou melhorias significativas na hiperatividade, letargia, irritabilidade, estereotipia e fala inadequada aos 6 meses de seguimento<sup>9</sup>. Além disso, o tratamento com Dronabinol De 10 adolescentes pacientes com deficiência intelectual resultaram em 8 pacientes apresentando melhora no manejo de comportamento auto-lesivo resistente ao tratamento<sup>10</sup>.

Em 2007, o Ministério da Saúde de Israel começou a fornecer aprovações para cannabis medicinal, principalmente para sintomas palição. Em 2014, o Ministério da Saúde começou a fornecer licenças para o tratamento de crianças com epilepsia. Depois de ver os resultados do tratamento de cannabis em sintomas como ansiedade, agressão, pânico, birras comportamento auto-prejudicial, em crianças com epilepsia, pais de crianças com autismo severo, voltadas para a Cannabis para alívio.

Embora muitos com autismo estejam sendo tratados hoje com cannabis medicinal, há uma falta significativa de conhecimento sobre o perfil de segurança e os sintomas específicos com maior probabilidade de melhorar com o tratamento com cannabis.

Portanto, o objetivo deste estudo foi caracterizar a população de pacientes recebendo cannabis medicinal tratamento para o autismo e avaliar a segurança e eficácia desta terapia.

<sup>1</sup>Clinical Cannabis Research Institute, Centro Médico da Universidade de Soroka e Faculdade de Ciências da Saúde, Ben-Gurion Universidade do Negev, Be'er-Sheva, Israel. <sup>2</sup>Departamento de Pesquisa, Tikun Olam LTD, Tel Aviv-Yafo, Israel. <sup>3</sup>Instituto para Pesquisa sobre Drogas, Escola de Farmácia, Universidade Hebraica de Jerusalém, Jerusalém, Israel. <sup>4</sup>Autismo Negev Centro, Ben-Gurion Universidade do Negev, Beer Sheva, Israel. <sup>5</sup>Soroka University Medical e Faculdade de SaúdeCiências, Universidade Ben-Gurion do Negev, Beer Sheva, Israel. Correspondência e pedidos de materiais devem ser endereçadas ao VN (e-mail: [VictorNo@clalit.org.il](mailto:VictorNo@clalit.org.il))

Recebidos: 23 de agosto de 2018

Aceito: 23 de novembro de 2018

Published online: 17 January 2019





	Total (188)
A idade média (DP)	12,9 (7,0)
Sexo (macho), Não. (%)	154 (81,9)
Índice de massa corporal média (DP)	29,0 (5,3)
Experiência anterior com cannabis (Sim), Não. (%)	19 (10,1)
<b>comorbidades:</b>	
Epilepsia, Não. (%)	27 (14,4)
Atenção Desordem de Hiperatividade De cit, Não. (%)	7 (3,7)
síndrome de Tourette, Não. (%)	4 (2,1)
Doença celíaca, Não. (%)	3 (1,6)
Perturbação de Ansiedade, Não. (%)	3 (1,6)

**Tabela 1.** As características demográficas e clínicas dos pacientes na admissão.

	prevalência de admissão Total (188)	Mudança em seis meses		
		Sintoma desaparecido	Melhoria	Nenhuma mudança ou deterioração
Inquietação, Não. (%)	170 (90,4)	1 (1,2)	71 (89,8)	7 (8,8)
Ataques de raiva, Não. (%)	150 (79,8)	1 (1,3)	65 (89,0)	7 (9,5)
Agitação, Não. (%)	148 (78,7)	1 (1,4)	57 (83,8)	10 (14,7)
Os problemas do sono, Não. (%)	113 (60,1)	9 (19,5)	27 (58,6)	10 (21,7)
Discurso Imparidade, Não. (%)	113 (60,1)	-	15 (30)	35 (70)
Comprometimento cognitivo, Não. (%)	91 (48,4)	-	15 (27,2)	40 (72,7)
Ansiedade, Não. (%)	69 (36,7)	-	24 (88,8)	3 (11,1)
Incontinência, Não. (%)	51 (27,1)	2 (9,0)	7 (31,8)	13 (59,0)
Convulsões, Não. (%)	23 (12,2)	2 (15,3)	11 (84,6)	-
Mobilidade Reduzida, Não. (%)	17 (9,0)	2 (18,1)	-	9 (81,8)
Prisão de ventre, Não. (%)	15 (8,0)	1 (12,5)	6 (62,5)	2 (25)
Tiques, Não. (%)	15 (8,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	-
Problemas digestão, Não. (%)	14 (7,4)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Aumento de apetite, Não. (%)	14 (7,4)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Falta de apetite, Não. (%)	14 (7,4)	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Depressão, Não. (%)	10 (5,3)	-	5 (100,0)	-

**Mesa 2.** prevalência de sintomas e mudança. prevalência de sintomas de ingestão em 188 pacientes avaliados no consumo e mudança em seis meses em pacientes que responderam ao questionário de seis meses.

