



O uso terapêutico do canabidiol em crianças com Transtorno do Espectro Autista: uma revisão sistemática

Tiago Porfírio Teixeira¹; Laura Ayumi Rodrigues Okamura²; Geovanna Garcia Teixeira³; Ana Karoline Arantes Silva⁴; Jéssica Câmara Guimarães⁵; Yasmin Corrêa Vasconcellos⁶; Juliana Beatriz Espindula Raizel⁷; Michele Cristina Messias⁸; Yuri Christian Justino Alves de Sousa⁹; Irene Lustosa Dias¹⁰; Leonardo Augusto Lombardi¹¹; Ana Paula Espindula¹²

Como Citar:

TEIXEIRA, Tiago Porfírio; OKAMURA, Laura Ayumi Rodrigues; TEIXEIRA, Geovanna Garcia et al. O uso terapêutico do canabidiol em crianças com Transtorno do Espectro Autista: uma revisão sistemática. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.5866-5887, 2024.
<https://doi.org/10.61411/rsc202489617>

DOI: 10.61411/rsc202489617

Área do conhecimento: Ciências da Saúde.

Palavras-chaves: autismo; canabidiol; cannabis; revisão sistemática.

Publicado: 03 de dezembro de 2024.

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa que afeta diversas áreas do desenvolvimento, como cognição, linguagem e habilidades motoras, com sintomas que geralmente surgem nos primeiros anos de vida. O uso da cannabis, especificamente o canabidiol (CBD), tem sido explorado como uma possível alternativa terapêutica devido à sua capacidade de modular o sistema endocanabinoide e promover efeitos neuroprotetores. Revisão sistemática de estudos que avaliaram os efeitos clínicos do CBD no TEA, de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA Checklist. Foram desenvolvidas estratégias detalhadas de busca individual em seis bases de dados: MEDLINE/PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane, Embase, Scopus e Web of Science. Também foram realizadas buscas manuais para encontrar referências adicionais. Foram incluídos artigos observacionais analíticos

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

² Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

³ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

⁴ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

⁵ Universidade de Uberaba - UNIUBE, Uberaba-MG, Brasil ✉

⁶ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

⁷ Universidade de Uberaba - UNIUBE, Uberaba-MG, Brasil ✉

⁸ Universidade de Uberaba - UNIUBE, Uberaba-MG, Brasil ✉

⁹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

¹⁰ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

¹¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉

¹² Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba-MG, Brasil ✉



(longitudinais, transversais, casos-controle, coorte) e ensaios clínicos até julho de 2023, sem restrições de idioma. A análise de dados baseou-se em uma síntese descritiva, a qual permitiu evidenciar as variações metodológicas e de resultados entre os estudos, oferecendo uma compreensão mais aprofundada sobre a temática, enquanto o risco de viés foi avaliado utilizando o questionário Joanna Briggs Institute adaptado na ferramenta RevMan. Resultados: foram identificados oito estudos. Alguns estudos demonstraram resultados consistentes quanto à eficácia do CBD no tratamento de sintomas do TEA, com melhoria no comportamento e na linguagem expressiva. Além disso, sintomas como autolesão, ataques de raiva, hiperatividade, problemas de sono e ansiedade apresentaram melhorias significativas em uma proporção considerável dos participantes. Os estudos revisados oferecem uma visão promissora sobre o potencial terapêutico da cannabis, particularmente do CBD, no tratamento dos sintomas do TEA. Porém, para avançar no entendimento desses resultados são necessários estudos adicionais, especialmente ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. Registro da revisão sistemática: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), número de registro CRD42024501901.

The therapeutic use of cannabidiol in children with Autism Spectrum Disorder: a systematic review

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex condition that affects various areas of development, including cognition, language, and motor skills, with symptoms typically emerging in the early years of life. The use of cannabis, specifically cannabidiol (CBD), has been explored as a potential therapeutic alternative due to its ability to modulate the endocannabinoid system and promote neuroprotective effects. A systematic review of studies evaluating the clinical effects of CBD on ASD was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews



and Meta-Analyses (PRISMA) Checklist. Detailed search strategies were developed for six databases: MEDLINE/PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Cochrane, Embase, Scopus, and Web of Science. Manual searches were also performed to identify additional references. Analytical observational studies (longitudinal, cross-sectional, case-control, cohort) and clinical trials published until July 2023, with no language restrictions, were included. Data analysis was based on descriptive synthesis, and the risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute questionnaire adapted in the RevMan tool. Results: Eight studies were identified. Some studies demonstrated consistent results regarding the efficacy of CBD in treating ASD symptoms, showing improvements in behavior and expressive language. Additionally, symptoms such as self-injury, tantrums, hyperactivity, sleep problems, and anxiety showed significant improvements in a considerable proportion of participants. The reviewed studies offer a promising perspective on the therapeutic potential of cannabis, particularly CBD, in managing ASD symptoms. However, further research, especially randomized controlled trials, is necessary to deepen the understanding of these findings. Systematic Review Registration: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), registration number CRD42024501901.

Keywords: autism; cannabidiol; cannabis; systematic review.

