

## **EFEITO DOS CANABINOIDES NO COMPORTAMENTO SOCIAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ana Gabriela Prazeres Oliveira <sup>1</sup>, Leila Márcia Fróes da Silva <sup>1</sup>, Julita Maria Freitas Coelho <sup>1</sup>,

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p500-517>

Artigo publicado em 09 de março de 2025

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o efeito e segurança dos canabinoides no comportamento social de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). **Métodos:** revisão sistemática seguindo as diretrizes do Prisma 2020. A seleção dos artigos foi baseada nos critérios PICOS, incluindo crianças e adolescentes diagnosticados com TEA como população-alvo. A intervenção consistiu no uso de canabinoides com comparação entre o grupo que recebeu canabinoides e um grupo controle, que recebeu placebo. Os desfechos avaliados incluíram a eficácia dos canabinoides no manejo dos sintomas do TEA, além da segurança e a ocorrência de efeitos adversos. Foram considerados ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs), ECRs cruzados, ensaios clínicos quase-randomizados e estudo observacional do tipo coorte. **Resultados:** A triagem inicial resultou na seleção de 116 artigos com base no título e resumo, enquanto 97 foram excluídos nessa fase. Na etapa de seleção, dois revisores independentes realizaram a leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 06 artigos. Os estudos demonstraram melhora no comportamento social com poucos eventos adversos. **Conclusões:** O canabinoide é uma alternativa terapêutica promissora para crianças e adolescentes com TEA, proporcionando melhorias em comportamentos sociais, agitação psicomotora e ansiedade, além de ser uma opção relativamente segura.

**Palavras-chave:** Canabidiol; Comportamento social; Transtorno do Espectro Autista; Segurança

# **EFFECT OF CANNABINOIDS IN THE SOCIAL BEHAVIOR OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW**

## **ABSTRACT**

Objective: To evaluate the effect and safety of cannabinoids on the social behavior of children and adolescents with Autism Spectrum Disorder (ASD). Methods: The study was conducted through a systematic review following the Prisma 2020 guidelines. The selection of articles was based on the PICOS criteria, including children and adolescents diagnosed with ASD as the target population. The intervention consisted of cannabinoid use at any dose and route of administration, with a comparison between the group that received cannabinoids and a control group that received a placebo. The outcomes assessed included the efficacy of cannabinoids in managing ASD symptoms, as well as safety and the occurrence of adverse effects. Randomized controlled trials (RCTs), crossover RCTs, quasi-randomized clinical trials were considered and cohort-type observational studies. Results: The initial screening resulted in the selection of 116 articles based on the title and abstract, while 97 were excluded at this stage. In the selection phase, two independent reviewers performed a full reading of the selected articles, resulting in the inclusion of 06 articles. The studies demonstrated improvement in social behavior with few adverse events. Conclusions: Cannabinoids are a promising therapeutic alternative for children and adolescents with ASD, providing improvements in social behaviors, psychomotor agitation, and anxiety, and being a relatively safe option.

**Keywords:** Cannabidiol; Social behaviour; Autism Spectrum Disorder; Safety.

**Instituição afiliada** – Centro universitário Unidompedro Afya

**Autor correspondente:** Ana Gabriela Prazeres Oliveira

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição neurológica e de desenvolvimento que emerge na infância precoce, e que afeta significativamente a comunicação, o comportamento, e a interação social.<sup>1</sup> O diagnóstico é realizado com base nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.<sup>2</sup> Dados recentes apontam que aproximadamente uma em cada 36 crianças de oito anos nos Estados Unidos, ou 2,8% da população, são diagnosticadas com TEA, conforme relatado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).<sup>3</sup> Além disso, projeções indicam um aumento de 42,7% nos casos de autismo em crianças menores de cinco anos até 2050 nos Estados Unidos, alcançando cerca de 76.000 crianças.<sup>4</sup>

No Brasil, estudo realizado com crianças de até 12 anos atendidas no Centro de Atenção Psicossocial Infanto-juvenil (CAPSi) entre 2013 e 2019 identificou incidência acumulada foi de 13,2/10.000 casos de transtorno global do desenvolvimento, sendo que 30,6% dos casos eram autismo infantil.<sup>5</sup> Ademais, o Censo Escolar de 2023 do Brasil mostrou 636.202 matrículas de crianças e adolescentes com autismo.<sup>6</sup>

Apesar dessas taxas supracitadas, atualmente, ainda não existem terapias medicamentosas aprovadas para tratar os sintomas nucleares do TEA. Diversos grupos de medicação, como os neurolépticos, têm sido utilizados na prática clínica, mas, sem especificidade para seus sintomas-alvo. Os tratamentos disponíveis, incluindo o uso de neurolépticos, frequentemente afetam funções neurológicas e cerebrais não comprometidas pelo autismo, o que suscita o desenvolvimento de agentes terapêuticos específicos para os sintomas centrais do TEA.<sup>1,7,8</sup>

O canabidiol (CBD) parece atuar modulando os sistemas excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central (SNC). Ele aumenta os níveis de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, em áreas subcorticais (como os gânglios da base) e diminui esses níveis em regiões corticais, como o córtex pré-frontal dorso-medial. Ao mesmo tempo, reduz os níveis de neurotransmissores inibitórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), tanto em regiões corticais quanto subcorticais de pessoas com TEA.<sup>9</sup>

Assim, o interesse pelo uso de canabinoides, como o CBD e o tetrahydrocannabinol



(THC), tem crescido significativamente. A princípio, sabe-se que os canabinoides podem oferecer benefícios, como a redução de problemas comportamentais, hiperatividade e distúrbios do sono, com menos efeitos colaterais metabólicos e neurológicos em comparação aos neurolépticos.<sup>10</sup>

Por fim, visto que a clínica dessa doença afeta o desenvolvimento infantil, a qualidade de vida e causa sofrimento aos autistas e familiares, justifica-se ampliar as evidências científicas quanto ao uso dos canabinoide nesta população buscando provável incorporação do mesmo como tratamento ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, esta revisão sistemática tem o objetivo de avaliar o efeito e segurança dos canabinoides no comportamento social de crianças e adolescentes com TEA.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática elaborada com base nas premissas do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (Prisma 2020)*<sup>11</sup> e com protocolo de revisão registrado na base *Internacional Prosective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO)*, com número de identificação CRD42024598316.

