



B1

ISSN: 2595-1661

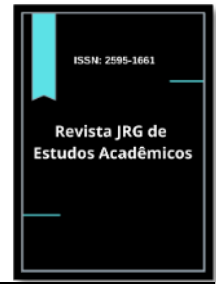
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Uso de *Cannabis* como tratamento alternativo do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Use of *Cannabis* as an alternative treatment for Autism Spectrum Disorder (ASD)

DOI: 10.55892/jrg.v8i18.1779

ARK: 57118/JRG.v8i18.1779

Recebido: 28/12/2024 | Aceito: 31/01/2025 | Publicado *on-line*: 04/02/2025

Danielle Santana de Carvalho¹

<https://orcid.org/0009-0009-4995-2073>

<http://lattes.cnpq.br/7182264634839029>

Centro Universitário Maurício de Nassau, SE, Brasil
E-mail: daniellesantanadecarvalho@gmail.com

Ranyelle dos Santos Rocha²

<https://orcid.org/0009-0008-4980-6159>

<http://lattes.cnpq.br/4585449247588478>

Centro Universitário Maurício de Nassau, SE, Brasil
E-mail: ranyelle201584@gmail.com

Marcos Daniel Seabra Santos³

<https://orcid.org/0009-0007-1551-4513>

<http://lattes.cnpq.br/9065134767801461>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil
E-mail: marcosdss_med@hotmail.com

Letícia de Souza Ramos⁴

<https://orcid.org/0000-0003-0884-8682>

<http://lattes.cnpq.br/3849459211912619>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil
E-mail: leticia.novo1@hotmail.com

Karine Vaccaro Tako⁵

<https://orcid.org/0000-0002-9782-4422>

<http://lattes.cnpq.br/7376576737930785>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil
E-mail: karinetako@hotmail.com

Mônica Santos de Melo Seabra⁶

<https://orcid.org/0000-0002-7279-3498>

<http://lattes.cnpq.br/5360409032687472>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil
E-mail: monicameloseabra@yahoo.com

Marília Trindade de Santana Souza⁷

<https://orcid.org/0000-0002-0236-0398>

<http://lattes.cnpq.br/1240493730543122>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil
E-mail: biomari@hotmail.com



¹ Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.

² Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.

³ Médico Dermatologista. Doutorando em Biotecnologia pela Universidade Federal de Sergipe.

⁴ Doutoranda em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de Sergipe.

⁵ Doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo.

⁶ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe.

⁷ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe.

Resumo

Dada a complexidade do Transtorno do Espectro Autista (TEA), tratamentos multidisciplinares são essenciais, com destaque recente para o potencial terapêutico do canabidiol (CBD), derivado da *Cannabis*. O estudo possui como objetivo revisar a literatura sobre o uso da *Cannabis* como tratamento alternativo para o TEA, buscando oferecer dados robustos para a prática clínica. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS, utilizando descritores em inglês “Autism Spectrum Disorder,” “Cannabidiol,” “Cannabis,” e “Treatment.” Critérios de inclusão abarcaram estudos completos, publicados a partir de 2018, disponibilizados gratuitamente em português ou inglês, enquanto comentários, editoriais, publicados anterior ao ano de 2018 e artigos pagos foram excluídos. Com isso, a análise de dados envolveu leitura integral dos artigos selecionados, elaboração de uma matriz de síntese e organização de informações sobre forma de uso da *Cannabis*, doses e efeitos de 16 artigos. Os estudos revisados sugerem que o uso de extratos de *Cannabis*, especialmente aqueles com alta concentração de canabidiol (CBD), representa uma abordagem promissora para o manejo dos sintomas comportamentais e sociais associados ao TEA. O CBD demonstrou eficácia na redução de sintomas como ansiedade, agitação e comportamentos repetitivos, além de promover melhorias na interação social e na comunicação dos indivíduos com TEA. Esses resultados indicam que os compostos da *Cannabis* podem oferecer uma alternativa terapêutica complementar às abordagens convencionais, sendo fundamental que pesquisas adicionais sejam conduzidas para elucidar os mecanismos de ação, otimizar as dosagens e avaliar os efeitos a longo prazo, garantindo assim maior segurança e eficácia no uso desses extratos no contexto clínico do TEA.

Palavras-chave: Ansiedade; Canabidiol; Cannabis; Transtorno do Espectro Autista.

Abstract

Given the complexity of Autism Spectrum Disorder (ASD), multidisciplinary treatments are essential, with recent emphasis on the therapeutic potential of cannabidiol (CBD), derived from Cannabis. This study aims to review the literature on the use of Cannabis as an alternative treatment for ASD, seeking to provide robust data for clinical practice. An integrative literature review was conducted in the SciELO, PubMed, and LILACS databases, using the English descriptors “Autism Spectrum Disorder,” “Cannabidiol,” “Cannabis,” and “Treatment.” Inclusion criteria included full-text studies published since 2018, available for free in Portuguese or English, while comments, editorials, articles published before 2018, and paid articles were excluded. The data analysis involved a full reading of the selected articles, the creation of a synthesis matrix, and the organization of information regarding the form of Cannabis use, doses, and effects from 16 articles. The reviewed studies suggest that the use of Cannabis extracts, especially those with high concentrations of cannabidiol (CBD), represents a promising approach for managing behavioral and social symptoms associated with ASD. CBD has shown effectiveness in reducing symptoms such as anxiety, agitation, and repetitive behaviors, as well as improving social interaction and communication in individuals with ASD. These results indicate that Cannabis compounds may offer a complementary therapeutic alternative to conventional approaches, highlighting the need for further research to elucidate the mechanisms of action, optimize dosages, and assess long-term effects, thus ensuring greater safety and efficacy in the use of these extracts in the clinical context of ASD.

Keywords: Anxiety; Cannabidiol; Cannabis; Autism Spectrum Disorder.

1. Introdução

Atualmente, há um crescente interesse em pesquisas acerca do Transtorno do Espectro Autista (TEA), devido ao aumento no número de pessoas identificadas como portadoras do transtorno. Estima-se que aproximadamente 1,5% da população em geral possa estar dentro do espectro do autismo. A origem e o desenvolvimento do TEA ainda carecem de esclarecimentos, todavia diversos fatores genéticos, relacionados ao período perinatal e ambientais parecem interferir nesses aspectos (Fusar-Poli *et al.*, 2020).

Além da comunicação, alguns indivíduos podem manifestar outros sinais, como agitação, impulsividade, repetição de movimentos, comportamento agressivo em relação aos outros e autolesão. Indivíduos afetados pelo TEA, frequentemente, apresentam condições coexistentes, como epilepsia, depressão, ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Virgílio *et al.*, 2017).

A abordagem terapêutica demanda uma equipe multidisciplinar, pois as características clínicas do autismo podem variar em gravidade ao longo do tempo e ser influenciadas por diversos fatores, como educação, habilidades e temperamento, havendo evidências de que iniciar o tratamento o mais cedo possível melhora o prognóstico. O uso de medicamentos para controlar sintomas associados é uma abordagem complementar, sendo os antipsicóticos frequentemente prescritos (Virgílio *et al.*, 2017).