1. **Introdução**

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição caracterizada por distúrbios do neurodesenvolvimento permanentes e relacionados aos processos de cognição, percepção sensorial, habilidades de linguagem, funções motoras e outros distintos aspectos [1]. Embora a etiologia não apresente completa elucidação, há indícios da influência de fatores ambientais, genéticos e perinatais [2]. De modo geral, os primeiros sintomas aparecem durante o primeiro ano de vida, no entanto, há casos em



que os marcos do desenvolvimento da criança inicialmente ocorrem de forma típica e, entre os 18º e 24º meses, inicia-se o processo de perda de competências já adquiridas e a retração de marcos subsequentes [3].

Crianças com TEA são passíveis de limitações sociais brandas ou acentuadas, a depender da manifestação de distúrbios comportamentais, de modo a comprometer acompanhamentos médicos e a dinâmica familiar [4]. A considerar o diagnóstico baseado no relato dos tutores, no histórico de desenvolvimento da criança e em aspectos observacionais avaliados durante o atendimento em consultório [5], a identificação tardia constitui um dos fatores dificultosos do manejo e agravante de sintomas.

Até o presente momento não há registro de protocolo medicamentoso definitivo a ser adotado para tratamento do TEA, sendo tratado clinicamente apenas sintomas comórbidos, como hiperatividade, irritabilidade e distúrbios do sono [6]. Diante do déficit de medicamentos e de abordagens psicoterapêuticas capazes de agir sobre a globalidade fenotípica da condição [7], busca-se o entendimento de alternativas terapêuticas não convencionais a fim de mitigar as limitações existentes [8]. Nesse sentido, ao observar a relação do TEA com mecanismos do sistema de sono-vigília por exemplo, compostos capazes de atuar sobre o sistema endocanabinóide se configuram como alvos de interesse da comunidade científica [1].

A redução nos níveis de endocanabinóides periféricos pode ser observada em crianças com TEA, contexto que justifica estudos sobre o uso do canabidiol (CBD) - capaz de modular o sistema e apresentar alta tolerabilidade [8]. O CBD, fitocabinóide não psicoativo da cannabis, apresenta atividades antioxidantes, anticonvulsivantes e neuroprotetoras, sendo amplamente estudado junto ao tratamento de crianças com epilepsia [9]. Por promover regulação alostérica negativa no receptor canabinóide 1 (CB1), o CBD é capaz de diminuir transmissões sinápticas, reduzir convulsões e promover o sono [1]. Outros efeitos neuronais como a redução de dor, de ansiedade e melhora do processamento emocional podem ser observados devido à atividade agonista



do CBD junto aos receptores de serotonina 5-HT_{1A} e receptor de potencial transiente vanilóide 1 (TRPV1), além de promover a liberação de ocitocina [2].

Apesar do potencial de atuação do CBD em pacientes com TEA, o desconhecimento sobre efeitos a longo prazo, interações com outros fármacos, medidas de dosagem e efeitos adversos inviabilizam progressos nos debates regulatórios e legislativos - necessários à formalização de protocolos médicos e avanços no tratamento de crianças. Sob essa ótica, a presente revisão sistemática visa, por meio da análise e síntese de estudos primários envolvendo o uso do canabidiol em crianças com transtorno do espectro autista, avaliar se, com o uso da substância, existe melhora terapêutica/alívio dos sintomas nesse grupo de pacientes, tendo em vista a escassez de estudos avaliando os efeitos do canabidiol na faixa etária pediátrica.

Como resultado, espera-se fornecer uma análise abrangente e atualizada sobre o uso de canabidiol em crianças com transtorno do espectro autista, destacando os benefícios terapêuticos potenciais e identificando lacunas na pesquisa existente. Isso pode informar futuras direções de pesquisa, orientar a prática clínica e contribuir para o desenvolvimento de políticas de saúde pública relacionadas ao uso de CBD em pacientes pediátricos com TEA. Ao reunir e sintetizar evidências científicas robustas, esta revisão sistemática pretende fornecer insights valiosos para profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas, visando melhorar o manejo e os resultados clínicos para crianças com TEA.

2. Metodologia

2.1 Protocolo e registro

Trata-se de uma revisão sistemática com abordagem quantitativa e qualitativa, conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA Checklist [10]. O protocolo da revisão sistemática foi



registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), número de registro CRD42024501901 [11].

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os artigos publicados até julho de 2023, em qualquer idioma, na forma de estudos observacionais analíticos, como longitudinais, transversais, casos controle e coorte, além de ensaios clínicos. Artigos não relacionados ao tema, ou seja, aqueles que relatam o uso ilícito ou recreativo do canabidiol, bem como artigos que abrangem uma faixa etária diferente da pediátrica, assim como resumos, capítulos de livros, estudos em animais e pesquisas sobre outras patologias ou alterações que foram associadas a sinais e sintomas semelhantes aos observados no autismo, foram rejeitados. Durante o processo de seleção não foram aplicadas restrições quanto ao idioma, ou seja, qualquer artigo encontrado foi incluído na análise de elegibilidade.