A inclusão de artigos para essa revisão seguiu os critérios de elegibilidade do acrônimo PICOS:

**População (P):** crianças e adolescentes diagnosticados com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA).

**Intervenção (I):** uso de canabinoides ou medicamentos à base de canabinoides, em qualquer dose, por qualquer duração, e administrados por qualquer via de administração (oral, sublingual, etc.).

**Comparação (C):** placebo (quando ensaio clínico).

**Outcomes/Desfechos (O):** melhora das alterações comportamentais, como interação social e agressividade, cognitivas e emocionais, e do escore das escalas aplicadas do TEA e ocorrência de efeitos adversos.

**Tipo de estudo (S):** foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs), ECRs cruzados, ensaios clínicos quase-randomizados e estudos



observacionais do tipo coorte que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão.

A busca dos artigos ocorreu nas bases de dados eletrônicas: *United States National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *clinicaltrials.gov*, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), Scopus, Embase, *Cochrane* e *Web of Science*. Os critérios de inclusão foram estudos nas línguas inglês e português nos últimos 10 anos e os critérios de exclusão estudos cuja população tivesse síndrome de Rett, outras doenças neurocognitivas, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e epilepsia.

Para a realização da busca bibliográfica, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "cannabis," "cannabinoid," "endocannabinoid," "cannabidiol," "THC," "CBD," "dronabinol," "delta-9-tetrahydrocannabinol," "marijuana," "hashish" combinadas com "Autism Spectrum Disorders," "Autism Spectrum Disorder," "Autistic Disorder," "Autism," "Kanner Syndrome," "Childhood Autism," e "Early Childhood Autism," conforme os descritores do DECS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), combinadas com os operadores booleanos (AND, OR, NOT). Além disso, as referências de todos os artigos selecionados foram avaliadas em busca de trabalhos que não foram identificados na busca inicial.

As variáveis do estudo foram: melhora dos sintomas comportamentais associados ao TEA (agressividade, interação social, agitação psicomotora, concentração, interação social com os pares, linguagem verbal, ansiedade; movimentos repetitivos e estereotipados), escore de escalas associadas à avaliação do TEA e efeitos adversos. Estas variáveis foram avaliadas a partir da: média padronizada, mediana, desvio padrão, diferença de médias ou diferença de médias padronizadas e p-valor.

As escalas aplicadas no TEA geralmente são:

- o Home Situation Questionnaire-ASD (HSQ-ASD) - Questionário de Situação Domiciliar para TEA
- o Escala Clinical Global Impression-Improvement com pontos de ancoragem de comportamento disruptivo (CGI-I) - Escala de Impressão Clínica Global de Melhora (CGI-I) com pontos de ancoragem para comportamento disruptivo
- o Escala de Responsividade Social (SRS-2)



- o Índice de Estresse Parental do Autismo (APSI)
- o Childhood Autism Rating Scale- CARS - Escala de Avaliação do Autismo Infantil (CARS)
- o Autism Treatment Evaluation Checklist – ATEC: Lista de Verificação de Avaliação de Tratamento do Autismo (ATEC)
- o Instrumentos de Avaliação Neuropsicológica
- o Programa de Observação Diagnóstica do Autismo (ADOS)
- o Escala Vineland

A seleção dos estudos foi conduzida de forma independente por dois avaliadores. Inicialmente, os estudos foram triados com base na análise dos títulos e resumos, posteriormente através da leitura completa quanto ao cumprimento dos critérios de inclusão. As discordâncias entre os avaliadores foram mediadas por um pesquisador com expertise metodológica e conhecimento aprofundado na temática, responsável pela aprovação final da seleção. Os estudos que atenderam aos critérios estabelecidos foram então submetidos a uma análise minuciosa de seu conteúdo completo.

Após a leitura dos estudos selecionados, foi feita a extração de dados por dois avaliadores independentes e, posteriormente, se obteve um consenso entre eles. Os seguintes dados foram extraídos e colocados em planilhas pré-definidas do Microsoft Excel® para organização e gerenciamento de dados:

- Identificação do estudo: ID do estudo; primeiro autor; ano de publicação; DOI/PMID; nome das intervenções; tamanho da amostra; duração do estudo; tipo de publicação e critérios de elegibilidade.
- Desenho do estudo: o desenho do estudo; número de braços do estudo; como foi realizada a randomização; o método de sigilo de alocação, se utilizado; se houve cegamento e em quais níveis.
- Análises do estudo.
- Características da linha de base: número de participantes, idade e sexo.
- Tratamentos concomitantes.
- Instrumento de avaliação do desfecho de interesse: instrumento utilizado; escores e interpretação.



- Detalhes da intervenção: tipo de intervenção; dosagem; modo do uso; frequência e duração; número de indivíduos randomizados; tipo de placebo; duração máxima de seguimento.

- Resultados dos estudos.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi conduzida por dois avaliadores independentes, com o objetivo de minimizar julgamentos tendenciosos e reduzir o impacto de possíveis vieses dos avaliadores. As divergências entre os dois avaliadores foram resolvidas por meio de consenso.

Os ensaios clínicos foram avaliados quanto ao risco de viés utilizando a ferramenta *Cochrane Risk-of-Bias*<sup>12</sup> para estudos randomizados (RoB 2), sendo classificados como “alto”, “baixo” ou “incerto” em cinco domínios: viés no processo de randomização, viés devido a desvios da intervenção pretendida, viés devido a dados de resultado incompletos, viés na mensuração do desfecho e viés na seleção dos resultados relatados. Os estudos de coorte foram avaliados através do *Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions* (ROBINS-I)<sup>13</sup>, que inclui sete domínios: viés por confundimento, viés na seleção dos participantes, viés na classificação das intervenções, viés decorrente de desvios da intervenção pretendida, viés na mensuração dos desfechos, viés devido a dados de desfecho incompletos e viés na seleção dos resultados relatados.