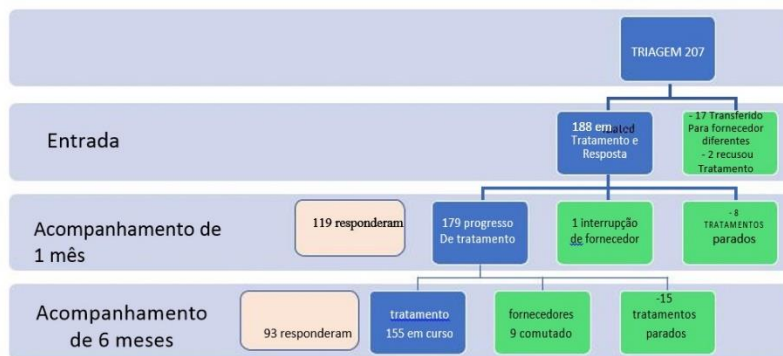
## Resultados

**população de pacientes:** Durante o período do estudo, 188 pacientes com TEA iniciaram o tratamento. Diagnóstico de TEA foi estabelecido de acordo com a prática aceita em Israel; seis psiquiatras pediátricos certificados e neurologistas foram responsáveis pelo tratamento de 125 pacientes (80,6%), os restantes 30

por outros 22 médicos. A Tabela 1 mostra as características demográficas da população de pacientes. A idade média foi  $12,9 \pm 7,0$  anos, com 14 (7,4%) pacientes com idade inferior a 5 anos, 70 pacientes (37,2%) entre 6 a 10 anos e 72 (38,2%) com idade entre 11 e 18 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (81,9%). Vinte e sete pacientes (14,4%) sofriam de epilepsia e 7 pacientes (3,7%) do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). No início do estudo, os pais de 188 pacientes relataram, em média,  $6,3 \pm 3,2$  sintomas. A Tabela 2 mostra a prevalência de sintomas com inquietação mais comum (90,4%), ataques de raiva (79,8%) e agitação 78,7%.

Os produtos de cannabis recomendados aos pacientes foram principalmente óleo aplicado sob a tenaz (94,7%). Sete pacientes (3,7%) receberam licença para comprar óleo e inflorescência e três pacientes (1,5%) receberam licença para comprar apenas inflorescência. A maioria dos pacientes consumia óleo com 30% de CBD e 1,5% de THC, em média  $79,5 \pm 61,5$  mg de CBD e  $4,0 \pm 3,0$  mg de THC, três vezes ao dia (para uma distribuição mais detalhada de CBD / THC consumos ver Complementar Fig. S1). A insônia registrada em 46 pacientes (24,4%) foi tratada em uma noite contém 3% de óleo de THC com, em média,  $5,0 \pm 4,5$  mg diários de THC. Todo o conteúdo dos produtos foi validado por HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance) em cada ciclo de produção. A dose de cannabis não foi significativamente associado ao peso (coeficiente de correlação  $r = -0,13$ ,  $p = 0,30$ ), idade (coeficiente de correlação  $r = -0,10$ ,  $p = 0,38$ ), ou sexo ( $p = 0,38$ ).

**Acompanhamento de um mês:** Após um mês, dos 188 pacientes, 8 (4,2%) interromperam o tratamento, 1 (0,5%) para um fornecedor diferente de cannabis, e 179 pacientes (94,6%) continuaram o tratamento ativo (fig. 1). Do último grupo, 119 (66,4%) responderam ao questionário com 58 pacientes (48,7%) relatando melhora significativa, 37



**Figura 1.** população e estudo nos três períodos de acompanhamento, na entrada, um mês em seis meses de tratamento cannabis medicinal.

(31,1%) melhora moderada; 7 pacientes (5,9%) apresentaram efeitos colaterais e 17 (14,3%) relataram cannabis não os ajudou.

Os efeitos colaterais relatados em um mês foram: sonolência (1,6%), mau gosto e cheiro do óleo (1,6%), inquietação (0,8%), refluxo (0,8%) e falta de apetite (0,8%).