2.3 Fontes de informação e estratégia de busca

A busca foi realizada em seis bases de dados: MEDLINE/PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane, Embase, Scopus e Web of Science. Estudos adicionais foram buscados através da verificação das referências dos artigos selecionados. Por fim, foi realizada uma busca na literatura cinzenta utilizando a ferramenta Google Scholar. A busca foi realizada durante o mês de julho de 2023. A estratégia de busca nas bases de dados foi definida a partir de termos encontrados no título ou resumo, utilizando descritores relacionados ao canabidiol (cannabis, canabidiol, cannabinoid, CBD, marijuana e marihuana), descritores relacionados ao autismo (autistic, autism, asperger, pervasive development disorder, autism spectrum disorder e atistic disorder) e descritores relacionados ao público-alvo (child e children). Os descritores foram incluídos entre aspas e utilizados os Operadores Booleanos de busca “AND” e “OR”. Os termos relacionados ao canabidiol foram agrupados utilizando o operador “OR”; termos relacionados ao autismo e ao público-



alvo também foram agrupados de forma semelhante. Em seguida, esses grupos de termos relacionados foram somados e unidos pelo operador “AND”. Os estudos foram identificados por meio de estratégia de busca adaptada para cada base eletrônica de dados, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Estratégias de busca.

| Base de Dados | Termos Utilizados |
|------------------|--|
| PubMed | ("cannabidiol" OR "Cannabidiol"[Mesh]) AND ("therapeutic uses" OR "therapeutics" OR "Therapeutics"[Mesh] OR "symptoms" OR "Signs and Symptoms"[Mesh]) AND ("child" OR "children" OR "Child"[Mesh]) AND ("autism spectrum disorder" OR "Autistic Disorder"[Mesh]) |
| LILACS | (mh:"Canabinoides" OR cannabidiol) AND (mh:"Therapeutics" OR "therapeutic uses" OR "therapeutics" OR "symptoms") AND (mh:"Child" OR "children") AND (mh:"Autistic Disorder" OR "autism spectrum disorder") |
| Cochrane Library | ("cannabidiol" OR "Cannabidiol"[Mesh]) AND ("therapeutic uses" OR "therapeutics") AND ("child" OR "children") AND ("autism spectrum disorder" OR "Autistic Disorder") |
| Embase | ("cannabidiol" OR "Cannabidiol"[Mesh]) AND ("therapeutic uses" OR "therapeutics") AND ("child" OR "children") AND ("autism spectrum disorder" OR "Autistic Disorder") |
| Web of Science | ("cannabidiol" OR "Cannabidiol"[Mesh]) AND ("therapeutic uses" OR "therapeutics" OR "Therapeutics"[Mesh] OR "symptoms" OR "Signs and Symptoms"[Mesh]) AND ("child" OR "children" OR "Child"[Mesh]) AND ("autism spectrum disorder" OR "Autistic Disorder"[Mesh]) |
| Scopus | ("cannabidiol" OR "Cannabidiol"[Mesh]) AND ("therapeutic uses" OR "therapeutics") AND ("child" OR "children") AND ("autism spectrum disorder" OR "Autistic Disorder") |



2.4 Seleção de estudos

Os artigos encontrados nas bases de dados foram inicialmente triados por meio da leitura de seus títulos e resumos. Posteriormente, foram lidos na íntegra os artigos considerados adequados ao tema proposto. Ao final da fase de triagem, navegamos nas referências dos artigos finalmente selecionados em busca de outros estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade.

A busca e triagem dos artigos selecionados foram realizadas simultaneamente e independentemente por dois autores. Ao final, as discordâncias encontradas foram encaminhadas para outro autor experiente, para a decisão final sobre a inclusão ou não de determinado estudo, mas sempre verificando os critérios de elegibilidade.

Após coletar todas as referências, foram excluídos artigos duplicados mediante o uso de software apropriado (Rayyan) [12]. Todas as buscas nas bases de dados eletrônicas foram realizadas no dia 27 de julho de 2023. As buscas realizadas nas bases de dados: MEDLINE/PubMed, LILACS, Cochrane, Embase, Scopus e Web of Science resultaram em 126, 2, 0, 118, 2 e 30 artigos, respectivamente. Destes, foram encontrados 278 estudos, que, após eliminação das duplicatas, resultaram em 229 artigos,

A seleção do estudo foi realizada em fases. Na fase 1, dois investigadores (G.G.T. e L.A.R.O.) examinaram de forma independente os títulos e resumos de estudos potencialmente relevantes e artigos selecionados que pareciam cumprir os critérios de inclusão, baseados em seus resumos. Na fase 2, os mesmos revisores leram o texto completo de todos os artigos selecionados de forma independente e excluíram os estudos que não cumpriam os critérios de inclusão. Qualquer discordância, seja na primeira ou na segunda fase, foi resolvida através de discussão e concordância entre os dois. No caso de não conseguir alcançar um consenso, um terceiro autor (A.P.E.) foi envolvido para tomar uma decisão final.