Atenta-se que uma nova modalidade terapêutica, o uso do canabidiol, vem sendo explorada em estudos recentes (Tertuliano; Pereira, 2021). Questões como dose, perfil de segurança e possíveis efeitos adversos precisam ser cuidadosamente considerados antes de sua adoção como tratamento padrão. Dessa forma, faz-se fundamental que tanto o paciente quanto seus familiares estejam plenamente informados sobre os riscos e benefícios associados ao uso da *Cannabis*, bem como sobre as regulamentações legais em sua jurisdição (Green; Johnson, 2020).

Estudos prévios e pesquisas conduzidas por Wong; Yu (2021) têm demonstrado que o CBD possui propriedades ansiolíticas, antipsicóticas e neuroprotetoras, que podem ser relevantes para o manejo dos sintomas associados ao TEA, como ansiedade, agressão e alterações comportamentais. Embora haja um crescente interesse no potencial terapêutico da *Cannabis* para o TEA, mais pesquisas são necessárias para elucidar seus mecanismos de ação e determinar sua eficácia a longo prazo, garantindo, assim, uma abordagem baseada em evidências para o tratamento dessa condição (Tertuliano; Pereira, 2021).

Diante do contexto apresentado, emerge como interrogativa: Como a padronização de protocolos de doses e formulações de produtos à base de *Cannabis* pode contribuir para uma análise mais consistente da eficácia no tratamento de sintomas comportamentais e sociais de pessoas com TEA?

A hipótese que orienta esta investigação é que a utilização controlada e monitorada de produtos à base de *Cannabis*, particularmente o CBD, e formulações combinadas com tetrahydrocannabinol (THC) podem proporcionar benefícios terapêuticos significativos no manejo dos sintomas comportamentais e sociais de indivíduos com TEA. Essa hipótese emerge da necessidade de explorar alternativas terapêuticas inovadoras, capazes de superar as limitações dos tratamentos convencionais e de atender à complexidade da condição, especialmente diante dos resultados promissores, embora heterogêneos, relatados em estudos recentes (Tertuliano; Pereira, 2021).

A execução deste estudo é altamente relevante para a comunidade acadêmica e para o campo de pesquisa ao qual está vinculado, pois promove avanços na

compreensão e tratamento do TEA. Como ressaltado por Tertuliano e Pereira (2021), a investigação sobre a aplicação do canabidiol como uma nova abordagem terapêutica no TEA é essencial para ampliar o conhecimento e explorar alternativas inovadoras na gestão dessa condição multifacetada, assim como proporciona uma oportunidade para os autores ampliarem seu conhecimento e contribuírem para a produção de conhecimento científico significativo.

Desse modo, o estudo teve como objetivo revisar a atual literatura sobre o uso da *Cannabis* como tratamento alternativo para o TEA, fornecendo dados robustos e orientações claras para orientar a prática clínica e a tomada de decisão dos pais e profissionais de saúde.

Além do seu objetivo principal, o presente trabalho se propôs a avaliar a eficácia do extrato de *Cannabis* com CBD no tratamento de sintomas de interação social e ansiedade em indivíduos com TEA; comparar os efeitos do CBD em relação à redução de comportamentos disruptivos em crianças e jovens com TEA, bem como identificar a variabilidade dos efeitos do tratamento com *Cannabis* entre diferentes faixas etárias e dosagens de CBD e THC.

2. Metodologia

Para o presente artigo, foi procedida uma revisão integrativa da literatura acerca da temática do uso de *Cannabis* para o tratamento de indivíduos diagnosticados com TEA. Nesses termos, a utilização do método de revisão de literatura se faz de suma importância para o estudo, visto que, através desta, é possível examinar, compreender, avaliar e combinar pesquisas anteriores para que, com isso, possa ser qualificada a temática investigada com riqueza de detalhes.

A fim de conseguir achados mais específicos e atuais sobre o tema, foi utilizada a ferramenta de filtro de repositórios online, os quais foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Assim, os filtros utilizados foram: artigos em língua inglesa, bem como que estivessem, de forma integral, disponíveis gratuitamente.

Para definir a estratégia de busca, foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com os seguintes termos em inglês: “Transtorno de Espectro Autista”, “Canabidiol”, “Cannabis” e “tratamento”, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca.

Base de dados	Estratégia de busca
SciELO PubMed LILACS	Autism Spectrum Disorder AND canabidiol AND Cannabis AND treatment Autism Spectrum Disorder AND canabidiol AND treatment Autism Spectrum Disorder AND treatment AND Cannabis Autism Spectrum Disorder AND canabidiol

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Para a seleção dos estudos, foram considerados os seguintes tipos de publicações científicas: análises literárias, revisões sistemáticas, relatos narrativos, estudos observacionais, estudos transversais, ensaios clínicos e estudos de casos. Destes, foram incluídos apenas artigos completos, disponíveis em repositórios como Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), assim como com ano de publicação entre 2018 e 2024. Os critérios de exclusão levaram à remoção de comentários,

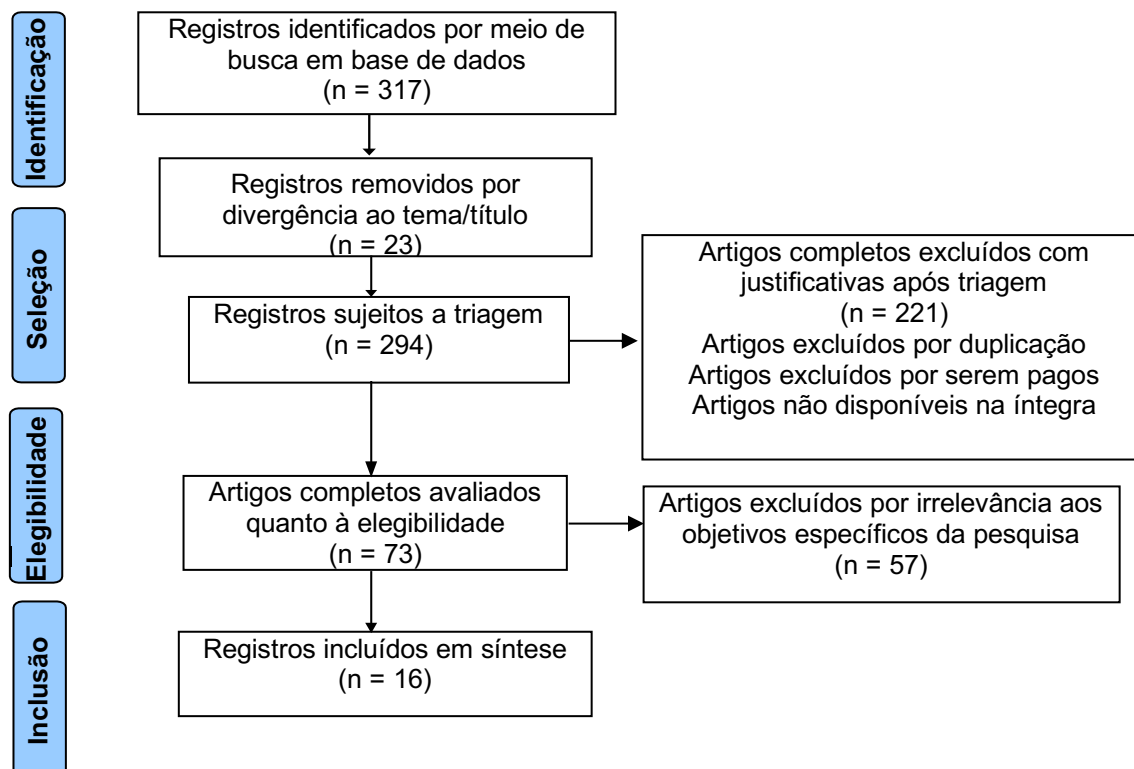
editoriais e artigos que não estivessem acessíveis na íntegra, publicados em ano anterior a 2018, bem como artigos pagos.

