

Data de Submissão: 08/02/2025
Data de Aprovação: 26/08/2025

ARTIGO DE REVISÃO

Eficácia e segurança do uso da *Cannabis* medicinal no transtorno do espectro autista: uma revisão integrativa

Efficacy and safety of medicinal Cannabis use in autism spectrum disorder: an integrative review

Poliana Cristina Carmona Molinari¹, Laize Rodrigues Boulhosa Pires², Vanessa Medeiros Bezerra², Lays Carvalho Cardoso de Mello²

Palavras-chave:

Cannabis,
Transtorno do
Espectro Autista,
Criança,
Canabidiol,
Pediatria.

Resumo

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno neuropsicomotor complexo, caracterizado pela presença de comportamentos restritos e repetitivos, sensibilidade sensorial e comprometimento na comunicação social e linguagem. Representa desafios significativos para os pacientes, suas famílias e os sistemas de saúde, frequentemente exigindo uma abordagem multidisciplinar ampla para seu manejo. Intervenções tradicionais, como terapia comportamental e tratamentos farmacológicos, apresentam níveis variados de eficácia. Nesse cenário, surge o interesse crescente pela planta *Cannabis sativa* no tratamento e controle dos sintomas do TEA. **Objetivo:** Avaliar as evidências relacionadas à eficácia e à segurança do uso da *Cannabis* no tratamento dos sintomas no TEA. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa, nas bases de dados PubMed, LILACS e Cochrane Library, de artigos publicados nos últimos 5 anos. **Resultados:** A amostra foi composta por 13 artigos. Os achados sugerem que a *Cannabis*, especialmente o canabidiol, pode resultar em melhorias nos sintomas do TEA como inquietação, irritabilidade, comportamentos estereotipados, interação social e regulação emocional, variando de acordo com as características individuais e a gravidade desse transtorno. **Conclusão:** O CBD pode melhorar os sintomas do TEA, especialmente quando combinado com doses baixas de tetraidrocannabinol (THC). No entanto, para validar esses achados, são necessários estudos mais rigorosos como ensaios clínicos randomizados duplo-cego. Apesar dos resultados promissores, a falta de dados conclusivos sobre a segurança e eficácia impede que a *Cannabis* seja recomendada como tratamento padrão para os sintomas do TEA, porém revela um potencial significativo para melhorar sintomas e a qualidade de vida dos pacientes.

Keywords:

Cannabis,
Autism Spectrum
Disorder,
Child,
Cannabidiol,
Pediatrics.

Abstract

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neuropsychomotor disorder characterized by restricted and repetitive behaviors, sensory sensitivity, and impairment in social communication and language. It represents significant challenges for patients, their families, and health systems, often requiring a broad multidisciplinary approach for its management. Traditional interventions, such as behavioral therapy and pharmacological treatments, have varying levels of efficacy. In this scenario, there is a growing interest in the *Cannabis sativa* plant for the treatment and control of ASD symptoms. **Objective:** To evaluate the evidence related to the efficacy and safety of cannabis use in the treatment of ASD symptoms. **Method:** An integrative review was carried out in the Pubmed, LILACS, and Cochrane Library databases, of articles published in the last 5 years. **Results:** The sample consisted of 13 articles. The findings suggest that *cannabis*, especially cannabidiol, may result in improvements in ASD symptoms such as restlessness, irritability, stereotypic behaviors, social interaction, and emotional regulation, varying according to individual characteristics and the severity of this disorder. **Conclusion:** CBD may improve ASD symptoms, especially when combined with low doses of tetrahydrocannabinol (THC). However, to validate these findings, more rigorous studies such as double-blind randomized clinical trials are needed. Despite the promising results, the lack of conclusive data on safety and efficacy prevents cannabis from being recommended as a standard treatment for ASD symptoms, but it reveals significant potential to improve symptoms and quality of life of patients.

¹ Faculdade de Medicina de Jundiaí, Departamento de Pediatria - Jundiaí - São Paulo - Brasil.

² Faculdade de Medicina de Jundiaí, Residência Médica em Pediatria - Jundiaí - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Poliana Cristina Carmona Molinari.

Faculdade de Medicina de Jundiaí. R. Lobo de Resende, 100 - Vila Sao Bento, Jundiaí - SP, Brasil - CEP: 13202-440. E-mail: polianamolinari@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

De acordo com o DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th ed*), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social e por padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Segundo dados recentes do censo de 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no Brasil há uma prevalência de 7,9% da população até 19 anos com esse diagnóstico, representando desafios significativos para os pacientes, suas famílias e os sistemas de saúde¹. Intervenções tradicionais como terapia comportamental e tratamentos farmacológicos apresentam níveis variados de eficácia. Os efeitos colaterais das medicações e a dificuldade de acesso ao acompanhamento multiprofissional são alguns dos motivos que fazem diversas famílias buscarem opções alternativas ou complementares para ultrapassar essas barreiras. Nesse cenário, surge o interesse crescente pela planta *Cannabis sativa* no tratamento e controle dos sintomas do TEA².