Nesse sentido, tal processo resultou em sete artigos para serem incluídos na análise de qualidade e extração de dados. Por fim a busca realizada no Google Scholar rendeu mais um estudo chegando ao total final de oito artigos incluídos nesta revisão sistemática de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão adotados. A Figura 1 (fluxograma) detalha o processo de identificação, inclusão e exclusão de estudos, inclusive os motivos.

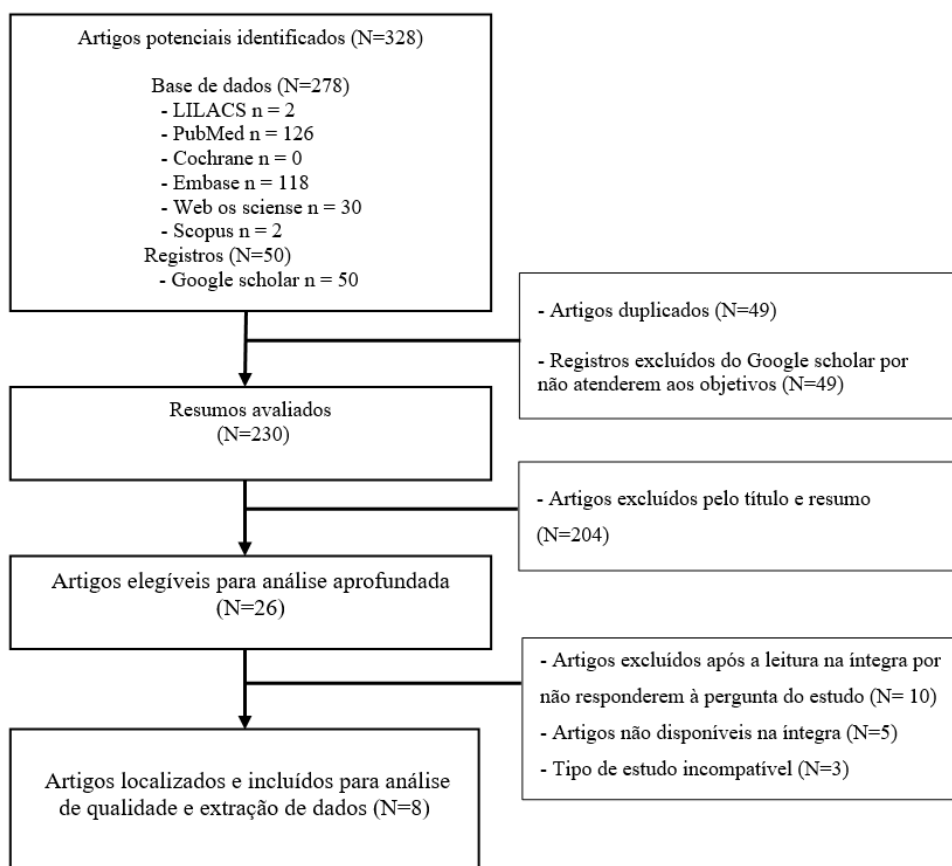


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos conforme o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para uso do canabidiol em crianças com transtorno do espectro autista.



2.5 **Processo de coleta de dados e síntese dos resultados**

O método de extração de dados de cada estudo consistiu no preenchimento de uma tabela de informações padronizada com as seguintes informações: características do estudo (título, autor(es), ano de publicação, país e métodos), características da população (tamanho da amostra, idade, área irradiada), características dos resultados (principais resultados) e conclusão dos estudos. Um revisor extraiu os dados científicos e um segundo revisor verificou as informações adquiridas. As divergências foram resolvidas por discussão e consenso entre os autores.

A estratégia de análise de dados empregada nesta revisão sistemática teve como foco a síntese descritiva para resumir e interpretar os achados dos estudos incluídos. Essa abordagem descritiva permitiu a categorização e apresentação sistemática dos dados, destacando características dos estudos, intervenções realizadas e principais resultados. As informações foram organizadas em tabelas padronizadas, proporcionando uma visão clara de aspectos-chave, como desenho do estudo, tamanho amostral, perfil demográfico dos participantes, detalhes das intervenções e desfechos principais. Essa metodologia favoreceu a identificação de padrões, tendências e lacunas na literatura existente, sem recorrer à meta-análise quantitativa.

A síntese descritiva também permitiu evidenciar as variações metodológicas e de resultados entre os estudos, oferecendo uma compreensão mais aprofundada dos efeitos do canabidiol (CBD) no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Além disso, a estratégia valorizou a transparência ao incluir todos os estudos elegíveis, independentemente de suas limitações metodológicas, reconhecendo o impacto potencial dessas limitações nos achados gerais. Essa análise descritiva abrangente e estruturada serviu como base para discutir o potencial terapêutico do CBD no manejo dos sintomas do TEA, além de apontar direções para pesquisas futuras.



2.6 Análise do risco de viés

O risco de viés foi avaliado por meio da adaptação do questionário Joanna Briggs Institute Critical na ferramenta RevMan [13]. Foram utilizadas apenas as perguntas do questionário para estudos de coorte, visto terem sido o desenho de estudo encontrado nos artigos selecionados, as quais foram adicionadas no programa e assim foi analisado o risco de viés desta revisão. As perguntas do questionário fazem juízos sobre o recrutamento dos participantes do estudo, a avaliação da exposição, a mensuração dos resultados, a análise estatística utilizada e outras fontes de viés. O risco de viés foi avaliado como baixo, alto ou incerto.