A partir da análise de dados, foi realizada, preliminarmente, a leitura na íntegra dos artigos selecionados para que, com isso, fosse possível elaborar uma matriz de síntese para apreciação qualitativa das informações. Ato contínuo, foi realizada a exposição, bem como a comparação dos dados obtidos nos artigos previamente selecionados, organizando estes de acordo com o modo de utilização da *Cannabis*, se foi em óleo ou isolado, quantitativo da dose, bem como os efeitos.

3. Resultados e Discussão

A triagem realizada a partir dos descritores “Autism Spectrum Disorder”, “cannabidiol”, “Cannabis” e “treatment” identificou 317 títulos, sendo descartados 23 títulos por divergência para com o objetivo da pesquisa. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 294 artigos com potencial de elegibilidade. Após a leitura qualificada, 221 foram descartados em face de duplicação, por serem pagos ou não estarem disponíveis na íntegra, restando 73 para serem avaliados na íntegra. Em seguida, 57 foram excluídos por irrelevância para os objetivos da pesquisa, sendo selecionados 16 artigos para análise de discussões e resultados, conforme revela a Figura 1 abaixo.

Figura 1. Fluxograma detalhado da busca e seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A seguir, encontra-se o Quadro 2, o qual foi confeccionado com o objetivo de apresentar os estudos selecionados. Desse modo, foi dividido em colunas, as quais apresentam informações como: Autor (Ano), tipo do estudo, título do artigo, método, período e quantidade de participantes da pesquisa.

**Quadro 2.** Artigos incluídos em síntese.

AUTOR (ANO)	TIPO DO ESTUDO	TÍTULO	MÉTODO/PERÍODO	POSOLOGIA	DESFECHO
Silva Junior <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich <i>Cannabis</i> extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial.	Participantes: 60 crianças entre 5 e 11 anos de idade. Duração: 12 semanas. Método: extrato de <i>Cannabis</i> rico em CBD e grupo controle (placebo).	O estudo não especifica a dose exata, mas cada grupo recebeu seu respectivo tratamento de forma controlada.	Melhora significativa em interação social, ansiedade, agitação psicomotora, número de refeições diárias e concentração em casos leves de TEA.
Aran <i>et al.</i> (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial	Participantes: 150 entre 5 e 21 anos de idade. Duração: 12 semanas. Método: BOL-DP-O-01-W: um extrato de <i>Cannabis</i> de planta inteira com proporção de canabidiol (CBD) e Δ 9-tetraidrocanabinol (THC) de 20:1.	O estudo não especifica a dose exata, mas cada grupo recebeu seu respectivo tratamento de forma controlada.	Questionário-TEA (medida primária): não houve diferença significativa na melhoria dos problemas comportamentais entre os grupos. CGI-I (co-medida primária): 49% dos participantes que utilizaram o extrato de planta inteira relataram melhora significativa em comportamentos disruptivos, comparado a 21% no grupo placebo ($p = 0,005$). SRS Total Score (medida secundária): melhorou em 14,9 pontos no grupo do extrato de planta inteira, em comparação com 3,6 pontos após o uso do placebo ($p = 0,009$).



Pretzsch <i>et al.</i> (2019)	Estudo duplo-cego e randomizado	The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)	Participantes: 34 homens saudáveis, com metade diagnosticada com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Duração: 6 meses Método de Avaliação: Utilização de fMRI (ressonância magnética funcional) para medir a resposta neural.	600 mg de CBD ou equivalente em placebo, administrados uma única vez durante o estudo.	Aumento do fALFF: o CBD aumentou significativamente a amplitude fracionada de flutuações de baixa frequência (fALFF) no vermis cerebelar e no giro fusiforme. Análise Dentro do Grupo TEA: o efeito foi principalmente observado no grupo com TEA, que também apresentou alterações significativas na conectividade funcional (FC) do vermis com regiões subcorticais e corticais. FC no Grupo Controle: não houve mudanças significativas na FC do giro fusiforme em nenhum dos grupos.
Hacohen <i>et al.</i> (2022)	Estudo longitudinal	Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich Cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study	Participantes: 110 Duração: 6 meses Método: Cannabis rica em CBD	O estudo não especifica a dose exata	Melhora significativa nas habilidades de comunicação social, avaliadas pelo Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Social Responsiveness Scale (SRS) e Vineland. Comportamentos Restritos e Repetitivos (RRB): melhora notada apenas nos escores parentais da SRS; sem mudanças significativas nas habilidades cognitivas.
Pretzsch <i>et al.</i> (2019)	Estudo duplo-cego, com design randomizado e medidas repetidas	Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy	Participantes: 34 homens saudáveis, sendo 17 com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e 17 sem. Duração: 13 dias Método: 600 mg de CBDV em uma sessão e placebo na outra	600 mg de CBDV em uma sessão e placebo na outra	O CBDV aumentou significativamente os níveis de glutamato (Glx) nos gânglios basais em ambos os grupos. No grupo com TEA, a mudança em Glx correlacionou-se negativamente com a concentração basal de Glx, enquanto isso não ocorreu no grupo controle. Não houve impacto significativo do CBDV nos níveis de GABA+ em nenhuma das regiões estudadas.



Stolar <i>et al.</i> (2022)	Prospectivo, open-label, fase III, de um único centro, envolvendo crianças e jovens adultos com Transtorno do Espectro Autista (TEA).	Medical Cannabis for the treatment of comorbid symptoms in children with autism spectrum disorder: An interim analysis of biochemical safety	Participantes: 59, com idades entre 5 e 25 anos Duração: 6 meses Método: Nitzan Spectrum® Oil, uma formulação de óleo de <i>Cannabis</i> com uma proporção de CBD de 20:1	Nitzan Spectrum® Oil, uma formulação de óleo de <i>Cannabis</i> com uma proporção de CBD de 20:1	Análises de Sangue: realizadas antes do tratamento e após 3 meses. Lactato desidrogenase (LDH) foi significativamente mais alta antes do tratamento em comparação após 3 meses ($p = 0,003$). Aumento significativo nos níveis de T4 livre ($p = 0,03$) e TSH ($p = 0,01$) após 3 meses, embora todos os valores permanecessem dentro da faixa normal. Comparação entre grupos com e sem medicamentos adicionais não revelou diferenças significativas em análises bioquímicas, exceto para níveis de potássio. Nenhuma diferença significativa entre grupos de alta e baixa dosagem de CBD, exceto em proteínas totais e contagem de plaquetas, sem relevância clínica.
Schnapp <i>et al.</i> (2022)	Estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo.	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	Participantes: 150 crianças Duração: 12 semanas Método: Extrato de <i>Cannabis</i> de planta inteira, contendo canabidiol (CBD) e $\Delta 9$ -Tetraidrocanabinol (THC) em uma proporção de 20:1; Extrato purificado de CBD e THC na mesma proporção; Placebo oral.	Extrato de <i>Cannabis</i> de planta inteira, contendo canabidiol (CBD) e $\Delta 9$ -Tetraidrocanabinol (THC) em uma proporção de 20:1; Extrato purificado de CBD e THC na mesma proporção; Placebo oral.	O tratamento não foi superior ao placebo em relação a aspectos do sono medidos pelo CSHQ, como resistência na hora de dormir, atraso na hora de adormecer e duração do sono. Melhora no escore total do CSHQ foi associada a melhoras dos sintomas autistas, mas não foram superiores com canabinoides em comparação ao placebo.