Os julgamentos sobre o risco de viés foram utilizados para avaliar a qualidade da evidência geral empregando a escala *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>14</sup>. Esta abordagem permitiu uma avaliação sistemática da qualidade da evidência e a força das recomendações em revisões sistemáticas.

No que concerne à avaliação da qualidade metodológica, os ensaios clínicos selecionados foram submetidos à aplicação da escala de Jadad<sup>15</sup>, em seguida aplicada a escala de Downs & Black<sup>16</sup> para confirmar a validade. E os estudos observacionais do tipo coorte foram avaliados quanto a qualidade metodológica pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)<sup>17</sup> podendo ser de alta qualidade se 7 a 9 estrelas, qualidade moderada se 4 a 6 estrelas e baixa qualidade se 0 a 3 estrelas.

O estudo utilizou dados secundários e públicos não sendo necessário submeter à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Bem como, não utilizou fontes de

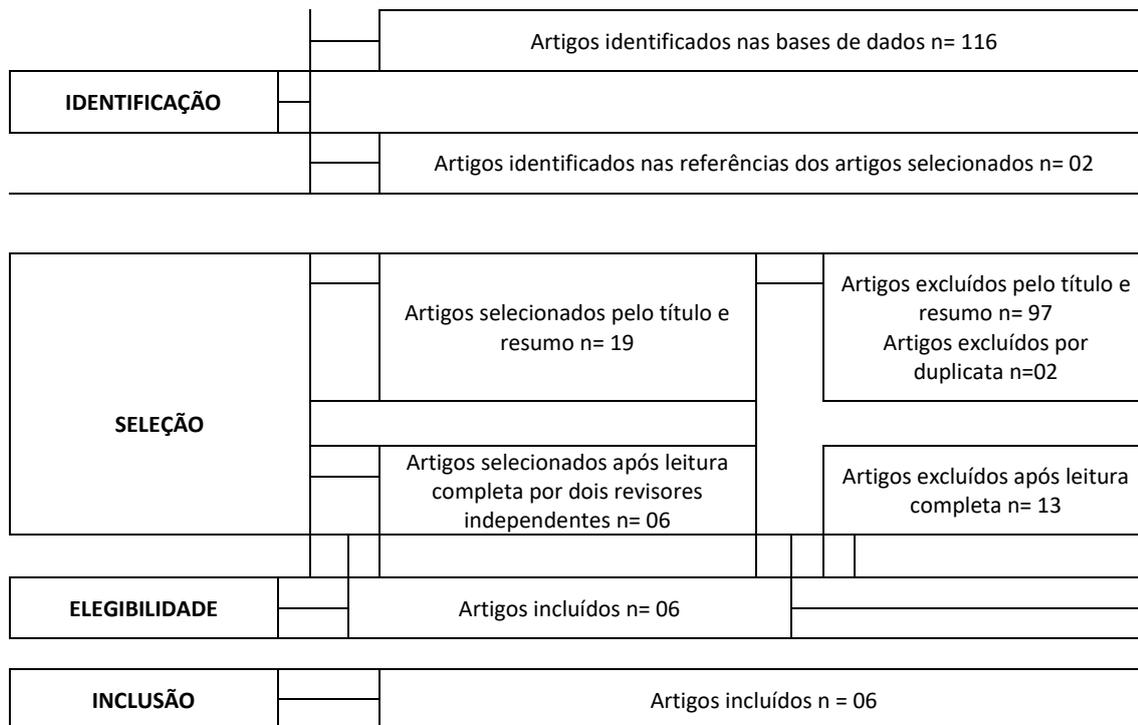
financiamento de pesquisa científica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a estratégia de busca bibliográfica, foram inicialmente localizados 116 artigos científicos. Desse total, extraíram-se as duplicatas e aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade, conforme apresentado no PRISMA<sup>11</sup>, conforme Figura 1. Ao final, foram selecionados 02 ensaios clínicos e 04 estudos de coorte não controlados retrospectivos que contemplaram os critérios de inclusão desta revisão sistemática.

Os artigos selecionados foram descritos quanto às suas características, tipo de estudo, objetivo, população do estudo e regime de tratamento no Quadro 1.

**Figura 1:** Fluxograma de seleção de estudos para a revisão sistemática e meta-análise



Fonte: Autoria própria, adaptado do PRISMA.

A amostra populacional dos estudos ficou em torno de 21 a 150 participantes. Estudos maiores, como os de Aran *et al.*<sup>18</sup> (150 participantes) e Hacohen *et al.*<sup>19</sup> (110 participantes), forneceram dados mais robustos e confiáveis sobre a eficácia e segurança dos canabinoides. No entanto, estudos menores, como Kuester *et al.*<sup>20</sup>, com apenas 21 participantes, ofereceram resultados preliminares valiosos, demonstrando a

necessidade de individualização da dose para o sucesso terapêutico.