3. Desenvolvimento e discussão

Nesta revisão foram incluídos oito artigos, os estudos avaliaram efeitos terapêuticos nas crianças autistas que estavam sob tratamento com extrato de cannabis, contendo o canabidiol. Entre esses, em seis artigos foram apontados efeitos positivos para os sintomas comportamentais presentes no Transtorno do Espectro Autista e apenas dois estudos apresentaram uma conclusão insatisfatória em relação ao efeito do canabidiol sobre a TEA. As características e os resultados dos estudos incluídos foram listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Sumário de características descritivas dos artigos incluídos (n = 8).

| Autor e ano | País | Amostra | Método | Resultados | Conclusão |
|-----------------|--------|---|--|---|--|
| DILIBERTO, 2022 | EUA | 89 crianças com TEA (idade média: 9,9 anos) | Estudo naturalista sobre o uso de cannabis médica em crianças com autismo. Avaliação por questionários e classificações de clínicos. | Uso predominante de produtos ricos em CBD. Eficácia percebida do tratamento variou, destacando a necessidade de mais pesquisas. | O estudo enfatizou a necessidade de entender o uso de cannabis médica em crianças com autismo, focando na relação CBD-THC. |
| ARAN, 2018 | Israel | 60 crianças (idade média: 11,8) | Estudo de viabilidade retrospectivo sobre o uso de cannabis rica | Melhoras em comportamento, ansiedade e | Sugere que a cannabis baseada em CBD pode ajudar a |



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

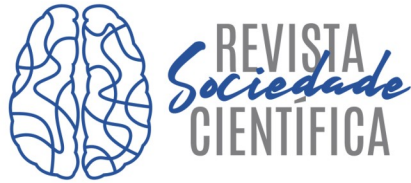
| | | | | | |
|-----------------------|---------|---|---|---|--|
| | | anos) | em canabidiol em crianças com TEA e problemas comportamentais severos. | comunicação relatadas pelos cuidadores após tratamento com cannabis rica em CBD. | abordar déficits sociais em crianças com TEA. |
| SIANI-ROSE, 2021 | EUA | 15 crianças (idade média: 11 anos) | Estudo piloto prospectivo sobre tratamento com cannabis médica sob supervisão médica por 12 semanas. | Redução significativa nos escores de comportamento aberrante e melhora nas escalas de comportamento adaptativo. | Sugere que a cannabis médica pode ser uma opção segura e eficaz para crianças com TEA. |
| BILGE, 2021 | Turquia | 33 crianças (idade média: 7,7 anos) | Experiência em um centro único com tratamento de cannabis enriquecido com CBD em crianças com TEA. | Após 6 meses, 30,1% dos pacientes relataram melhora significativa. Mudanças positivas em comportamento e cognição foram observadas. | Uso de doses baixas de CBD mostra-se promissor na gestão de problemas comportamentais associados ao autismo. |
| HACOHEN, 2022 | Israel | 110 crianças (idade média: 9,9 anos) | Estudo aberto sobre o tratamento com cannabis rica em CBD por 6 meses, avaliando comportamentos antes e depois do tratamento. | Melhoras significativas em habilidades de comunicação social. Análises de regressão mostraram que sintomas mais severos inicialmente apresentaram mais melhora. | Os resultados apoiam o uso de cannabis rica em CBD para abordar sintomas centrais do TEA. |
| FLEURY-TEIXEIRA, 2019 | Brasil | 18 indivíduos (idade média entre 6 e 17 anos) | Estudo observacional sobre o uso de extrato de cannabis sativa enriquecido com CBD. | Relatos de melhorias em diversos sintomas do TEA ao longo de 9 meses. | O estudo sugere que o extrato de cannabis enriquecido com CBD pode ter efeitos benéficos em sintomas de TEA. |
| BARCHEL, 2019 | Israel | 53 crianças (mediana | Estudo de registro sobre o uso de | Melhorias em sintomas de | Sugere que o canabidiol pode ser |



| | | | | | |
|-------------------------------|--------|------------------------|---|--|--|
| | | de 11 anos) | canabidiol em crianças com TEA e comorbidades. | hiperatividade, autolesão, problemas de sono e ansiedade observadas em 74,5% dos participantes. | uma opção promissora para tratar sintomas de TEA. |
| BAR-LEV SCHLEIDER, 2019 | Israel | 188 indivíduos com TEA | Análise da segurança e eficácia do tratamento com cannabis médica em pacientes com TEA. | Tratamento bem tolerado e eficaz, com melhora significativa em vários sintomas, incluindo convulsões e tics. | O tratamento com cannabis mostra potencial em melhorar a qualidade de vida de pacientes com TEA. |

O risco de viés foi avaliado individualmente em todos os estudos incluídos. Dentre os oito artigos coorte selecionados, sete deles não utilizaram grupo-controle como forma de comparação dos resultados, tendo em vista o risco de privação de tratamento caso exista a mínima possibilidade da sua eficácia, podendo confrontar os princípios éticos de beneficência e não-maleficência. Nesse sentido, esses estudos foram classificados como risco de viés incerto no domínio de seleção dos participantes, e não foi levado em conta esse domínio na interpretação do risco de viés pelo fato dessas perguntas não serem aplicáveis nesses estudos.