Nos últimos anos, houve um aumento significativo dos estudos da planta *Cannabis sativa*, particularmente de seus derivados: canabidiol (CBD) e Δ^9 -Tetraidrocanabinol (THC), devido aos potenciais benefícios terapêuticos para o manejo dos sintomas do TEA. Pesquisas nas últimas décadas mostraram que o sistema endocanabinoide (SEC) é uma rede de comunicação celular essencial para manter múltiplas funções biológicas e a homeostase do corpo. Representa um complexo e interessante sistema de sinalização, que age como um maestro em processos fisiológicos humanos como modulação neurogênica e inflamatória, ajudando o corpo a manter sua homeostase. Ele é composto por receptores canabinoides, ligantes endógenos conhecidos como endocanabinoides e enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação³. Os dois principais receptores que compõem o SEC são: CB1 e CB2, que atuam predominantemente de forma pré-sináptica. O primeiro é amplamente encontrado no sistema nervoso central (SNC), interagindo com neurotransmissores como a dopamina, a serotonina e o GABA; o CB2, por sua vez, está presente principalmente no sistema imunológico, e tem um papel em processos inflamatórios e resposta imunológica^{3,4}. Os receptores CB1 podem mediar a maioria dos efeitos que influenciam as funções cognitivas, a dor e a memória de curto prazo (como no córtex cerebral e no hipocampo), assim como o controle e a coordenação motora (gânglios da base e cerebelo), além de processos como hipotermia e hiperfagia (hipotálamo). Também são identificados na medula espinal gânglios da medula dorsal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, hepatócitos, tecido muscular e trato gastrointestinal^{5,6}. Os receptores CB2 estão presentes no sistema periférico e

se associam ao sistema imunológico, incluindo células T, células B, baço, amígdalas e células microgliais ativadas. O THC se liga a ambos os receptores, enquanto os demais canabinoides demonstram diferentes níveis de afinidade por um ou outro tipo de receptor⁵. Na população pediátrica, o papel crítico do SEC na mediação da função neural e cognitiva não está restrito à gestação ou à primeira infância. Durante a adolescência, a ativação do receptor CB1 modula a maturação das interações entre córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo – centros neurais responsáveis pela emoção e comportamentos relacionados ao estresse. Os processos mediados pelo CB1 estão envolvidos na regulação da neurogênese, memória, aprendizado, cognição, centros de recompensa e depressão⁷.

A *Cannabis sativa* interage com o SEC, principalmente, por meio dos fitocanabinoides, sendo os mais relevantes o THC e o CBD. Os canabinoides influenciam uma variedade de fenômenos biológicos, incluindo memória, modulação da dor, apetite, controle do movimento, criação de memórias, reprodução, remodelação óssea e imunidade, bem como diversos outros processos fisiológicos³. Isso despertou curiosidade sobre o papel desses compostos nos sintomas e a influência na trajetória do TEA. O THC é conhecido por seus efeitos psicoativos, atuando como agonista parcial dos receptores canabinoides CB1 e CB2, o que resulta em euforia, alterações na percepção e potencial para dependência. Em contraste, o CBD não é psicoativo e atua como modulador alostérico negativo dos receptores CB1 e CB2, além de interagir com outros sistemas, como os receptores serotoninérgicos 5-HT e vanilídeos, conferindo propriedades ansiolíticas e antipsicóticas⁸. O CBD desempenha uma função significativa como modulador alostérico negativo do receptor CB1. Essa função implica que, ao se ligar a um sítio alternativo específico desse receptor, ele altera a forma como outros agonistas atuam, como ocorre no caso do THC. Além disso, embora o CBD não tenha ação direta como agonista do receptor CB2, ele exerce uma influência na sinalização desses receptores, o que é benéfico para a modulação da resposta imunológica e para a mitigação da inflamação em uma variedade de condições³.

O impacto da *Cannabis* no cérebro em desenvolvimento é desconhecido. Embora estudos realizados em adultos possam oferecer informações sobre o perfil de eficácia/toxicidade dela, há necessidade de estudos específicos em crianças e adolescentes para compreender seu impacto no cérebro em desenvolvimento, bem como os potenciais efeitos a longo prazo de seu uso. A pesquisa atual sobre esses impactos permanece limitada. Em relação a crianças e adolescentes, há poucos dados de segurança para orientar o uso na prática clínica⁷.