**Quadro 1:** Características dos estudos selecionados para revisão sistemática.

| Estudo Autor/ano                        | Tipo do estudo   | Objetivo principal  | População do estudo   | Regime de tratamento   |
|---|--|---|---|--|
| Aran et al., <sup>18</sup> 2021         | Prova de conceito, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. | Testar a superioridade do extrato de planta inteira sobre o placebo no tratamento de problemas comportamentais associados ao TEA, usando o HSQ-ASD e o CGI-I para comportamentos perturbadores.   | 150 crianças<br>5 e 21 anos; Média+dp:<br>11,8±4,1;<br>Mediana: 11,25<br>♂: 80%<br>♀: 20%<br><br>Perda da amostra: 18 | (1) placebo oral,<br>(2) extrato de cannabis de planta inteira contendo CBD e THC na proporção de 20:1<br>(3) CBD puro e THC puro na mesma proporção.<br>Dose média no primeiro período: 5,7±2,6 mg/kg/d de CBD.<br><br>Regime: placebo ou canabinoides por 12 semanas seguido por um washout de 4 semanas e cross-over predeterminado por mais 12 semanas |
| Silva Junior et al., <sup>21</sup> 2024 | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.          | Avaliar a eficácia do extrato de cannabis rico em CBD em crianças com TEA, monitorando aspectos do DSM-5 critérios diagnósticos (interação social, fala, estereótipos agressividade, agitação psicomotora, concentração prejudicada, distúrbios alimentares, distúrbios do sono e ansiedade). | 60 crianças<br>5 e 11 anos<br>Média+dp: 7,68 ± 1,74<br><br>♂: 86,7%<br>♀: 13,3%<br><br>Perda da amostra: 04           | (1) placebo oral,<br>(2) extrato de cannabis de planta inteira contendo CBD e THC<br>Dose: seis gotas diárias, até uma dose máxima de 70 gotas diárias em 2 doses.<br>Duração: 12 semanas  |
| Aran et al., <sup>22</sup> 2019         | Estudo de coorte retrospectivo                                       | Avaliar a eficácia da cannabis rica em canabidiol em crianças com TEA (transtorno do espectro autista) e problemas comportamentais graves.  | 60 crianças<br>5–18 anos. Média:<br>11.8±3.5<br><br>♂: 83%<br>♀: 17%<br><br>Perda da amostra: 09                      | Extrato de cannabis de planta inteira contendo CBD e THC na proporção de 20:1<br>Dose inicial de CBD foi de 1 mg/kg/dia, com dose máxima de 10 mg/kg/dia<br>Duração: 7–13 meses de tratamento  |
| Barchel et al., <sup>23</sup> 2019      | Estudo de coorte retrospectivo                                       | Relatar a experiência dos pais que administram, sob supervisão, canabinoides orais a seus filhos com TEA.   | 53 crianças<br>Mediana:11<br>Anos (4-22)<br>♂: 85%<br>♀: 15%<br><br>Perda da amostra: 15                              | Óleo de canabinoide oral - canabidiol e THC na proporção de 20:1<br>Dose: 16 mg/kg para CBD e 0,8 mg/kg para THC<br>Duração: 66 dias   |



|  |                                |   |   |   |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| Kuester <i>et al.</i> , <sup>20</sup> 2017 | Estudo de coorte retrospectivo | Relatar achados preliminares em pacientes com TEA (transtorno do espectro autista) tratados com extratos orais de cannabis. | 20 crianças e 01 adulto<br>Idade média: 9 anos, 10 meses (26 meses-22 anos)<br>♂: 15 pacientes<br>♀: 06 pacientes<br>Perda da amostra: 15 | Extrato integral de cannabis, apresentação sublingual<br>Duração: 7,6 meses (variando de 3 a 12 meses)  |
| Hacohen <i>et al.</i> , <sup>19</sup> 2022 | Estudo aberto prospectivo      | Examinar a eficácia de 6 meses de tratamento com cannabis rica em CBD em crianças e adolescentes com TEA.                   | 110 pacientes<br>Idade média: 9,3 anos, faixa etária: 5–25 anos<br>♂: 65 pacientes<br>♀: 45 pacientes<br>Perda da amostra: 28             | Extrato de cannabis medicinal da planta inteira na proporção de 20:1<br>Dose inicial: 0,3 mg de THC e 5,7 mg de CBD.<br>Dose final não excedeu 10 mg/kg/dia de CBD e 0,5 mg/kg/dia de THC.<br>Duração: 06 meses |

Fonte: Autores (2024)

As características gerais dos ensaios clínicos e coorte incluíram como tipo de intervenção extrato de Cannabis contendo CBD (canabidiol) e o THC, utilizados por via oral ou sublingual e utilizados por um tempo variando entre 66 dias a 13 meses (Quadro 1). O ECR de Aran *et al.*<sup>18</sup> dividiu os participantes em três grupos: extrato de planta inteira, canabinoide puro, e placebo. E o ensaio clínico de Silva Júnior<sup>21</sup>, dividiu os participantes em dois grupos: um grupo de tratamento que recebeu um extrato de cannabis rico em canabidiol (CBD) e um grupo controle que recebeu um placebo. Em contrapartida, os estudos de coorte retrospectivos seguiram pacientes usando canabinoide contendo CBD e THC sem grupo controle.

Os aspectos gerais dos desfechos podem ser vistos na Tabela 1. As variáveis forneceram uma visão abrangente da eficácia e segurança do tratamento com canabinoides em pacientes com TEA, permitindo identificar padrões de resposta terapêutica conforme os sintomas e escalas de avaliação utilizadas.

Silva Júnior *et al.*<sup>21</sup> utilizou a ferramenta ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) e a escala CARS (Childhood Autism Rating Scale) que são utilizadas para a avaliação de crianças com TEA. Aran *et al.*<sup>18</sup> (2021) analisou a resposta do canabinoide através da aplicação de *Home Situation Questionnaire-ASD* (HSQ-ASD), o *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I), o *Autism Parenting Stress Index* (APSI) e a Escala de Responsividade Social (SRS-2). Assim como o estudo de coorte de Aran *et al.*<sup>22</sup>. Hacohen *et al.*<sup>19</sup> utilizou ADOS-2, Vineland-3, e SRS-2; Kuester *et al.*<sup>20</sup> através do APSI; e Barchel



*et al.*<sup>23</sup> por entrevista dos pais em contato telefônico.

No geral, segundo Aran *et al.*<sup>18</sup> não houve melhora significativa nos sintomas comportamentais para os tratamentos com CBD e THC através da aplicação do HSQ-ASD e o APSI. No entanto, pelo CGI-I, 49% dos que receberam o extrato de planta inteira apresentaram melhora notável, comparado a 21% no grupo placebo. Já no grupo que recebeu o extrato purificado, 38% mostraram melhora, embora não muito diferente do placebo. Quanto à relação entre desfechos clínicos e variáveis como sexo, idade, dose de canabinoides, e uso de medicação habitual, foi observada uma vantagem de desfecho para o sexo masculino e quanto menor for a idade e maior a dose (Tabela 1).