**Acompanhamento seis meses:** Após seis meses, dos 179 pacientes avaliados no seguimento de um mês, 15 pacientes (8,3%) interromperam o tratamento, 9 (4,9%) mudaram para um fornecedor diferente de cannabis e 155 pacientes (86,6%) continuação do tratamento (fig. 1). Do último grupo, 93 (60,0%) responderam ao questionário com 28 pacientes (30,1%) relatando uma melhora significativa, 50 pacientes (53,7%) melhora moderada, 6 pacientes (6,4%) melhora e 8 (8,6%) não apresentam alteração de sua condição. Nenhuma das variáveis inseridas no modelo multivariado. A análise para prever o sucesso do tratamento foi estatisticamente significativa. Para avaliar o potencial viés de resposta, comparamos as características da linha de base entre 93 entrevistados e 62 não respondentes ao questionário de 6 meses. O primeiro grupo era um pouco mais velho ( $13,7 \pm 0,8$  vs.  $10,8 \pm 0,5$ ,  $p = 0,004$ ).

**Qualidade de vida:** Qualidade de vida, humor e capacidade de realizar atividades da vida diária foram avaliados antes do tratamento e aos seis meses. Boa qualidade de vida foi relatada por 31,3% dos pacientes antes do início do tratamento enquanto aos 6 meses, boa qualidade de vida foi relatada por 66,8% ( $p < 0,001$ , Fig. Suplementar S2). Humor positivo foi relatado pelos pais em 42% antes do tratamento e 63,5% após 6 meses de tratamento ( $p < 0,001$ ). E capacidade de se vestir e tomar banho de forma independente foi significativamente melhorada de 26,4% relataram nenhuma dificuldade nestas atividades anteriores ao tratamento para 42,9% aos seis meses ( $p < 0,001$ ). Da mesma forma, bom sono e boa concentração foram relatados por 3,3% e 0,0% (respectivamente) antes do tratamento e em 24,7% ( $p < 0,001$ ) e 14,0% ( $p < 0,001$ ) durante um tratamento ativo (Tabela 3). Os sintomas melhorados aos 6 meses incluíram convulsões, dos 13 pacientes em um tratamento activo em seis meses 11 pacientes (84,6%) relataram desaparecimento dos sintomas e dois pacientes relataram melhora; inquietação e raiva ataques foram melhoradas em 72 pacientes (91,0%) e 66 (90,3%), respectivamente (Tabela 2).

**Medicamentos Uso.** Os medicamentos crônicos concomitantes mais comuns no consumo foram os antipsicóticos (56,9%), antiepiléticos (26,0%), hipnóticos e sedativos (14,9%) e antidepressivos (10,6%). Dos 93 pacientes respondendo ao questionário de acompanhamento, 67 relataram o uso de medicamentos crônicos na ingestão. No geral, seis pacientes (8,9%) relataram um aumento no consumo de drogas, em 38 pacientes (56,7%) o consumo de drogas permaneceu e 23 pacientes (34,3%) relataram diminuição, principalmente das seguintes famílias: antipsicóticos, antiepiléticos, antidepressivos e hipnóticos e sedativos (Tabela 4). Antipsicóticos, a classe de medicamentos mais prevalente tomado na entrada (55 pacientes, 33,9%); aos 6 meses foi tomada na mesma dosagem por 41 deles (75%), 3 pacientes (5,4%) diminuíram a dose e 11 pacientes (20%) pararam de tomar esse medicamento (Tabela 4).

**Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais mais comuns, relatados aos seis meses por 23 pacientes (25,2%, com pelo menos efeito colateral) foram: inquietação (6 pacientes, 6,6%), sonolência (3, 3,2%), efeito psicoativo (3, 3,2%), aumento do apetite (3, 3,2%), problemas de digestão (3, 3,2%), boca seca (2, 2,2%) e falta de apetite (2, 2,2%).

Dos 23 pacientes que descontinuaram o tratamento, 17 (73,9%) responderam ao questionário de acompanhamento aos seis meses. As razões para a descontinuação do tratamento foram: nenhum efeito terapêutico (70,6%, doze pacientes) e efeitos colaterais (29,4%, cinco pacientes). Entretanto, 41,2% (sete pacientes) dos pacientes que descontinuaram o tratamento havia informado sobre as intenções de retornar ao tratamento.