Segundo o DSM-5, o TEA é caracterizado como uma condição de neurodesenvolvimento que envolve déficits persistentes na comunicação social e na interação,

além de apresentar padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades. O diagnóstico é feito através de critérios clínicos específicos, divididos em duas categorias principais. Os sintomas devem estar presentes desde a primeira infância, embora possam se manifestar plenamente apenas quando as demandas sociais excedem as capacidades do indivíduo, e não podem ser mais bem explicadas por outros transtornos. O diagnóstico também vai considerar o impacto funcional na vida do paciente e a variabilidade dos sintomas⁹.

O entendimento atual da etiologia desse transtorno considera uma interação entre predisposição genética e influências ambientais. Mecanismos epigenéticos, ou seja, que alteram a expressão gênica sem modificar a sequência de DNA, têm sido investigados como uma possível via pela qual fatores ambientais podem impactar o desenvolvimento cerebral e o risco de TEA¹⁰.

A avaliação do TEA é uma etapa substancial no processo de diagnóstico e intervenção. Ela envolve o uso de diversas ferramentas que auxiliam os profissionais a identificarem características que são específicas em pacientes com autismo, avaliar a gravidade dos sintomas e, mais importante, desenvolver planos de tratamento personalizados. Identificar sinais ainda nos primeiros anos de vida, por meio de ferramentas de triagem e avaliação, como o M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*) e o ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), permite diferenciar características do TEA de outros atrasos no desenvolvimento^{11,12}. No Brasil, algumas escalas de avaliação do autismo foram validadas para diagnóstico e acompanhamento de pessoas com o transtorno do espectro autista. Entre as principais escalas validadas, destacam-se: M-CHAT, escala de Avaliação de Comportamentos Autistas (CARS) e ADOS; Escala de Comportamento Adaptativo Vineland (*Vineland Adaptive Behavior Scales* - VABS)¹².

As possibilidades terapêuticas destinadas a crianças com TEA têm apresentado avanços significativos, abrangendo intervenções de natureza comportamental, educacional, farmacológica e, mais recentemente, alternativas emergentes como o uso da *Cannabis* medicinal. A base do tratamento desses pacientes permanece centrada em terapias comportamentais intensivas, com destaque para a Análise do Comportamento Aplicada (ABA), cujo objetivo é promover melhorias nas habilidades sociais, cognitivas e comunicativas por meio do reforço positivo^{2,13,14}.

No âmbito farmacológico, a utilização de medicamentos no tratamento do TEA não visa ao manejo direto do transtorno, mas sim à mitigação de sintomas associados que comprometem a qualidade de vida da criança, como irritabilidade, ansiedade, hiperatividade e distúrbios do sono. Os antipsicóticos atípicos, como a risperidona e o aripiprazol, configuram-se como os únicos fármacos aprovados especificamente para o tratamento da irritabilidade e de comportamentos agressivos em crianças

com TEA. Ambos atuam modulando neurotransmissores, notadamente dopamina e serotonina, com eficácia comprovada; entretanto, estão associados a potenciais efeitos adversos, tais como ganho ponderal, sonolência, sedação e alterações metabólicas².

A *Cannabis* medicinal tem se consolidado como uma alternativa terapêutica emergente, despertando crescente interesse da comunidade científica e médica na abordagem do TEA. Evidências sugerem que alterações ocorrem no SEC de indivíduos com TEA, incluindo reduções nos níveis de anandamida e 2-AG¹⁵. Essas modificações podem estar relacionadas a déficits de interação social e a comportamentos repetitivos. Ademais, o SEC desempenha papel fundamental na regulação de respostas inflamatórias e no neurodesenvolvimento – áreas que também apresentam disfunções em indivíduos com TEA^{16,17}. Pesquisas recentes indicam que os fitocanabinoides, em especial o canabidiol (CBD), possuem potencial para atenuar sintomas do TEA por meio da modulação de neurotransmissores e de suas interações com o sistema endocanabinoide¹⁸.

Diante da demanda crescente por estratégias que possam elevar a qualidade de vida de indivíduos com transtorno do espectro autista e das evidências emergentes sobre os potenciais benefícios terapêuticos da *Cannabis* e seus derivados, torna-se pertinente investigar alternativas que possam complementar, ou, até mesmo, superar as limitações dos tratamentos convencionais, que frequentemente apresentam eficácia limitada e efeitos colaterais significativos.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo avaliar as evidências científicas relacionadas à eficácia e à segurança do uso da *Cannabis* no tratamento dos sintomas no TEA. Com isso, será possível obter uma visão atualizada e abrangente sobre o potencial uso medicinal da planta no TEA, além das considerações de segurança na sua utilização na faixa etária pediátrica.