Fleury-Teixeira <i>et al.</i> (2019)	Estudo observacional I	Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use	Participantes: 18 pacientes autistas Duração: 6 a 9 meses Método: extrato de <i>Cannabis</i> enriquecido com canabidiol (CBD) em uma proporção de 75:1 em relação ao THC, utilizado sob a condição de uso compassivo.	Tratamento com um extrato de <i>Cannabis</i> enriquecido com canabidiol (CBD) em uma proporção de 75:1 em relação ao THC, utilizado sob a condição de uso compassivo. O foco foi em pacientes com e sem epilepsia.	15 pacientes completaram o tratamento. A maioria apresentou melhora em mais de uma categoria de sintomas, com os maiores avanços observados em convulsões, TDAH, distúrbios do sono e déficits de comunicação e interação social. O extrato de <i>Cannabis</i> enriquecido com CBD pode melhorar múltiplos sintomas do TEA, especialmente em pacientes não epiléticos.
Ross-Munro; Isikgel; Fleiss (2024)	Estudo aberto	Evaluation of the efficacy of a full-spectrum medicinal Cannabis plant extract with less than 0.3% Δ 9-tetrahydrocannabinol in in vitro models of inflammation and excitotoxicity	Participantes: 4 crianças Duração: 20 semanas Método: extrato de <i>Cannabis</i> de espectro completo com THC negligível, em comparação com o CBD isolado	Extrato de <i>Cannabis</i> de espectro completo com THC negligível, em comparação com o CBD isolado	Após 4 semanas de tratamento com NTI-164, 93% dos participantes mostraram melhorias significativas nos sintomas relacionados ao TEA, com efeitos colaterais transitórios que não afetaram seu funcionamento geral. 46% dos pacientes relataram melhora significativa em problemas comportamentais específicos, e mais da metade dos cuidadores e crianças reportaram redução nos sintomas de ansiedade. Os resultados sugerem que o NTI-164 é bem tolerado e seguro, apresentando benefícios clínicos potenciais na melhora de comportamentos disruptivos e na redução da ansiedade em crianças com sintomas relacionados ao TEA.
Li <i>et al.</i> (2022)	Série de casos	UK Medical Cannabis Registry: an analysis of clinical outcomes of medicinal Cannabis therapy for generalized anxiety disorder	Participantes: 67 Duração: 1, 3 e 6 meses Método: produtos medicinais à base de <i>Cannabis</i> (CBMPs)	Produtos medicinais à base de <i>Cannabis</i> (CBMPs)	74 pacientes com TEA com idade média de 32,7 anos. Melhorias significativas na qualidade de vida geral e no sono foram observadas aos 1 e 3 meses, com mudanças sustentadas no EQ-5D-5L e SQS aos 6 meses ($p < 0,010$). Foram relatados 180 eventos adversos (243,2%) por 14 participantes (18,9%), sendo a maioria leve ou moderada, e apenas uma parte foi classificada como severa.



<p>Siani-Rose <i>et al.</i> (2021)</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p><i>Cannabis</i>-Responsive Biomarkers: A Pharmacometabolomics-Based Application to Evaluate the Impact of Medical Cannabis Treatment on Children with Autism Spectrum Disorder</p>	<p>Participantes: 24 Duração: 1 ano Método: 0% das crianças recebendo MC com predominância de tetrahydrocannabinol (THC) e 60% recebendo MC com predominância de cannabidiol (CBD)</p>	<p>0% das crianças recebendo MC com predominância de tetrahydrocannabinol (THC) e 60% recebendo MC com predominância de cannabidiol (CBD)</p>	<p>22 biomarcadores lipídicos potenciais responsivos à <i>Cannabis</i> foram identificados, mostrando um deslocamento em direção aos níveis fisiológicos do grupo TD após o tratamento com MC. Alterações significativas em esfingomielina e N-acetil-aspartato (NAA) foram observadas, sugerindo um papel do MC na função neuronal. A análise preliminar da rede de associações lipídicas indicou envolvimento em processos inflamatórios e estresse oxidativo. Esses resultados fornecem insights sobre o impacto do tratamento com MC no metabolismo lipídico em crianças com TEA.</p>
<p>El-Sukkari <i>et al.</i> (2023)</p>	<p>Estudo aberto de intervenção</p>	<p>Safety and efficacy of orally administered full-spectrum medicinal Cannabis plant 5 extract 0.08% THC (NTI-164) in children with autism spectrum disorder: 6 An open-label study</p>	<p>Participantes: 14 crianças e adolescentes diagnosticados com sintomas de TEA, com idades entre 10 a 17 anos e uma média de 13,4 anos. Duração: 4 semanas Método: protocolo aberto com escalonamento de doses para avaliar a segurança e eficácia de um extrato de planta de <i>Cannabis</i> com espectro completo (NTI-164), contendo 0,08% de THC.</p>	<p>0,08% de THC</p>	<p>Após 4 semanas de tratamento, 93% dos participantes mostraram melhora significativa nos sintomas relacionados ao TEA, com efeitos colaterais transitórios que não interferiram no funcionamento geral. Problemas comportamentais específicos foram avaliados como muito melhorados em 46% dos pacientes tratados. Além disso, mais da metade dos cuidadores e crianças relataram redução nos sintomas de ansiedade. Os resultados sugerem que o NTI-164 é bem tolerado e seguro, com benefícios clínicos potenciais na melhoria de comportamentos disruptivos e na redução da ansiedade em crianças com sintomas de TEA.</p>
<p>Bilge; Ekici (2021)</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>CBD-enriched Cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature</p>	<p>Participantes: 33 crianças Duração: média de 6,5 meses (variando de 3 a 28 meses) Método: dose média diária de cannabidiol (CBD) foi de 0,7 mg/kg/dia, variando de 0,3 a 2 mg/kg/dia</p>	<p>Dose média diária de cannabidiol (CBD) foi de 0,7 mg/kg/dia, variando de 0,3 a 2 mg/kg/dia</p>	<p>Melhorias significativas foram observadas em 20-70% dos pacientes em relação a problemas comportamentais.</p>