## Discussão

Cannabis como tratamento para pacientes com transtornos do espectro do autismo parece ser bem tolerada, segura e aparentemente uma opção eficaz para aliviar os sintomas, principalmente: convulsões, tiques, depressão, inquietação e ataques de raiva. A conformidade com o regime de tratamento parece ser alta, com menos de 15% de interrupção do tratamento aos seis meses de acompanhamento. No geral, mais de 80% dos pais relataram melhora significativa ou moderada da criança

	Dormir			Comer com Appetite			Concentração em tarefas diárias			Atividade Intestinal		
	Antes	Durante	valor de p	Antes	Durante	valor de p	Antes	Durante	valor de p	Antes	Durante	valor de p
Grave dificuldade	44 (47,3)	2 (2,2)	<0,001	2 (2,2)	1 (1,1)	0,751	75 (80,6)	21 (22,6)	<0,001	3 (3,2)	2 (2,2)	0,242
Moderado dificuldade	18 (19,4)	27 (29,0)		6 (6,5)	13 (14,0)		11 (11,8)	41 (44,1)		13 (14,0)	17 (18,3)	
Nenhuma dificuldade	28 (30,1)	39 (41,9)		59 (63,4)	47 (50,5)		2 (2,2)	11 (11,8)		71 (76,3)	54 (58,1)	
Boa	2 (2,2)	15 (16,1)		10 (10,8)	16 (17,2)		0	10 (10,8)		5 (5,4)	13 (14,0)	
Muito bom	1 (1,1)	8 (8,6)		16 (17,2)	14 (15,1)		0	3 (3,2)		1 (1,1)	4 (4,3)	

**Tabela 3.** Avaliação de atividades diárias. A capacidade de realizar atividades da vida diária foi avaliada antes e seis meses após o início do tratamento com cannabis. Os números entre parênteses representam a% de pacientes.

Famílias de medicação	admissão	Mudança em seis meses de acompanhamento				
		Total	parou de tomar esta medicação	Dosagem diminuiu	Não tem mudado	Dosagem aumentou
Antipsicóticos, n (%)	55	11 (20)	3 (5)	41 (75)	0	0
Antiepilépticos, n (%)	46	6 (13)	0	35 (76)	2 (4,5)	3 (6,5)
Antidepressivos, n (%)	10	3 (30)	0	4 (40)	1 (10)	2 (20)
Hipnóticos e sedativos, n (%)	10	2 (20)	1 (10)	7 (70)	0	0
Ansiolíticos, n (%)	7	2 (28)	0	5 (72)	0	0

**Tabela 4.** Medicções concomitantes. Uso concomitante de medicamentos na linha de base e seis meses de acompanhamento pacientes respondendo ao questionário de seis meses.

O mecanismo exato dos efeitos da cannabis em pacientes com TEA não está totalmente elucidado. Resultados do TEA modelos animais indicam uma possível desregulação dos comportamentos de sinalização do sistema endocanabinoide (EC) <sup>11-16</sup> uma desregulação sugerida como também presente em pacientes com TEA <sup>17</sup>. Mecanismo de ação para o efeito de cannabis em TEA pode envolver GABA e regulação da transmissão de glutamato. TEA é caracterizado por um desequilíbrio de excitação e inibição da sinalização GABAérgica e glutamatérgica em diferentes estruturas cerebrais <sup>18</sup>. O sistema da EC está envolvido na modulação da transmissão GABAérgica <sup>19</sup> e glutamatérgica desequilibrada <sup>20</sup>.

Outro mecanismo de ação pode ser através da ocitocina e vasopressina, neurotransmissores que atuam como importantes moduladores do comportamento social <sup>21</sup>. A administração de ocitocina para pacientes com TEA foi mostrado para facilitar o processamento de informação social, melhorar o reconhecimento emocional, fortalecer interações sociais, reduzir comportamentos repetitivos <sup>22</sup> e aumentar o olhar no olho <sup>23</sup>. Verificou-se que o canabidiol aumenta a libertação de ocitocina e vasopressina durante atividades envolvendo interação social <sup>16</sup>.

Dois principais ingredientes activos (THC e CBD) Dois principais ingredientes ativos (THC e CBD) podem ter diferentes mecanismos de ação psicoativa. THC foi anteriormente mostrado para melhorar os sintomas característicos de pacientes com TEA em outras populações tratadas. Por exemplo, os pacientes relataram menor frequência de ansiedade, angústia e depressão <sup>24</sup>. Após a administração de THC, bem como melhora do humor e melhor qualidade de vida em geral <sup>25</sup>. Em pacientes que sofrem de ansiedade, THC levou a melhoria de níveis de ansiedade em comparação com placebo <sup>26</sup> e em pacientes com demência, levou à redução da atividade motora noturna, violência <sup>27,28</sup> comportamental e gravidade dos distúrbios comportamentais <sup>29</sup>. Além disso, a cannabis foi demonstrado que melhora a comunicação interpessoal <sup>30</sup> e diminuir sentimentos hostis em pequenos grupos sociais <sup>31</sup>.