O estudo de Silva Junior *et al.*<sup>21</sup> mostrou que as crianças tratadas com extrato de cannabis tiveram resultados satisfatórios nas interações sociais, na agitação psicomotora, na redução da ansiedade e no aumento do consumo de refeições em comparação com o grupo placebo. Além disso, descreveu médias medianas, desvios padrão e valores de p dos resultados a partir das escalas CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) e ATEC (*Autism Treatment Evaluation Checklist*), e variáveis associadas ao TEA que estão sumarizadas na Tabela 1. Nas escalas CARS e ATEC nenhum dos p-values foi inferior a 0.05, indicando que as diferenças observadas não são estatisticamente significativas. Diferente da avaliação das variáveis associadas ao TEA por meio de questionário semiestruturado que observou nas crianças que receberam o extrato de cannabis rico em CBD melhora (com p-valor significativo) na agitação psicomotora, na aceitação da refeição, tiveram interação social muito melhorada e ficaram menos ansiosas, quando comparadas às crianças do grupo controle.

Corroborando com os resultados dos ensaios clínicos, os estudos de coorte demonstraram resultados positivos em relação à eficácia do tratamento com cannabis. Esses dados indicam que a administração de cannabis pode acarretar melhora nos comportamentos problemáticos associados ao TEA, refletindo um potencial para aumentar a qualidade de vida dessas crianças e suas famílias, com mínimos efeitos colaterais.

**Tabela 1:** Resultados dos estudos selecionados sobre canabinoides no tratamento do TEA.

| Estudo         | Resultado por instrumento de avaliação, por sexo, idade, medicação concomitante e dose | Resultado dos efeitos colaterais |
|----------------|--|----------------------------------|
| Aran <i>et</i> | CGI-I (Melhora no comportamento disruptivo): Extrato de planta inteira: 49%;           | Não houve eventos                |



|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>al.,<sup>18</sup><br/>2021</p>                 | <p>Canabinoide puro: 38%; Placebo: 21%<br/> <b>HSQ</b> (Melhora no comportamento disruptivo): Extrato de planta inteira: 53%; Canabinoide puro: 55%; Placebo: 46%<br/> <b>APSI</b> (Melhora no comportamento disruptivo): Extrato de planta inteira: 42%; Canabinoide puro: 45%; Placebo: 26%<br/> <b>HSQ-ASD</b> (Mediana de melhora): Extrato de planta inteira: 1,1; Canabinoide puro: 0,7; Placebo: 0,5; Valor de p= 0,575<br/> <b>APSI</b> (Mediana de melhora): Extrato de planta inteira: 5,4; Canabinoide puro: 4,9; Placebo: 1,5; Valor de p= 0,502<br/> <b>SRS-2</b> (Mediana de melhora): Extrato de planta inteira: 14,9; Canabinoide puro: 8,2; Placebo: 3,6; Valor de p= 0,009<br/> <math>\sigma</math>: &gt; chance de melhora no QSS-ASD e SRS-2<br/> &lt; idade: &gt; chance de melhora no CGI-I e APSI<br/> &gt; dose de extrato integral: melhora comportamental &gt;no CGI-I (rs*= -0,29, n=45, p=0,050).</p>  | <p>adversos graves.<br/> <b>Eventos comuns:</b><br/> Sonolência (28%),<br/> Diminuição do apetite (25%) com extrato de planta inteira.<br/> Canabinoides puros: 23%<br/> sonolência, 21%<br/> diminuição do apetite.</p> |
| <p>Silva Junior et al.<sup>21</sup>,<br/>2024</p> | <p><b>ATEC e CARS</b> - Sem diferença significativa<br/> <b>Média (mediana) ± desvio padrão e p-valor - Escala CARS:</b> Cannabis - 33,47 (31,00) ± 8,48; Placebo 37,83 (39,00) ± 9,02; p-valor 0,188<br/> <b>Média (mediana) ± desvio padrão e p-valor - Escala ATEC</b><br/> Linguagem: Cannabis -12,16 (12,00) ± 7,49; Placebo 13,14 (13,00) ± 8,18; p-valor 0,254<br/> Socialização: Cannabis - 13,64 (15,00) ± 6,31; Placebo - 17,83 (18,00) ± 9,83; p-valor 0,113<br/> Social/ cognitiva: Cannabis - 25,35 (25,00) ± 10,79; Placebo - 27,17 (25,00) ± 11,03; p-valor: 0.119<br/> Total: Cannabis - 64,84 (63,00) ± 26,82; Placebo- 75,00 (78,00) ± 32,89; p-valor: 0.098<br/> <b>Média (mediana) ± desvio padrão e p-valor -Variáveis associadas ao TEA</b><br/> Agressividade: Cannabis- 0,81 (0,00) ± 1,05; Placebo - 1,39 (1,00) ± 1,36; p-valor 0,2149<br/> Agitação psicomotora: Cannabis- 1,64 (2,00) ± 1,28; Placebo-2,65 (3,00) ± 1,14; p-valor: 0,00295*<br/> Concentração: Cannabis -1,71 (2,00) ± 1,07; Placebo- 2,96 (3,00) ± 0,86; p-valor: 0,269<br/> Dormir: Cannabis 0,77 (0,00) ± 1,61; Placebo- 0,28 (0,00) ± 0,59; p-valor: 0,0711<br/> Interação social: Cannabis 1,68 (2,00) ± 1,01; Placebo- 2,83 (3,00) ± 1,10; p-valor - 0,000268 ‡<br/> Discurso: Cannabis 1,32 (1,00) ± 1,42; Placebo: 1,72 (1,00) ± 1,55; p-valor:0,3918<br/> Ansiedade: Cannabis 1,84 (2,00) ± 1,39; Placebo: 2,90 (3,00) ± 1,23; p-valor: 0,0159*</p> | <p>Tontura e insônia em uma criança; cólica em uma criança e ganho de peso em uma criança</p>  |
| <p>Aran et al.,<sup>22</sup><br/>2019</p>         | <p><b>CGI</b><br/> Problemas comportamentais: 61% relatados pelos pais como "muito melhorado" ou "muitíssimo melhorado"<br/> Ansiedade: 39% apresentaram melhora significativa<br/> Problemas de comunicação: 47% apresentaram melhora significativa<br/> <b>HSQ-ASD</b><br/> Melhora: 29%<br/> Passando da Linha de base: 4,74±1,82 para Pós-tratamento: 3,36±1,56<br/> Melhora média: 1,38±1,79 (Mediana: 0,81)<br/> <b>APSI:</b><br/> Melhora: 33%<br/> Passando da Linha de base: 2,04±0,77 para Pós-tratamento: 1,37±0,59<br/> Melhora média: 0,66±0,74 (Mediana: 0,53)<br/> <b>Uso de medicamentos habituais após tratamento:</b><br/> 33% usaram menos ou em doses menores<br/> 24% interromperam o uso<br/> 8% aumentaram a dose ou quantidade de medicamentos</p>   | <p>Eventos adversos foram relatados por 57 pais. Os eventos adversos observados incluíram 14% distúrbios do sono, 9% irritabilidade e 9% perda de apetite. Uma menina apresentou um evento psicótico transitório.</p>    |