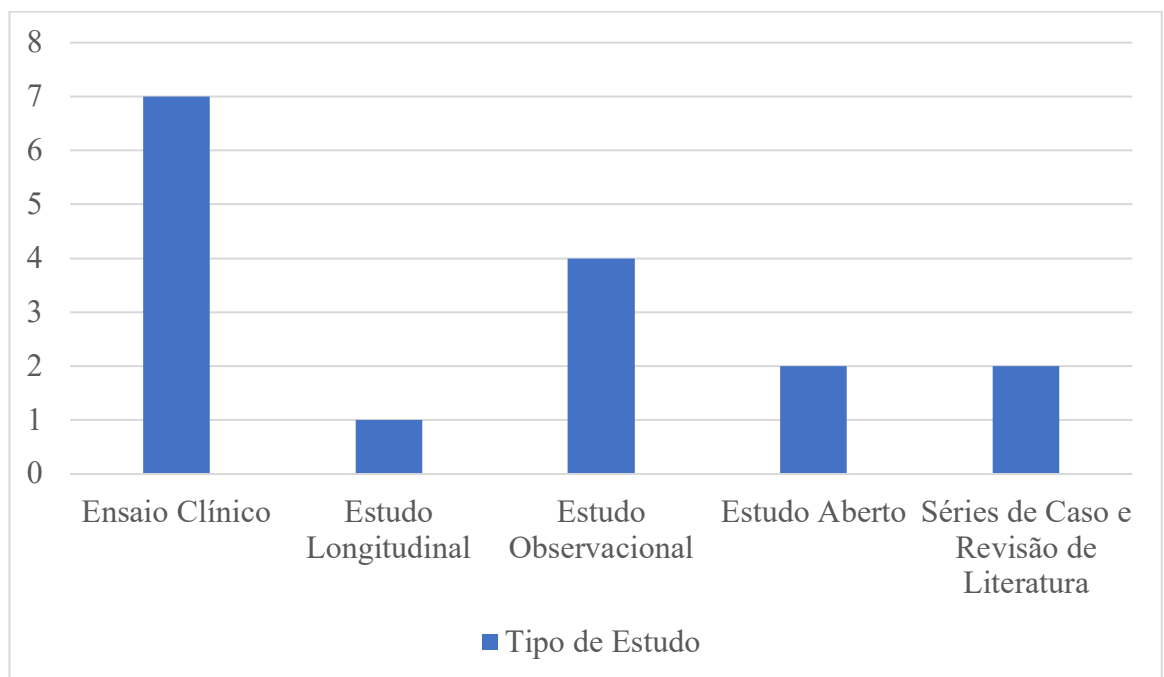


Barchel <i>et al.</i> (2019)	Estudo observacional	Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities	Participantes: 53 crianças, com idade média de 11 anos (variação de 4 a 22 anos), que receberam cannabidiol Duração: média de 66 dias (variando de 30 a 588 dias). Método: óleo de cannabidiol (CBD) oral	Óleo de cannabidiol (CBD) oral	67,6% das crianças com autoagressão e ataques de raiva (n = 34) melhoraram, enquanto 8,8% pioraram. Os sintomas de hiperatividade (n = 38) melhoraram em 68,4%, não mudaram em 28,9% e pioraram em 2,6%. Problemas de sono (n = 21) melhoraram em 71,4% e pioraram em 4,7%. A ansiedade (n = 17) apresentou melhora em 47,1%, mas piorou em 23,5%. Os efeitos adversos, principalmente sonolência e mudanças no apetite, foram considerados leves.
Efron <i>et al.</i> (2021)	Randomizado e controlado	A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability	Participantes: 8 crianças (8-16 anos) Duração: 8 semanas Método: 1:1 para receberem cannabidiol (98% em óleo, Tilray, Canadá) ou placebo. 500g 2x por dia	Cannabidiol (98% em óleo, Tilray, Canadá) ou placebo. 500g 2x por dia	Todos os participantes completaram o protocolo, com alta aceitabilidade e sem eventos adversos sérios. Sinal de eficácia favorável ao tratamento ativo.
Silva <i>et al.</i> (2023)	Revisão Integrativa de Literatura	Análise da eficácia do cannabidiol no Transtorno do Espectro Autista: Revisão Integrativa	Não se aplica	Não se aplica	Ausência de tratamento farmacológico específico para o TEA, com destaque para o uso do CBD como terapia complementar, considerando os benefícios significativos e as complicações leves relatadas.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

A partir do quadro apresentado, atenta-se que os estudos selecionados tiveram cinco tipos predominantes, sendo esses: ensaio clínico (Silva Junior *et al.*, 2022; Aran *et al.*, 2021; Schnapp *et al.*, 2022; Stolar *et al.*, 2022; Efron *et al.*, 2021; Pretzsch *et al.*, 2019; Pretzsch *et al.*, 2019), estudo longitudinal (Hacohen *et al.*, 2022), estudo observacional (Barchel *et al.*, 2019; Fleury-Teixeira *et al.*, 2019; Bilge; Ekici, 2021; Siani-Rose *et al.*, 2021) e estudo aberto (Ross-Munro; Isikgel; Fleiss, 2024; El-Sukkari *et al.*, 2023), apenas um estudo de revisão integrativa da literatura (Silva *et al.*, 2023) e série de casos (Li *et al.*, 2024), conforme se observa na Figura 2.

Figura 2. Tipos de estudos predominantes.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Dos ensaios clínicos randomizados, Silva Junior e colaboradores (2022) e Aran e colaboradores (2021) se destacam, com amostras significativas de crianças e abordagens controladas rigorosas. O estudo de Silva Junior e colaboradores (2022) focou em um tratamento específico (extrato de *Cannabis* com CBD), enquanto Aran e *et al.* (2021) compararam diferentes formulações de canabinoides, demonstrando a eficácia do extrato de planta inteira.

Desse modo, observa-se no estudo de Silva Junior e colaboradores (2022), um ensaio clínico randomizado e duplo-cego com 60 crianças entre 5 e 11 anos, que os participantes que receberam um extrato de *Cannabis* com CBD mostraram melhorias significativas em interação social e ansiedade em comparação ao grupo placebo, assim, colocando em comparativo com a pesquisa de Aran e colaboradores (2021), que analisaram 150 participantes de 5 a 21 anos e relataram que o uso de um extrato de planta inteira contendo CBD e THC na proporção 20:1 resultou em 49% dos participantes apresentando melhora em comportamentos disruptivos, em contraste com 21% no grupo placebo.

O estudo de Silva Junior e colaboradores (2022), assim como o de Silva e colaboradores (2023), ainda destacaram avanços relevantes na qualidade de vida de crianças com TEA, especialmente no que se refere à interação social e à redução da ansiedade ao utilizar o extrato de *Cannabis* com CBD. Os resultados indicaram que os participantes tratados com o extrato apresentaram melhorias estatisticamente significativas em aspectos como a capacidade de interação e os níveis de ansiedade, quando comparados ao grupo placebo, sugerindo que o uso em uma intervenção positiva no bem-estar emocional e social das crianças.

Schnapp e colaboradores (2022) não identificaram benefícios significativos em parâmetros do sono, como resistência para dormir, latência para adormecer e duração do sono, entre os participantes que receberam extratos de CBD e THC em comparação ao placebo. Contudo, algumas melhorias nos sintomas relacionados ao autismo foram registradas.

Para Silva e colaboradores (2023), o estudo de Pretzsch e colaboradores (2019) destaca as alterações na conectividade funcional em áreas específicas, demonstrando que a administração de CBD aumentou a conectividade entre regiões cerebrais relacionadas à regulação emocional e ao comportamento social.

Stolar *et al.* (2022), por sua vez, conduziram um estudo randomizado com 59 crianças e jovens adultos, revelando que o uso do Nitzan Spectrum® Oil (CBD 20:1) por seis meses resultou em melhorias significativas em medidas de segurança e indicadores bioquímicos, destacando a boa tolerabilidade do tratamento.