Em nosso estudo, mostramos que um tratamento enriquecido com CBD de pacientes com TEA pode potencialmente levar a melhora de sintomas comportamentais. Esses achados são consistentes com os achados de dois estudos controlados por placebo demonstrando as propriedades ansiolíticas do CBD em pacientes com ansiedade e desordem e <sup>32, 33</sup>. Em um deles, o CBD teve um efeito significativo no aumento da atividade cerebral no córtex cingulado posterior direito, que se acredita estar envolvido no processamento de informações emocionais <sup>32</sup>. E, no outro, o público simulado teste de fala foi avaliado em 24 pacientes com transtorno de ansiedade social. O grupo tratado com CBD teve menores escores de ansiedade do que o grupo placebo durante a simulação da fala, indicando redução na ansiedade, fatores de comprometimento e desconforto <sup>33</sup>.

O tratamento com cannabis parece ser seguro e os efeitos colaterais relatados pelos pacientes e pais foram moderados e relativamente fácil de lidar. Os efeitos colaterais mais prevalentes relatados em seis meses foram inquietação, aparecendo em menos de 6,6% dos pacientes. Além disso, a adesão ao tratamento foi alta e apenas menos de 5% pararam o tratamento devido aos efeitos colaterais. Acreditamos que o cuidadoso cronograma de titulação especialmente na população pediátrica TEA importante para manter uma baixa taxa de efeitos colaterais e aumentar a taxa de sucesso.

Além disso, acreditamos que uma instrução profissional e sessões detalhadas de treinamento dos pais são altamente importantes para o aumento do efeito na razão de eventos adversos.

Os presentes achados devem ser interpretados com cautela por vários motivos. Em primeiro lugar, esta é uma observação estudo sem grupo controle e, portanto, nenhuma causalidade entre a terapia com cannabis e melhora na bem-estar pode ser estabelecido. Os filhos de pais que procuram tratamento com cannabis podem não constituir um representante amostra do paciente com a doença específica (viés de auto-seleção). Nós não confirmamos formalmente o diagnóstico de TEA, no entanto, todas as crianças incluídas no estudo foram previamente diagnosticadas com TEA por neurologista certificado ou psiquiatra, conforme exigido pelo Ministério da Saúde antes do início do tratamento à base de cannabis. Este estudo foi baseado em um auto-relato subjetivo da observação dos pais do paciente e não pelos pacientes si mesmos. Esses relatórios, com variáveis subjetivas como qualidade de vida, humor e efeitos gerais, podem ser





influenciada pela opinião dos pais sobre o tratamento. Além disso, embora o efeito tenha sido avaliado aos seis meses, a possibilidade das expectativas infladas do novo efeito de “milagre” do tratamento não pode ser excluída. O questionário A taxa de resposta aos 6 meses foi de 60%, pelo que as estimativas da eficácia e segurança do tratamento podem ser tendencioso. No entanto, a alta adesão (acima de 80%) com o tratamento fornece uma boa evidência dos pacientes e satisfação dos pais com o tratamento.

Embora este estudo sugira que o tratamento com cannabis é seguro e pode melhorar os sintomas do TEA e melhorar o TEA qualidade de vida do paciente, acreditamos que os ensaios controlados com placebo, com dupla ocultação, são cruciais para uma melhor compreensão do efeito da cannabis em pacientes com TEA..

## Métodos

**Estudo da População:** Existem atualmente mais de 35.000 pacientes aprovados para uso medicinal de cannabis em Israel e

15.000 (~ 42,8%) deles recebem tratamento na Tikun-Olam Ltd. (TO), o maior fornecedor nacional de assistência médica de cannabis. Este estudo incluiu todos os pacientes que receberam licença de cannabis no TO com o diagnóstico de autismo anos 2015–2017.

Durante o processo de tratamento de rotina na clínica de cannabis, todos os pacientes dispostos foram submetidos a uma extensa avaliação e seu estado de saúde foi avaliado periodicamente pela equipe de tratamento. Na sessão de admissão, a enfermeira avaliaram um histórico médico completo. Os pais da paciente foram entrevistados pela enfermeira e preencheram uma ficha médica, questionário, que incluiu os seguintes domínios: demografia, comorbidades, hábitos, medicações concomitantes, medidas de qualidade de vida e uma lista detalhada de verificação de sintomas. Após a ingestão, a enfermeira aconselhou no plano de tratamento..