|  |   |   |
|--|---|---|
| Barchel <i>et al.</i> , <sup>23</sup> 2019 | Autoagressão e ataques de raiva (n = 34): Melhora: 67,6%; Piora: 8,8%<br>Hiperatividade (n = 38):Melhora: 68,4%; Sem mudança: 28,9%; Piora: 2,6%<br>Problemas de sono (n = 21): Melhora: 71,4%; Piora: 4,7%<br>Ansiedade (n = 17): Melhora: 47,1%; Piora: 23,5%   | Sonolência e mudança de apetite leves.                              |
| Kuester <i>et al.</i> , <sup>20</sup> 2017 | <b>CGI-I</b> – Melhora de 66,7%<br><b>APSI</b> - Melhora de 66,7%   | Dois pacientes tiveram mais agitação e um teve mais irritabilidade. |
| Hacohen <i>et al.</i> , <sup>19</sup> 2022 | <b>ADOS (Melhora nos escores):</b><br>Gravidade total (CSS): M = -0,56, SD = 0,1, p = 0,003;<br>Afeto social: M = -0,49, SD = 0,18, p = 0,001<br><b>SRS-2 (Melhora):</b><br>Geral: M = -3,29, SD = 1,13, p = 0,043<br>Subescala social: M = -2,51, SD = 1,19, p = 0,038<br>Subescala comportamento repetitivo/restrito: M = -2,88, SD = 1,14, p = 0,014<br><b>Vineland (Melhora):</b><br>Geral: M = 4,37, SD = 1,18, p < 0,001<br>Comunicação: M = 4,37, SD = 1,61, p = 0,008<br>Vida diária: M = 4, SD = 1,47<br>Socialização: M = 5,66, SD = 1,5, p < 0,001 | Não disponível  |

Fonte: Autores (2024)

Quanto ao risco de viés, foi observado “baixo risco” de viés dos ensaios clínicos, pela ferramenta Cochrane Risk-of-Bias (RoB 2)<sup>12</sup> conforme Quadro 2. Apenas no item “desfechos incompletos”, ambos demonstraram alto risco de viés por apresentarem perda de participantes durante o seguimento e por itens serem inaplicáveis nos questionários.

**Quadro 2:** Risco de viés dos ensaios clínicos.

|  | Cegamento da avaliação de resultados | Ocultação de alocação | Cegamento de participantes e profissionais | Cegamento de avaliações de estágio | Desfechos incompletos | Relatórios de desenvolvimento seletivo | Outras fontes de entendimento |
|--|--------------------------------------|-----------------------|--|------------------------------------|-----------------------|--|-------------------------------|
| Aran <i>et al.</i> <sup>18</sup> (2021)      | Low risk of bias                     | Low risk of bias      | Low risk of bias                           | Low risk of bias                   | High risk of bias     | Low risk of bias                       | Low risk of bias              |
| Silva Jr. <i>et al.</i> <sup>21</sup> (2024) | Low risk of bias                     | Low risk of bias      | Low risk of bias                           | Low risk of bias                   | High risk of bias     | Low risk of bias                       | Low risk of bias              |

■ Low risk of bias     
 ■ High risk of bias     
 ■ Uncertain risk of bias

Fonte: Autores (2024)

Por sua vez, a análise do risco de viés dos estudos de coorte e estudo aberto

aplicando ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions)<sup>13</sup> pode ser observada no Quadro 3. As opções de julgamento de cada domínio são: baixo risco de viés, moderado risco de viés, grave risco de viés, crítico risco de viés ou sem informação. De uma forma geral, os quesitos mostraram risco crítico nos diferentes vieses considerados, o que culminou também em uma pontuação geral para risco de viés na categoria “crítico” (Quadro 3).