Os indicadores bioquímicos são parâmetros laboratoriais que refletem processos fisiológicos ou patológicos no organismo e ajudam na avaliação de condições de saúde. Eles podem incluir medições de substâncias como enzimas, hormônios, lipídios, glicose, ácidos graxos, proteínas e outros compostos no sangue, urina ou outros fluidos corporais. Esses indicadores são usados para monitorar o funcionamento de órgãos e sistemas, além de fornecer informações sobre a eficácia de tratamentos médicos e terapias. No contexto de estudos sobre o TEA, os indicadores bioquímicos podem envolver substâncias relacionadas ao estresse oxidativo, inflamação, neurotransmissores e até perfis lipídicos ou hormonais, os quais podem ser alterados em indivíduos com o transtorno (Silva *et al.*, 2023).

No estudo de Stolar e colaboradores (2022), a menção aos “indicadores bioquímicos” consiste a parâmetros específicos monitorados para avaliar os efeitos do Nitzan Spectrum® Oil (CBD 20:1), como alterações nos níveis de substâncias bioquímicas associadas à função cerebral, ao estresse oxidativo ou à inflamação. Desse modo, observa-se que tais medições fornecem dados sobre a influência do tratamento com CBD na biologia dos pacientes, refletindo sua capacidade de melhorar aspectos clínicos do autismo e a segurança do uso do óleo de CBD, conforme o estudo demonstrou melhorias significativas nesses aspectos.

A comparação entre os estudos revela um padrão positivo em relação à eficácia dos tratamentos, especialmente em melhorar comportamentos sociais e reduzir sintomas de ansiedade. Ocorre que a variação nas dosagens de CBD e THC, bem como a ausência de efeitos consistentes em áreas como o sono, indicam a necessidade de mais pesquisas para estabelecer diretrizes claras sobre o uso de *Cannabis* no tratamento do TEA (Stolar *et al.*, 2022).

A análise bioquímica conduzida no estudo de Stolar *et al.* (2022) comparou diversos parâmetros laboratoriais antes e após três meses de tratamento com o óleo de CBD (Nitzan Spectrum® Oil), através dos indicadores bioquímicos. Observa-se que os indicadores bioquímicos se referem a medições de substâncias químicas no organismo que podem refletir o estado de saúde ou a resposta a um tratamento.

Desse modo, esses indicadores podem incluir, por exemplo, níveis de hormônios, enzimas, neurotransmissores ou outros biomarcadores associados a processos biológicos específicos. No contexto do tratamento de Stolar e colaboradores (2022), tem-se que o estudo desses podem auxiliar a monitorar os efeitos da substância no metabolismo, nas vias neurais ou em funções corporais como o sistema imunológico.

Em posse dos resultados foram observadas diferenças estatisticamente significativas em muitos dos marcadores, incluindo hemoglobina, células vermelhas, leucócitos, ureia, creatinina, enzimas hepáticas, hormônios tireoidianos e prolactina. No entanto, algumas mudanças foram destacadas, como: lactato desidrogenase (LDH) – Os níveis de LDH foram significativamente mais baixos após o tratamento, o que sugere uma possível melhora no metabolismo celular; Hormônios tireoidianos – O hormônio estimulante da tireoide (TSH) mostrou uma diminuição, enquanto a tiroxina livre (FT4) aumentou, embora ambos os valores permaneceram dentro das faixas normais; Contagem de plaquetas – Embora o número de plaquetas tenha se mantido dentro dos valores normais, houve uma leve variação, mas sem impacto clínico significativo.

Desse modo, infere-se dos estudos a evidência sobre a segurança do tratamento, com efeitos colaterais leves e transitórios, o que é encorajador para a viabilidade de terapias com *Cannabis* em populações pediátricas (Silva *et al.*, 2023).

Ao que cerne os estudos observacionais, atenta-se que, embora suas limitações, como a falta de controle rigoroso, esses também ofertam resultados interessantes sobre o uso de *Cannabis* na população em comento. Assim, ao analisar o estudo de Fleury-Teixeira e colaboradores (2019), uma coorte de 18 pacientes autistas foi monitorada durante 6 a 9 meses com um extrato de *Cannabis* com CBD, percebe-se que houve melhorias em diversas áreas, como distúrbios comportamentais e de comunicação, especialmente em pacientes não epiléticos, sugerindo um potencial terapêutico promissor para o uso de *Cannabis* em contextos clínicos. De acordo com Silva e colaboradores (2023), os resultados de Fleury-Teixeira e colaboradores (2019) enfatizam as melhorias em áreas como comportamento e comunicação foram mais expressivas em pacientes sem epilepsia, contudo, a presença desta condição pode influenciar a eficácia da intervenção, destacando a necessidade de personalizar abordagens terapêuticas para diferentes perfis de pacientes.

De maneira semelhante, o estudo de Li *et al.* (2024), que envolveu 74 pacientes tratados com produtos de *Cannabis* medicinais, revelou melhorias significativas na qualidade de vida e nos sintomas de ansiedade e sono ao longo de 6 meses, contudo, ressalta-se que apesar dos resultados sejam positivos, a falta de um grupo de controle torna difícil estabelecer causalidade.

Siani-Rose e colaboradores (2021), por sua vez, exploraram a eficácia da *Cannabis* medicinal em crianças com TEA, utilizando uma abordagem lipidômica, identificando biomarcadores que poderiam indicar resposta ao tratamento, sugerindo um impacto positivo no metabolismo lipídico, mas ainda carecendo de validação em estudos randomizados.

Os estudos de Barchel e colaboradores (2019) e de Bilge; Ekici (2021) também mostraram que a maioria das crianças relatou melhorias em sintomas relacionados ao TEA, incluindo problemas de sono e comportamentais, mas destacaram a variabilidade nas respostas individuais ao tratamento, mas salienta-se que a falta de um protocolo de dosagem uniforme e a variabilidade nos tipos de extratos utilizados dificultam a comparação direta entre os estudos.

Com isso, nota-se que, sobre os estudos observacionais esses, de fato, apresentaram uso de *Cannabis* no tratamento do TEA de forma promissora, todavia, a variabilidade nos resultados e a ausência de rigor metodológico ressaltam a necessidade de estudos randomizados controlados para confirmar esses achados e esclarecer as condições sob as quais a *Cannabis* pode ser mais eficaz.

Hacohen e colaboradores (2022) e a série de casos de Li e colaboradores (2024) empreenderam estudos longitudinais e de caso, fornecendo dados importantes sobre a eficácia a longo prazo e a qualidade de vida dos pacientes. A duração prolongada de acompanhamento em Hacohen e colaboradores (2022) sugere que intervenções de longo prazo podem ser vantajosas, enquanto Li e colaboradores (2024) destacam a incidência de eventos adversos.

Das 15 pesquisas eleitas à amostra do presente artigo, 9 são diretamente relacionadas a crianças e seus efeitos com tratamentos canábicos. Destes, a amostra total de crianças em estudos específicos é bastante significativa. Silva Junior e colaboradores (2022) e Stolar e colaboradores (2022) foram estudos que focaram exclusivamente em crianças com TEA, mostrando resultados positivos em suas intervenções. O estudo de Aran e colaboradores (2021), por sua vez, envolveu uma faixa etária mais ampla (5 a 21 anos), mas a inclusão de crianças na amostra foi significativa (n=150).

Os estudos de Ross-Munro; Isikgel; Fleiss (2024) e El-Sukkari e colaboradores (2023), embora em menor escala, também apresentaram resultados encorajadores em pequenas amostras de crianças. A parcela majoritária dos artigos encontrou melhorias significativas em comportamentos relacionados ao TEA, enquanto alguns estudos, como Schnapp e colaboradores (2022), não mostraram diferenças significativas em áreas específicas, indicando a necessidade de mais pesquisas.