**Regime de tratamento.** O tratamento na maioria dos pacientes foi baseado no óleo de cannabis (um extrato de estirpe de CBD elevada dissolve-se em azeite numa razão THC: CBD de 1:20, 30% de CBD e 1,5% de THC) e foi submetida a titulação individualizada. A dose inicial foi uma gota sublingual três vezes ao dia com uma gota de óleo (0,05 ml) contendo 15 mg de CBD e 0,75 mg de 9-THC. O óleo continha 45% de azeite, 30% de CBD, 1,5% de THC, <1,5% de CBC, 0,5% de CBG, <0,5% de CBDV e <0,1% de CBN. Os demais ingredientes eram terpenos, flavonóides, ceras e clorofila.

Em pacientes que relataram alta sensibilidade a medicamentos previamente utilizados, o tratamento foi iniciado com óleo contendo 1:20 15% CBD e 0,75% THC. Em pacientes com distúrbios graves do sono, após o tratamento inicial fase, 3% de óleo de THC foi adicionado à dose da noite. Em casos com comportamento agressivo ou violento significativo, 3% Adicionou-se óleo de THC.

A dose foi aumentada gradualmente para cada doente, dependendo do efeito do óleo de cannabis no sintomas de acordo com o plano de tratamento e a tolerabilidade de cada paciente. Encontrar a dose ideal poderia levar até dois meses e a faixa de dosagem é ampla: de uma gota três vezes ao dia até 20 gotas três vezes por dia do mesmo produto. Após um mês, a equipe de tratamento contactou os pais para acompanhamento da progressão do tratamento. Às seis meses pacientes foram submetidos a uma avaliação adicional da intensidade dos sintomas, efeitos colaterais e qualidade de vida.

**Resultados do estudo.** Para análise de segurança, avaliamos a frequência dos seguintes efeitos colaterais em um e aos seis meses: efeitos fisiológicos - dores de cabeça, tontura, náusea, vômito, dor de estômago, palpitação do coração, queda da pressão arterial, queda de açúcar, sonolência, fraqueza, calafrios, coceira, olhos vermelhos / irritados, boca seca, tosse, aumento do apetite, visão turva, fala arrastada; efeitos colaterais cognitivos - inquietação, medo, efeito psico-ativo, alucinações, confusão e desorientação, diminuição da concentração, diminuição da memória ou outros.

Os pais foram convidados a fornecer detalhes sobre a incidência, duração e gravidade do efeito colateral relatado.

Para a análise da eficácia, usamos a abordagem de avaliação global, onde os pais dos pacientes foram questionados: “Como você avaliaria o efeito geral da cannabis na sua condição infantil?” as opções foram: melhora significativa, melhora moderada, ligeira melhora, sem alterações, ligeira deterioração, moderada deterioração e deterioração significativa. A avaliação da gravidade dos sintomas do autismo incluiu os seguintes itens: inquietação, raiva ataques, agitação, comprometimento da fala, comprometimento cognitivo, ansiedade, incontinência, depressão e muito mais. Qualidade de vida foi avaliada em uma escala de Likert variando de muito pobre a pobre, nem pobre nem bom e bom a muito bom<sup>34</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Médico da Universidade de Soroka e devido à natureza da análise dos dados com base nos dados clínicos obtidos rotineiramente, foi determinado que nenhum consentimento requeridos. Todos os métodos foram realizados de acordo com as pesquisas institucionais e internacionais relevantes diretrizes e regulamentos.

**A análise estatística.** Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como médias com desvio. Variáveis ordinárias ou variáveis contínuas com distribuição não normal foram apresentadas como medianas com um intervalo interquartil (IQR). Variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e porcentagem do total. Utilizamos o teste t e o teste t pareado para a análise das variáveis contínuas com distribuição normal. o teste não-paramétrico de Mann-Whitney U e o teste pareado de Wilcoxon foram utilizados sempre que as suposições paramétricas não pôde ser satisfeito.

Utilizamos a regressão logística para a análise multivariada de fatores associados ao sucesso do tratamento. Nós incluíram as seguintes variáveis nos modelos com base em considerações clínicas: idade, sexo, número de medicamentos crônicos, número de sintomas totais e os três sintomas mais prevalentes: inquietação, raiva ataques e agitação (como uma variável dicotômica - sim / não), como refletido na forma de ingestão. Valor de p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas no Clinical Centro de Pesquisa, Centro Médico da Universidade de Soroka, Beer-Sheva, Israel usando o IBM SPSS versão 22 (SPSS, Chicago, IL).





**Declarações.** O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Médico da Universidade de Soroka (número do estudo: SCRC-0415-15) e a necessidade de consentimento informado foi dispensada devido à natureza retrospectiva dos dados análise.