**Quadro 3:** Risco de viés dos estudos de coorte através do ROBINS-I.

| Estudo                                     | D1      | D2      | D3      | D4      | D5      | D6             | D7      | Pontuação |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|----------------|---------|-----------|
| Aran <i>et al.</i> , <sup>16</sup> 2019    | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico        | Crítico | Crítico   |
| Barchel <i>et al.</i> , <sup>17</sup> 2019 | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico        | Crítico | Crítico   |
| Kuester <i>et al.</i> , <sup>14</sup> 2017 | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Sem informação | Baixo   | Crítico   |
| Hacohen <i>et al.</i> , <sup>13</sup> 2022 | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico | Crítico        | Baixo   | Crítico   |

Fonte: Autores (2024)

D1 – Viés por confundimento

D2 – Viés na seleção dos participantes

D3 – Viés na classificação das intervenções

D4 – Viés por desvio das intervenções pretendidas

D5 – Viés por dados faltantes

D6 – Viés na medida dos desfechos

D7 – Viés no relato dos desfechos

Tratando-se de qualidade metodológica, os ensaios clínicos avaliados pela Escala de Jadad<sup>15</sup> obtiveram uma pontuação máxima de 6, indicando uma boa qualidade. Essa avaliação foi corroborada pela aplicação da Escala de Downs & Black,<sup>16</sup> na qual cada estudo atingiu 25 pontos, apresentando perda de pontos devido à falta de descrição sobre o tratamento de dados ausentes e à ausência da análise de sensibilidade. Mesmo assim, esses estudos foram classificados como de alta qualidade.

Em relação à análise da qualidade metodológica dos estudos de coorte e estudo aberto, utilizando a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)<sup>17</sup>, apresentaram qualidade moderada por obterem cinco estrelas. No entanto, foram observadas limitações como a ausência de coorte não exposta, a ausência de desfecho de interesse no início do estudo e impossibilidade de comparabilidade das coortes.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram ensaios clínicos duplo-cego



e controlados por placebo e estudos de coorte não controlados retrospectivos, com o objetivo principal de avaliar o efeito o uso de canabinoides na redução de sintomas comportamentais sociais disruptivos em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). A média de idade dos participantes variou entre 5 e 22 anos, com predominância de indivíduos do sexo masculino.

Considerando a análise dos resultados e a ferramenta de avaliação aplicada, foi observado que o tratamento com canabinoides pode ter efeitos diferenciados dependendo da escala utilizada. Por exemplo, a Escala de Responsividade Social (SRS-2) mostrou melhorias mais significativas nos grupos que utilizaram o extrato de planta inteira em comparação com o placebo.<sup>18</sup> Por outro lado, outras escalas, como a CARS e o ATEC, não destacaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento e placebo, indicando que a escolha do instrumento de medida pode influenciar a interpretação dos resultados de eficácia.<sup>20</sup>

Os resultados do estudo de Aran *et al.*<sup>18</sup>, indicam que o uso de canabinoides, tanto na forma de extrato de planta inteira quanto como canabinoides puros, apresentou melhorias em diversas áreas avaliadas, inclusive o comportamento quando avaliados pela ferramenta HSQ-ASD e CGI-I, indicando que ambos os tipos de canabinoides podem ser benéficos. O extrato de planta inteira mostrou uma melhoria significativa no CGI-I, com 49% dos participantes apresentando melhorias em comparação com 21% no grupo placebo, indicando que esta forma de tratamento pode ser mais eficaz na redução de comportamentos disruptivos. Os canabinoides puros também tiveram melhora, embora menos expressiva, com 38% dos participantes apresentando resultados positivos.<sup>18</sup>

Acerca da melhora no comportamento social, Poleg *et al.*<sup>24</sup> e Agarwa *et al.*<sup>25</sup> constata os mesmos resultados positivos no comportamento dos pacientes com TEA ao usar este tratamento. Assim como, a revisão sistemática conduzida por Engler *et al.*<sup>26</sup> demonstra redução dos sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Outros benefícios foram estudados por Schapp *et al.*<sup>10</sup> que revelam uma associação significativa entre a melhora no sono, medida pela mudança nas consequências da CSHQ (Questionário de Hábitos de Sono das Crianças), e a redução nos comportamentos disruptivos e na gravidade dos sintomas principais. Isso se dá devido aos canabinoides possuírem um limiar de toxicidade relativamente elevado e



aparenta exercer propriedades ansiolíticas, antipsicóticas, antiepilépticas e neuroprotetoras.<sup>10, 24</sup> Esses efeitos podem ser mediados por receptores como serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, TRPV1, GPR55, GABA-A e PPAR $\gamma$ , além de atuar por meio da inibição da recaptação de adenosina.<sup>10</sup>

Em relação à segurança dos canabinoide, Aran *et al.*<sup>18</sup> e Silva Junior *et al.*<sup>21</sup> observaram que o tratamento com CBD foi bem tolerado pelas crianças, sem eventos adversos graves. No entanto, efeitos colaterais menores, como sonolência e diminuição do apetite, foram relatados, com 28% e 25% dos participantes no grupo de tratamento de Aran *et al.*<sup>18</sup> Bar-Lev Schleider *et al.*<sup>27</sup> também indicaram que a cannabis medicinal é bem tolerada e pode aliviar sintomas como convulsões, tiques, depressão e ataques de raiva, com uma alta taxa de adesão ao tratamento. Contudo, a ausência de eventos adversos graves em curto prazo não exclui a possibilidade de efeitos indesejados em longo prazo.

O estudo de Bar-Lev Schleider *et al.*<sup>27</sup> destacou que o uso de canabinoides, incluindo o CBD, foi considerado relativamente seguro tanto para adultos quanto para crianças, o que é um ponto positivo em termos de segurança. No entanto, é importante ressaltar que Poleg *et al.*<sup>24</sup> também observaram essa tolerabilidade, mas relataram alguns eventos adversos, ainda que poucos e sem gravidade significativa.

O uso de canabinoides no tratamento de comportamentos disruptivos e na melhora do comportamento social em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem avançado bastante e mostrado resultados promissores, embora ainda haja algumas limitações. Silva *et al.*<sup>21</sup> indicam que, apesar de evidências apontarem para a eficácia dos canabinoides no alívio de certos sintomas do TEA, essas evidências ainda são insuficientes.

Os resultados deste estudo apresentaram limitações significativas, em grande parte devido à heterogeneidade metodológica dos ensaios clínicos. Além disso, os estudos de coorte selecionados não incluíram grupos de controle sem exposição, o que comprometeu a qualidade metodológica. Os desfechos foram predominantemente avaliados por meio de relatos subjetivos de pais e cuidadores, o que pode introduzir viés, uma vez que a busca pela cura pode influenciar as percepções e os resultados. Esses fatores restringem a generalização dos achados e diminuem a robustez das conclusões.