Cinco artigos foram classificados como alto risco de viés porque continham um ou mais domínios comprometidos, tendo como principal motivo a carência de estratégias para abordar os resultados do acompanhamento incompleto dos participantes que descontinuaram a pesquisa. Por outro lado, três estudos receberam classificação positiva de viés, com menor risco de viés nos domínios avaliados, o que nos permitiu classificar os resultados do estudo como de maior confiança. Os resultados da avaliação do risco de viés estão demonstrados nas figuras 2 e 3.



| | Were the two groups similar and recruited from the same population? | Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | Was the exposure measured in a valid and reliable way? | Were confounding factors identified? | Were strategies to deal with confounding factors stated? | Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | Were strategies to address incomplete follow up utilized? | Was appropriate statistical analysis used? |
|------------------------------|---|--|--|--------------------------------------|--|--|---|---|---|---|--|
| Aran et al., 2019 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Barchel et al., 2019 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Bilge e Ekici., 2021 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Dileberto et al., 2022 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Fleury-Teixeira et al., 2019 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Hacohen et al., 2022 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Schleider et al., 2019 | ? | ? | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Siani-Rose et al., 2023 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

Figura 2 – Avaliação do risco de viés para estudos individuais adaptado do questionário Joanna Briggs Institute Critical em inglês na ferramenta RevMan.

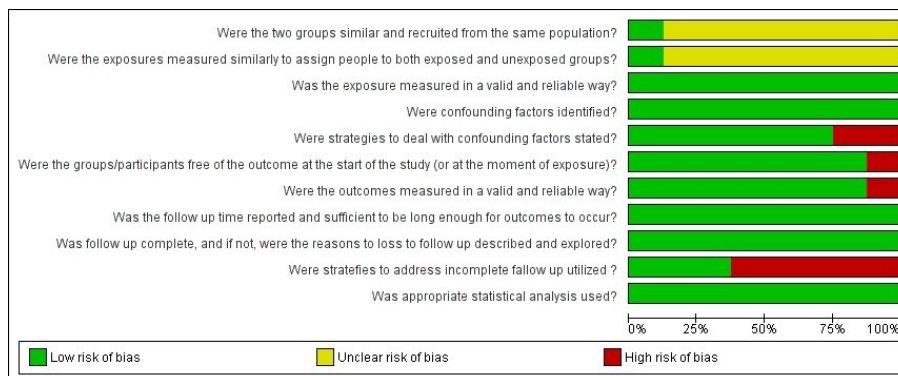


Figura 3 – Avaliação percentual do risco de viés de acordo com as alternativas assinaladas para cada pergunta.



A partir da análise dos artigos selecionados na presente revisão sistemática, os resultados indicaram que o uso isolado do CBD, especialmente em doses ajustadas ao peso, demonstrou eficácia na redução dos comportamentos associados ao TEA e na irritabilidade. No entanto, uma análise mais detalhada revelou que a combinação de THC/CBD em proporções equilibradas, como 1:1, apresentou um perfil terapêutico superior, sugerindo uma sinergia entre os dois componentes da cannabis [14, 15, 19].

Desse modo, foi evidenciado o impacto positivo do canabidiol com doses ajustadas ao peso para controle de comportamentos associados a TEA e irritabilidade, entretanto esse dado deve ser interpretado com cautela uma vez que o uso dessa substância, muitas vezes é administrado associado a outros medicamentos nos pacientes.

Além disso, foi observado que o CBD possui propriedades ansiolíticas e antipsicóticas, agindo através de mecanismos como a atuação agonista do receptor 5-HT1A e agonista parcial dos receptores D2 da dopamina. Essas propriedades podem explicar os efeitos positivos na redução de comportamentos atípicos, repetitivos e estereotipados em crianças com TEA. No entanto, é importante ressaltar que o uso da cannabis medicinal não está isento de efeitos colaterais, como hipervigilância, alterações no sono, irritabilidade e perda de apetite. Portanto, a administração deve ser cuidadosamente monitorada e individualizada para cada paciente, levando em consideração tanto os potenciais benefícios quanto os riscos associados [4, 16].

Ademais, Michael Siani-Rose et al. apresentaram um estudo metabólico de crianças com TEA tratadas com cannabis, o qual permitiu avaliar a resposta metabólica ao canabidiol a partir dos biomarcadores N-acetil-aspartato (NAA), espermina, dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S) e cortisona associados ao fenótipo e sintomas clínicos do TEA, uma vez que esses biomarcadores se encontram alterados no neurodivergente. Com base no método de avaliação da concentração desses metabólitos é possível quantificar e realizar uma triagem diagnóstica, principalmente pelo



biomarcador NAA, em que foi observado uma modulação dos níveis deste metabólito sob o efeito da cannabis, sugerindo estabilização da concentração desse componente no organismo. Um estudo investigou a redução dos níveis de NAA no córtex frontal esquerdo e identificou uma desregulação precoce do crescimento cerebral e processos neuroinflamatórios contínuos, além de indicar uma alteração na função neuronal de pacientes com TEA [5, 17].