### Disponibilidade de dados

Os dados gerados e / ou analisados durante o estudo atual não estão disponíveis publicamente devido à confidencialidade médica mas estão disponíveis a partir do primeiro autor em formulário resumido pedido razoável pendente da aprovação do IRB..

### Referências

1. Bax, M. autismo. *Dev Med Criança Neurol* 36, 659-660 (1994).
2. Services, CD o. D. (Califórnia Saúde e Agência de Serviços Humanos, Departamento de Desenvolvimento Serviços de Sacramento, 1999).
3. Croen, LA, Grether, JK, Hoogstrate, J. & Selvin, S. mudando prevalência do autismo na Califórnia e. *Jornal de autismo e perturbações do desenvolvimento* 32, 207-215 (2002).
4. Boyle, CA et al. Tendências na prevalência de deficiência de desenvolvimento em crianças nos Estados Unidos, 1997-2008. *Pediatrics* 127, 1034-1042 (2011).
5. Lundström, S., Reichenberg, A., Anckarsäter, H., Lichtenstein, P. & Gillberg, fenótipo C. autismo contra diagnóstico registrada em crianças suecas: tendências de prevalência mais de 10 anos em amostras da população geral. *BMJ* 350, h1961 (2015).
6. Masi, A., DeMayo, MM, Glozier, N. & Guastella, AJ Uma Visão Geral do Transtorno do Espectro do Autismo, heterogeneidade e opções de tratamento. *Neuroscience Bulletin* 33, 183-193, <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y> (2017).
7. Aran, A., Cassuto, H. & Lubotzky, A. canabidiol Based Medical Cannabis em crianças com autismo a viabilidade Retrospective Study (P3.318). *Neurology* 90 (2018).
8. Anderson, CL et al. Canabidiol para o tratamento de epilepsia fármaco-resistente em crianças: estado actual da investigação. *Journal of Pediatric Neurology* 15, 143-150 (2017).
9. Kurz, R. & Blaas, K. Uso de dronabinol (delta-9-THC), em autismo: a-caso único estudo prospectivo com uma criança autista infantil precoce. *Canabinóides* 5, 4-6 (2010).
10. Kruger, T. & Christophersen, E. Um estudo de rótulo aberto de utilização de dronabinol (Marinol) na gestão de comportamento auto-prejudicial resistente ao tratamento em 10 pacientes com adolescentes c/ retardado. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 27, 433 (2006).
11. Maccarrone, M. et al. Anormal de receptores de mGlu 5 / acoplamento endocannabinoid em ratinhos sem FMRP e BC1 ARN. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1500 (2010).
12. Jung, K.-M. et al. Desacoplamento do complexo de sinalização endocanabinóide em um modelo de rato com a síndrome do X frágil. *comunicações Natureza* 3, 1080 (2012).
13. Busquets-Garcia, A. et al. Segmentação do sistema endocanabinóide no tratamento da síndrome do X frágil. *Nature Medicine* 19, 603 (2013).
14. Liu, QR et al. Espécies diferenças no receptor de canabide 2 (gene CNR2): identificação de novas isoformas CB2 roedor e humanos, a expressão tecido diferencial e regulação por ligandos dos receptores de canabindes. *Genes, Brain and Behavior* 8, 519-530 (2009).
15. Kerr, D., Downey, L., Conboy, M., Finn, D. & Roche, M. Alterações no sistema endocannabinoid no modelo de rato de ácido valpróico autismo. *pesquisa comportamental cérebro* 249, 124-132 (2013).
16. Wei, D. et al. sinalização endocanabinóide medeia recompensa social impulsionada pela oxitocina. *Proceedings da Academia Nacional de Ciências* 112, 14084-14089 (2015).
17. SINISCALCO, D. et al. Cannabinoid receptor de tipo 2, mas não tipo 1, é sobre-regulada em células mononucleares do sangue periférico de crianças com ected por perturbações autistas. *Jornal de autismo e perturbações do desenvolvimento* 43, 2686-2695 (2013).
18. Zamberletti, E., Gabaglio, M. & Parolaro, D. e do sistema e do espectro do autismo distúrbios endocanabinóides: insights de modelos animais. *International Journal of Molecular Sciences* 18, 1916 (2017).
19. Piomelli, De lógica molecular de sinalização endocannabinoid. *Natureza Neuroscience Eviews* 4, 873 (2003).
20. Colizzi, M., McGuire, P., Pertwee, RG e Bhattacharyya, S. E ect de cannabis na sinalização de glutamato no cérebro: Uma revisão sistemática da evidência humana e animal. *Neuroscience & biocomportamental Eviews* 64, 359-381 (2016).
21. Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P. & Heinrichs, M. oxitocina e vasopressina no cérebro humano: neuropeptídeos sociais para medicina translacional. *Nature Neuroscience Eviews* 12, 524 (2011).
22. Verde, JJ & Hollander, E. autismo e ocitocina: empreendimentos em translacional abordagens terapêuticas. *Neuroterapêuticas* 7, 250-257 (2010).
23. Lin, I-F. et al. ee ect de oxitocina intranasal versus o tratamento com placebo nas respostas autonômicas para sons humanos em autismo: um estudo duplo-cego, aleatorizado, controlado por placebo, cruzado. *autismo molecular* 5, 20 (2014).
24. Radbruch, L. & Nauck, F. Uma revisão dos efeitos colaterais e complicações com tratamento de canabinóides. *Schmerz (Berlim, Alemanha)* 17, 274-279 (2003).
25. Walsh, D., Nelson, KA & Mahmoud, F. Estabelecida e potenciais aplicações terapêuticas dos canabinóides em oncologia. *Cuidados de suporte em Câncer* 11, 137-143 (2003).
26. Fabre, LF & Mclendon, D. Cacy ee e segurança de nabilona (um canabinóide sintético) no tratamento de ansiedade. *Te Journal of Clinical Pharmacology* 21 (1981).
27. Walther, S., Schupbach, B., Seifritz, E., Homan, P. & Strik, W. randomizado, controlado cruzamento de dronabinol, 2,5 mg, por agitação em 2 pacientes com demência. *Jornal da psicofarmacologia clínica* 31, 256-258 (2011).
28. Walther, S., Mahlberg, R., Eichmann, U. & Kunz, D. delta-9-tetrahydrocannabinol para agitação noturna em demência grave. *Psychopharmacology* 185, 524-528 (2006).
29. Volicer, L., Stelly, M., Morris, J., McLaughlin, J. & Volicer, BJ E ects de dronabinol em anorexia e comportamento perturbado em pacientes com doença de Alzheimer. *Jornal Internacional de psiquiatria geriátrica* 12, 913-919 (1997).
30. Salzman, C., Kochansky, GE, Van der Kolk, BA & Shader, RI ee ect de marijuana no processo pequeno grupo. *American journal Te de drogas e abuso de álcool* 4, 251-255 (1977).
31. Salzman, C., van der Kolk, BA & Shader, RI marijuana e hostilidade em um ambiente em pequenos grupos. *Jornal Te Americana de Psiquiatria* (1976).
32. Crippa, J. A. S. et al. Bases neuronais dos efeitos ansiolíticos do canabidiol (CBD) no transtorno de ansiedade social generalizada: um estudo preliminar.
33. bergamaschi, MM et al. Canabidiol reduz a ansiedade induzida por falar em público simulada em pacientes com fobia social, virgens de tratamento. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219 (2011).
34. Group, W. Desenvolvimento da qualidade Organização Mundial da Saúde WHOQOL-BREF de avaliação de vida. *medicina psicológica* 28, 551-558 (1998).