A busca por artigos relevantes também enfrentou dificuldades, principalmente



porque a maioria das pesquisas sobre o tratamento do autismo foca em pacientes com epilepsia e outras condições neurocognitivas e neuropsiquiátricas. Além disso, muitos estudos incluíram pacientes até 22 anos, não se limitando exclusivamente ao público infantil e adolescente. Outra limitação observada foi a diversidade nas concentrações e formulações de canabinoides utilizadas, combinada com amostras populacionais pequenas e duração curta dos tratamentos, o que dificultou a comparação direta dos resultados e a definição de um protocolo de tratamento padronizado.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tratamento com canabinoide para crianças e adolescentes com TEA demonstrou ser uma alternativa terapêutica benéfica, oferecendo melhorias em comportamentos sociais, agitação psicomotora e ansiedade, além de ser uma opção relativamente segura. No entanto, existe uma escassez de estudos, especialmente no que diz respeito aos efeitos de longo prazo e à definição de doses ideais.

Em direção ao futuro da pesquisa nessa temática, recomenda-se, portanto, o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais controlados com uma população maior, com amostras homogêneas e de longo prazo, que possam validar os achados atuais e otimizar o cuidado e a qualidade de vida destas crianças e adolescentes e suas respectivas famílias. Isso poderá embasar uma provável incorporação do CBD como tratamento ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e o desenvolvimento de protocolos e diretrizes para a administração segura de canabinoides.

## **REFERÊNCIAS**

1. Nikolov R, Jonker J, Scahill L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet], 2006 [acesso em 2024 jun 26]; 28: s39-s46. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000500006>
2. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2023.
3. Maenner MJ. Prevalência e características do transtorno do espectro do autismo entre crianças de 8 anos — Rede de monitoramento de deficiências de desenvolvimento e



- autismo, 11 locais, Estados Unidos, 2020. *MMWR Surveillance Summaries*, Atlanta, 2023; 72(2):1–14.
4. Almeida ML, Neves AS. A popularização diagnóstica do autismo: uma falsa epidemia? *Psicologia: Ciência e Profissão* [Internet], 2020 [acesso em 2024 jun 26]; 40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-3703003180896>
  5. Tomazellia J, Grianelli VR, Fernandes CS. Incidência de transtorno global do desenvolvimento em crianças: características e análise a partir dos CAPSi. *Psicologia USP*[Internet], 2023 [acesso em 2024 out 26]; 34: e210002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-6564e210002>
  6. Ministério da Educação (Br). Diretoria de Estatísticas Educacionais. Censo escolar 2023.
  7. Matei R. Uma perspectiva multiprofissional acerca da participação dos pais na detecção precoce do diagnóstico e no prognóstico de crianças com TEA. *Psicologia-Tubarão*[Internet], 2020 [acesso em 2024 out 26]. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/698a0b2b-9812-4edc-8226-bb39f493e3f6>
  8. Barros-Neto SG; Brunoni D; Cysneiros RM. Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento* [Internet], 2019 [acesso em 2024 ago 19]; 19(2): 38-6. Disponível em: [https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-03072019000200004](https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072019000200004)
  9. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram, L, Ivin G, 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.* [Internet], 2019 [acesso em 2024 ago 19];33(9):1141-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237191/>
  10. Schnapp A, Harel M, Cayam-Rand D, Cassuto H, Polyansky L, Aran A. A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ. *Biomedicines.* [Internet], 2022 [acesso em 2024 jun 26] 13;10(7):1685. Disponível em: [doi: 10.3390/biomedicines10071685](https://doi.org/10.3390/biomedicines10071685).
  11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi: 10.1136/bmj.n71
  12. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials (RoB 2). In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane; 2020. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
  13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355.
  14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
  15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
  16. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(6):377-84.



17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2014. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
18. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, Shmueli D, Golan D, Castellanos FX. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. [Internet], 2021 [acesso em 2024 jun 28] Feb 3;12(1):6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536055/>
19. Hacoen M, Stolar OE, Berkovitch M, Elkana O, Kohn E, Hazan A, Heyman E, Sobol Y, Waissengreen D, Gal E, Dinstein I. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl Psychiatry*. [Internet], 2022 [acesso em 2024 jun 28] 9;12(1):375. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085294/>
20. 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* [Internet], 2017 [acesso em 2024 jul 13] ; 381:932–933. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(17\)33120-9/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(17)33120-9/abstract)
21. Silva Junior EA da, Medeiros WMB, Santos JPM dos, Sousa JMM de, Costa FB da, Pontes KM, et al.. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2024;46:e20210396. Available from: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-039>
22. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*. [Internet], 2019 [acesso em 2024 out 06];49(3):1284-1288. doi: 10.1007/s10803-018-3808-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>. Acesso em: 06 out. 2024.
23. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, Koren G, Berkovitch M. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2019 [acesso em 2024 out 06];9:1521. Disponível em: 10.3389/fphar.2018.01521.
24. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 8;89:90-96. Disponível em: doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.030.
25. Agarwal R, Burke SL, Maddux M. Estado atual da evidência da utilização de cannabis para o tratamento de transtornos do espectro do autismo. *BMC Psychiatry*, [Internet]. 2019 Jan. 15 [cited 2024 Oct. 31]; 19(1).
26. Engler GP, da Silva GAF, Torres TM, Priscilla D, Lopez AGP, da Silva M da CS, Morais MJ de D, Leitão FNC. O uso de Cannabis no tratamento do Transtorno do Espectro do Autismo – revisão sistemática. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2024 Jan. 15 [cited 2024 Oct. 31];7(1):1301-15. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66334>
27. 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 [acesso em 2024 out 06];9(1):200. Disponível em: doi: 10.1038/s41598-018-37570-y.