Dessa maneira, com evidências crescentes de que a cannabis medicinal é capaz de aliviar sintomas comportamentais de crianças com TEA, a metabolômica pode quantificar objetivamente o seu impacto terapêutico, além de possibilitar personalização do tratamento a partir do perfil metabólico do paciente.

Outros estudos também demonstraram resultados consistentes quanto à eficácia do CBD no tratamento de sintomas do TEA, como melhoria no comportamento e linguagem expressiva, com relato pelos pais de melhora na cognição de seus filhos que estavam sob tratamento com cannabis enriquecida com CBD por mais de dois anos [3].

Ademais, foi avaliado em outro trabalho o potencial terapêutico da cannabis rica em CBD no tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do Espectro Autista, sendo utilizadas avaliações clínicas padronizadas, como a Escala de Responsividade Social (SRS) e o Cronograma de Observação Diagnóstica do Autismo (ADOS), além de avaliações de comportamentos adaptativos e habilidades cognitivas. No total, 75 pacientes realizaram ADOS antes e depois de 6 meses de tratamento, em que foram encontradas melhorias significativas nas habilidades de comunicação social, conforme quantificado pelo ADOS, SRS e Vineland. No entanto, essas melhorias foram mais pronunciadas em participantes com sintomas iniciais mais graves. As melhorias nos comportamentos restritos e repetitivos (RRB) foram observadas apenas nos escores SRS relatados pelos pais, sugerindo uma possível subjetividade na percepção desses comportamentos. Além disso, não foram observadas mudanças significativas nos escores cognitivos após o tratamento [6, 20].



As descobertas sugerem que o tratamento com cannabis rica em CBD pode ter um efeito positivo no TEA, especialmente na melhoria das habilidades de comunicação social. No entanto, os autores enfatizam a necessidade de estudos adicionais, especialmente aqueles duplo-cegos e controlados por placebo, para validar esses achados e entender melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos terapêuticos da cannabis no TEA [6].

Em estudo coorte observacional foi discutido o potencial terapêutico do extrato de cannabis enriquecida com CBD no tratamento dos sintomas do TEA, tanto em pacientes com epilepsia refratária quanto em pacientes não epiléticos, no qual participaram 18 pacientes autistas tratados com o extrato de cannabis enriquecido com CBD. Os resultados indicaram que a maioria dos pacientes, incluindo aqueles com epilepsia e aqueles sem epilepsia, experimentaram melhorias em múltiplos sintomas do TEA após 6 a 9 meses de tratamento. As melhorias foram observadas em categorias como transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do sono, déficits de comunicação e interação social, entre outros [7].

Além disso, sintomas como autolesão, ataques de raiva, hiperatividade, problemas de sono e ansiedade apresentaram melhorias significativas em uma proporção considerável dos participantes. Esses achados sugerem que o CBD pode ser uma opção terapêutica promissora para crianças com TEA que apresentam tais sintomas significativos. No entanto, é importante notar que alguns estudos se basearam nos relatos dos pais e não em avaliações clínicas padronizadas, o que pode introduzir vieses nos resultados [17].

Sabe-se que o aumento significativo de diagnósticos de crianças com TEA instigou diversos profissionais da saúde e pesquisadores para possíveis alternativas de tratamentos, no qual emergiram pesquisas com remédios à base de cannabis como em um estudo epidemiológico de Israel com pacientes com TEA sob tratamento médico e tratamento com cannabis com intuito de descrever sua segurança e eficácia. Para a



análise dos sintomas, avaliação global do paciente e efeitos colaterais após 6 meses de tratamento foram utilizados questionários estruturados. Os resultados indicaram que a maioria dos pacientes (82,4%) permaneceu em tratamento ativo após seis meses, com uma proporção significativa relatando melhorias nos sintomas associados ao TEA. Dos pacientes avaliados, 30,1% relataram melhora significativa, 53,7% melhora moderada e apenas uma minoria não apresentou alterações em seus sintomas [18].

Esses resultados sugerem que o tratamento com cannabis medicinal pode ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas do TEA. No entanto, é importante reconhecer algumas limitações destes estudos. Primeiramente, a falta de grupos de controle e a natureza prospectiva dos dados coletados podem introduzir viés nos resultados. Além disso, o acompanhamento limitado dos pacientes em alguns estudos pode não capturar completamente os efeitos a longo prazo do tratamento com cannabis medicinal em pacientes com TEA. Estudos adicionais, especialmente ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, são necessários para confirmar esses achados e entender melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos terapêuticos da cannabis no TEA.