Os artigos que reportam dados demográficos, como Stolar e colaboradores (2022) (85% masculino) e Bilge; Ekici (2021) (27 homens e 6 mulheres), é notável a predominância do sexo masculino, indicando uma necessidade de investigações mais aprofundadas sobre como as intervenções podem afetar diferentes gêneros.

Os tratamentos utilizados pelos autores dos artigos variaram de 4 semanas a 6 meses, assim, pesquisas mais longas, como a de Hacohen e colaboradores (2022) e Stolar e colaboradores (2022), sugerem que uma duração maior pode ser benéfica, permitindo uma avaliação mais completa da eficácia e segurança. O uso de períodos de washout, como observado em Aran e colaboradores (2021) e Schnapp e colaboradores (2022), é de suma importância para determinar a eficácia real das intervenções, pois ajuda a eliminar a possibilidade de efeitos residuais de tratamentos anteriores.

A diversidade nas intervenções dos estudos revisados reflete a complexidade do tratamento com canabinoides, especialmente no contexto do TEA, assim, tal variedade pode ser analisada sob diferentes aspectos: tipo de canabinoide, proporções de CBD e THC, forma de administração, e duração do tratamento (Silva et al. 2023).

Os estudos utilizam diferentes formas de canabinoides, incluindo extratos de planta inteira, CBD puro, THC puro e combinações. Silva Junior e colaboradores (2022), por sua vez, usaram um extrato de *Cannabis* com CBD, enquanto Aran e colaboradores (2021) compararam extratos de planta inteira com canabinoides purificados. Essa distinção é importante, pois a planta inteira pode ter efeitos sinérgicos devido à presença de outros compostos, como terpenos e flavonoides.

As proporções de CBD e THC variam amplamente entre os estudos, contudo, destaca-se que nem todos os 15 descreveram a dosagem. Stolar e colaboradores

(2022) utilizaram uma proporção de 20:1 (CBD), enquanto Fleury-Teixeira e colaboradores (2019) utilizaram uma proporção ainda mais alta de 75:1, ocorre que, tal variação pode influenciar a eficácia e a tolerabilidade do tratamento. Extratos orais foram utilizados em estudos como os de Stolar e colaboradores (2022) e Hacoheh e colaboradores (2022), enquanto outros, como Pretzsch e colaboradores (2019), aplicaram CBD em doses únicas.

Observam-se melhorias significativas em sintomas de TEA, incluindo interação social, comportamentos disruptivos e habilidades de comunicação. Silva Junior e colaboradores (2022), por exemplo, observaram uma melhoria em múltiplas áreas após 12 semanas de tratamento com CBD. No que tange a segurança dos tratamentos, esse consiste em um elemento de suma importância, verificando-se que a maioria dos estudos, como El-Sukkari *et al.* (2023) e Efron *et al.* (2021), reportou efeitos colaterais leves e transitórios, sugerindo que, embora os tratamentos sejam geralmente bem tolerados, é necessário monitoramento contínuo.

As intervenções variam em termos de dosagem, proporção de CBD e THC e formulações (extratos de planta inteira, óleos, etc.). Desse modo, atenta-se que diferentes composições podem ter impactos diversos, como evidenciado pelos resultados contrastantes em estudos como o de Schnapp e colaboradores (2022), que não encontrou eficácia superior ao placebo em sono.

Ao observar a literatura, Babayeva e colaboradores (2022) destacam que houve, de fato, compreensão dos mecanismos subjacentes ao TEA, contudo, ainda há a carência de tratamentos farmacológicos eficazes para os sintomas principais da condição, conforme apontado por Pretzsch e colaboradores (2019) e Agarwal e colaboradores (2019), nesse cenário, a *Cannabis* e seus compostos, como o canabidiol (CBD) e a canabidivarina (CBDV), têm ganhado destaque como potenciais alternativas terapêuticas para o TEA, como sugerido por Freitas e colaboradores (2022).

Estudos clínicos e pré-clínicos, como Babayeva e colaboradores (2022) e Holdman e colaboradores (2022) têm explorado os mecanismos neurobiológicos desses compostos e seu impacto nos sintomas do TEA, possuindo como ponto de encontro que o sistema endocanabinoide, esse que tem um papel de regulação das emoções e comportamentos sociais, e que disfunções nesse sistema podem contribuir para os déficits comportamentais típicos do TEA (). Assim, a modulação desse sistema pelos canabinoides surge como uma estratégia terapêutica promissora, conforme discutido por Freitas e colaboradores (2022) e Silva Junior e colaboradores (2021).

Por outro lado, alguns estudos questionam a relevância do CBD isolado e sugerem que o THC pode ser fundamental para o alívio dos déficits comportamentais e sociais, podendo-se citar Aran e colaboradores (2021), o qual apresentou resultados indicativos de que o extrato de planta inteira foi mais eficaz na melhoria do comportamento disruptivo e na pontuação total da Escala de Responsividade Social, destacando a importância do THC para os efeitos terapêuticos.

Salienta-se ainda, ademais dos efeitos comportamentais, investigações sobre os mecanismos neurobiológicos da ação dos canabinoides no TEA têm sido realizadas, em que se utilizou da espectroscopia de ressonância magnética (MRS) e evidenciou que o CBDV pode influenciar os sistemas excitatório (glutamato) e inibitório (GABA) em indivíduos com e sem TEA (Pretzsch *et al.*, 2019b).

Resultados semelhantes foram registrados em outro estudo utilizando MRS, que também encontrou que o CBD aumentou os níveis de glutamato nos gânglios da base, mas diminuiu-os no córtex pré-frontal, além de aumentar os níveis de GABA em

controles e reduzi-los em indivíduos com TEA. Assim, tem-se que os canabinoides podem modular os sistemas excitatório e inibitório de maneiras distintas em indivíduos com TEA, com implicações significativas para o tratamento (Pretzsch et al., 2019 c).

4. Conclusão

A análise dos estudos revisados aponta o uso promissor do extrato de *Cannabis* em suas diferentes formas, como óleo ou comprimidos. A partir do exposto, pode-se concluir que o tratamento de sintomas comportamentais e sociais de pessoas com TEA é demasiadamente promissor. Observou-se que o uso de CBD pode reduzir sintomas como ansiedade e melhorar a interação social, enquanto formulações que combinam CBD e THC em proporções específicas demonstram potencial para diminuir comportamentos disruptivos.

Em que pese a maioria dos estudos mostrar resultados positivos, há variações nas formulações, dosagens e proporções de CBD e THC, o que implica em respostas heterogêneas ao tratamento. Essa diversidade sugere a necessidade de padronização em protocolos de dosagem e formulações, o que permitiria uma análise mais consistente dos resultados e maior clareza na eficácia.

Os tratamentos com *Cannabis* demonstraram boa segurança, com efeitos colaterais leves e transitórios. Além dos benefícios comportamentais, há indícios de que o CBD pode influenciar positivamente o metabolismo e a função neurológica, conforme observado em alterações bioquímicas.

Referências

ALVES, F. E. F. A utilização medicinal do canabidiol como recurso terapêutico: revisão bibliográfica. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 2, p. 581-590, 2020.

ALVES, G. D. S.; FOCKINK, J. C.; MARINHO, A. M. de S. Uso do canabidiol no transtorno do espectro autista, uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12073-12088, 2023.