### Agradecimentos

Tikun Olam LTD. apoiou o estudo.

## Contribuições do autor

L.B.L.S., V.N. e R.M. planejou o estudo; N.S. coletou os dados, L.B.L.S. e V.N. analisaram os dados, L.B.L.S. escreveu o manuscrito, V.N. e G.M. revisou e aprovou o manuscrito.

## informação adicional

**Informação suplementar** acompanham este documento em <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>.

**Interesses competitivos:** L.B.L.S. e N.S. são funcionários da Tikun-Olam Ltd. V.N. é um membro pago do Tikun Conselho consultivo científico da Olam Ltd. R.M. e G.M. não tem conflitos de interesse relativos à corrente desse manuscrito.

**Nota do Editor:** A Springer Nature permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.



**Acesso aberto** Este artigo está licenciado sob uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional Licença, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, contanto que você dê o devido crédito ao (s) autor (es) original (is) e à fonte, forneça um link para o criativo

Licença Commons e indique se foram feitas alterações. As imagens ou outro material de terceiros neste artigo estão incluídos na licença Creative Commons do artigo, salvo indicação em contrário numa linha de crédito material. Se o material não estiver incluído na licença Creative Commons do artigo e o uso pretendido não for permitido por regulamento estatutário ou exceda o uso permitido, você precisará obter permissão diretamente do titular dos direitos autorais. Para ver uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© e autor (s) 2019

Tradução