4. **Considerações finais**

Os estudos revisados oferecem uma visão promissora sobre o potencial terapêutico da cannabis, particularmente do CBD, no tratamento dos sintomas do TEA. Embora haja relatos consistentes de melhorias significativas em várias áreas, como comportamento, interação social e comunicação, é essencial interpretar esses resultados com cautela. A falta de grupos de controle em alguns estudos e a natureza prospectiva dos dados podem influenciar a interpretação dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos revisados apresenta acompanhamento limitado, o que dificulta a avaliação dos efeitos a longo prazo do tratamento com cannabis no TEA.

Sendo assim, para avançar no entendimento desses resultados e confirmar a eficácia da cannabis medicinal no tratamento do TEA, são necessários estudos



adicionais, especialmente ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. No entanto, os resultados até agora fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de novas pesquisas e para considerar a cannabis medicinal como uma opção terapêutica potencialmente segura e eficaz para crianças com TEA.

5. **Declaração de direitos**

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. **Referências**

1. 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*, ISSN 2227-9032, v. 10, n. 7, p. 1685-1699, 2022.
2. 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*, ISSN 2662-1746, v. 3, n. 1, 2021.
3. AUNG-DIN, R. NeuroDirect Effects™ CBD: Non-Systemic Cannabidiol for Autism Spectrum Disorder. *Drug Development & Delivery*, ISSN 2150-8150, v. 19, n. 8, p. 1-6, 2019.
4. 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, ISSN 0162-3257, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2018.



5. SIANI-ROSE, M.; COX, S.; GOLDSTEIN, B.; ABRAMS, D.; TAYLOR, M.; KUREK, I. Cannabis-responsive biomarkers: a pharmacometabolomics-based application to evaluate the impact of medical cannabis treatment on children with autism spectrum disorder. *Cannabis and Cannabinoid Research*, ISSN 2578-5125, v. 8, n. 1, p. 126-137, 2023.
6. HACOHEN, M.; STOLAR, O. E.; BERKOVITCH, M.; ELKANA, O.; KOHN, E.; HAZAN, A.; HEYMAN, E.; SOBOL, Y.; WAISSENGREEN, D.; GAL, E.; DISTEIN, I. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Translational Psychiatry*, ISSN 2158-3188, v. 12, n. 1, 2022.
7. FLEURY-TEIXEIRA, P.; CAIXETA, F. V.; SILVA, L. C. R.; BRASIL-NETO, J. P.; MALCHER-LOPES, R. Effects of CBD-enriched Cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Frontiers in Neurology*, ISSN 1664-2295, v. 10, 2019.
8. ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H.; POLYANSKY, L.; SCHNAPP, A.; WATTAD, N.; SHMUELI, D.; GOLAN, D.; CASTELLANOS, F. X. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, ISSN 2040-2392, v. 12, n. 1, 2021.
9. STOLAR, O.; HAZAN, A.; VISSOKER, R. E.; KISHK, I. A.; BARCHEL, D.; LEZINGER, M.; DAGAN, A.; TREVES, N.; MEIRI, D.; BERKOVITCH, M.; KOHN, E.; HEYMAN, E. Medical cannabis for the treatment of comorbid symptoms in children with autism spectrum disorder: an interim analysis of biochemical safety. *Frontiers in Pharmacology*, ISSN 1663-9812, v. 13, 2022.
10. MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The



- PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, ISSN 0003-4819, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.
11. PROPERO. International prospective register of systematic reviews. PROSPERO, University of York, Centre for Reviews and Dissemination, 2023.
 12. OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, ISSN 2046-4053, v. 5, n. 210, 2016. DOI: [10.1186/s13643-016-0384-4](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4).
 13. CHECKLIST for cohort studies. Joanna Briggs Institute, 2020.
 14. ASO, E.; SÁNCHEZ-PLA, A.; VEGAS-LOZANO, E.; MALDONADO, R.; FERRER, I. "Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A β PP/PS1 mice". *Journal of Alzheimer's Disease*, ISSN 1387-2877, v. 43, p. 977-991, 2015. DOI: [10.3233/JAD-141014](https://doi.org/10.3233/JAD-141014).
 15. CAMPOS, A. C.; FOGACA, M. V.; SCARANTE, F. F.; JOCA, S. R. L.; SALES, A. J.; GOMES, F. V. Mecanismos plásticos e neuroprotetores envolvidos nos efeitos terapêuticos do canabidiol em distúrbios psiquiátricos. *Frontiers in Pharmacology*, ISSN 1663-9812, v. 8, p. 269, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00269>.
 16. SEEMAN, P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2 high receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Translational Psychiatry*, ISSN 2158-3188, v. 6, n. 10, p. e920, 2016. DOI: [10.1038/tp.2016.195](https://doi.org/10.1038/tp.2016.195).
 17. BARCHEL, D.; STOLAR, O.; DE-HAAN, T.; ZIV-BARAN, T.; SABAN, N.; FUCHS, D. O.; KOREN, G.; BERKOVITCH, M. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and comorbidities. *Frontiers in Pharmacology*, ISSN 1663-9812, v. 9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>.



18. 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. *Scientific Reports*, ISSN 2045-2322, v. 9, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>.