ARAN, A. et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Mol Autism**, v. 12, n. 1, 2021.

BARCHEL, D. *et al.* Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1521, 2019.

BILGE, S.; EKICI, B. CBD-enriched Cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. **Journal of Cannabis research**, v. 3, p. 1-11, 2021.

BROWN, A.; SMITH, B. Uso da Cannabis em crianças com transtorno do espectro autista: uma revisão crítica. **Journal of Pediatric Neurology**, v. 10, n. 3, p. 215-230, 2022.

CARREIRA, L.D.; MATIAS, F.C.; CAMPOS, M. G. Clinical data on cannabinoids: translational research in the treatment of autism spectrum disorders. **Biomedicines**, v. 10, p. 796, 2022.

CHEN, J. W.; BORGELT, L. M.; BLACKMER, A. B. Cannabidiol: a new hope for patients with dravet or lennox-gastaut syndromes. **Ann Pharmacother**, v. 53, n. 6, p. 603-611, 2019.

EFRON, D. *et al.* A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability. **British journal of clinical pharmacology**, v. 87, n. 2, p. 436-446, 2021.

EL-SUKKARI, D. *et al.* Safety and efficacy of orally administered full-spectrum medicinal Cannabis plant extract 0.08% THC (NTI-164) in children with autism spectrum disorder: an open-label study. **medRxiv**, 2023.

FLEURY-TEIXEIRA, P. *et al.* Effects of CBD-enriched Cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1145, 2019.

FREEMAN, T. P. *et al.* Medicinal use of Cannabis based products and cannabinoids. **Bmj**, v. 365, 2019.

FUSAR-POLI, L. *et al.* Canabinóides para pessoas com TEA: uma revisão sistemática de estudos publicados e em andamento. **Brain Sci.**, v. 10, n. 9, p. 572, 2020.

GONTIJO, L. A.; PEREIRA, D. G. Uso do canabidiol no tratamento das doenças neurológicas. **Revista de Medicina da Faculdade Atenas**, v. 7, n. 1, 2019.

GREEN, K.; JOHNSON, A. Cannabis use for autism spectrum disorder: considerations for dosage, safety profile, and potential adverse effects. **Journal of Pediatric Neurology**, v. 18, n. 2, p. 87-94, 2020.

GRIESI-OLIVEIRA, K.; LAURATO SERTIÉ, A. **Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético**. [S. l.]: Hospital Israelita Albert Einstein, 2017. p. 233-238.

HACOHEN, M. *et al.* Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich Cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. **Translational psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 375, 2022.

HARTMANN, A.C.A. *et al.* Transtorno do espectro autista e a importância do diagnóstico precoce: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 1, p. 3128-3140, 2023.

HORDER, J. *et al.* Glutamate and GABA in autism spectrum disorder: a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. **Transl Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 106, 2018.

LI, A. *et al.* UK Medical Cannabis Registry: a case series analyzing clinical outcomes of medical cannabis therapy for generalized anxiety disorder patients. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 39, n. 6, 2024.

LIMA, M. C. M. *et al.* Uso da Cannabis medicinal e autismo. **Jornal Memorial da Medicina**, v. 2, n. 1, p. 5-14, 2020.

MOHAMMAD-REZAZADEH, I.; FROHLICH, J.; LOO, S. K.; JESTE, S. S. Brain connectivity in autism spectrum disorder. **Curr. Opin. Neurol**, v. 29, n. 2, p. 137-147, 2016.

MONTENEGRO, M.A.; CELERI, E.H.R.V.; CASELLA, E.B. **Transtorno do espectro autista-TEA**: manual prático de diagnóstico e tratamento. [S. l.]: Thieme Revinter Publicações, 2018.

MOREIRA, M. R.; CARVALHO, A. I.; RIBEIRO, J. M.; FERNANDES, J. M. B. Agendas democráticas para o século XXI: percepções dos (as) brasileiros (as) sobre descriminalização e legalização da maconha. **Saúde em Debate**, v. 40, p. 163-175, 2016.

NUNES, L.; DE ANDRADE, L. G.. Aplicabilidade do canabidiol no tratamento do transtorno do espectro autista. **Revista IberoAmericana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 10, p. 853-873, 2021.

OLIVEIRA, C. W. M. *et al.* Transtorno do espectro autista: uma revisão psiquiátrica sobre epidemiologia, etiopatogenia e intervenção. **Revista Contemporânea**, v. 4, n. 9, p. e5617-e5617, 2024.

OLIVEIRA, G. T. Q.; SCHMIDT, L. M.; COELHO, E. C. V. Análise da prevalência do transtorno do espectro autista em crianças nos últimos 10 anos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 6, p. e15551-e15551, 2024.

PRETZSCH, C. *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**, v. 44, n. 8, p. 1398-1405, 2019a.

PRETZSCH, C. M. *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**, v. 33, n. 9, p. 1141-1148, 2019b.

PRETZSCH, C. M. *et al.* Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without autism spectrum disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 313, 2019c.

PRETZSCH, C. M. *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). **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 9, p. 1141-1148, 2019d.

PRISMA. **Diagrama de fluxo PRISMA**. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.

REIS, D. D. L. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes com transtorno do espectro autista do centro especializado em reabilitação. **Research Medical Journal**, v. 3, n. 1, 2019.

ROSS-MUNRO, E.; ISIKGEL, E.; FLEISS, B. Evaluation of the efficacy of a full-spectrum medicinal Cannabis plant extract with less than 0.3% Delta9-tetrahydrocannabinol in in vitro models of inflammation and excitotoxicity. **bioRxiv**, 2024.

SCHNAPP, A. *et al.* 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**, v. 10, n. 7, p. 1685, 2022.

SIANI-ROSE, M. *et al.* Cannabis-Responsive Biomarkers: A Pharmacometabolomics-Based Application to Evaluate the Impact of Medical Cannabis Treatment on Children with Autism Spectrum Disorder. **Cannabis Cannabinoid Res**, v.8, n. 1, 2023.

SILVA JUNIOR, E. A. da *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 in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 46, p. e20210396, 2024.

SILVA, L. N. *et al.* Uso da Cannabis medicinal para o tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa. **Revista OMNIA Saúde**, v. 7, n. esp., p. 51-57, 2024.

SILVA, P. L. F. *et al.* Análise da eficácia do canabidiol no Transtorno do Espectro Autista: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**. Volume 5, Issue 5 (2023), Page 5859-5873.

STOLAR, O. *et al.* Medical Cannabis for the treatment of comorbid symptoms in children with autism spectrum disorder: an interim analysis of biochemical safety. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 977484, 2022.

TERTULIANO, P. H. A.; PEREIRA, I. C.; SOBRINHO, H. M. R. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. **Revista Brasileira Militar De Ciências**, v. 7, n. 18, 2021.

VIRGÍLIO, S.; ALCARAZ, A.; PICHON-RIVIERE, A.; AUGUSTÓVSKI, F.; GARCÍA, M. S.; BARDACH, A.; CIAPPONI, A. **Canabinóides em pacientes com transtornos do espectro do autismo**. Buenos Aires: IECS, 2017. ID: biblio-948214.

WONG, P. T. P.; YU, T. T. F. Existential suffering in palliative care: an existential positive psychology perspective. **Medicina**, v. 57, p. 924, 2021.