MÉTODO

Para a realização deste trabalho, optou-se pela revisão integrativa, que permite a síntese de estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área específica do conhecimento. A escolha por esse método se deu pela possibilidade de reunir estudos com diferentes níveis de evidência capazes de contribuir para o conhecimento dos mecanismos de atuação do *Cannabis* no transtorno do espectro autista, bem como a eficácia e a segurança do seu uso nessa população. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de fevereiro a novembro de 2024 e consistiu em 5 etapas (figura 1).

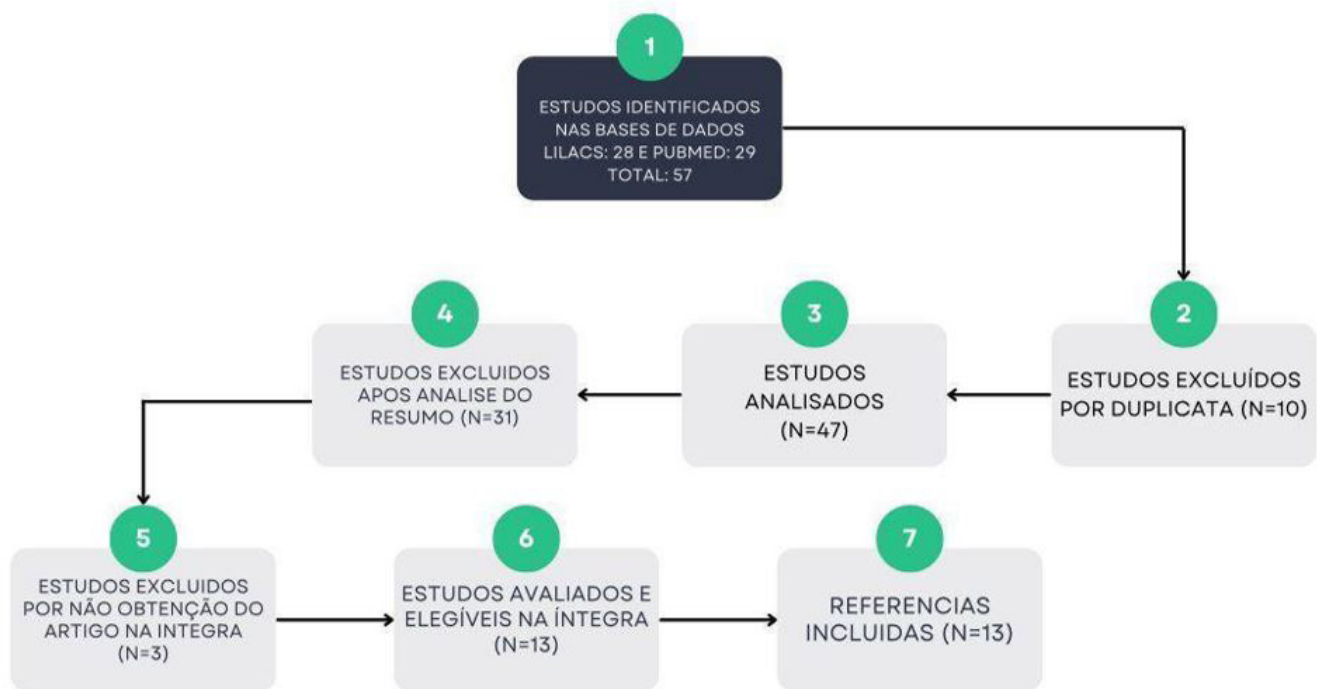


Figura 1. Fluxo da seleção dos estudos primários incluídos na revisão integrativa de acordo com as bases de dados.
Fonte: as autoras, 2025

1) Definição do tema e pergunta norteadora: Foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para *patient, intervention, comparison, outcomes*) para a construção da pergunta norteadora da pesquisa: qual é a eficácia e a segurança do uso do *Cannabis* no tratamento de sintomas do transtorno do espectro autista em crianças e adolescentes? Nela, o primeiro elemento da estratégia (P) consiste no paciente pediátrico com TEA; o segundo (I), o uso do *cannabis* como tratamento de sintomas do TEA; quarto elemento (O) eficácia e segurança. Nesta revisão integrativa, o terceiro elemento, ou seja, a comparação, não foi utilizada.

2) Critérios de inclusão e exclusão: Os critérios de elegibilidade para o estudo foram: artigo científico original, publicados nos últimos 5 anos, disponíveis na língua inglesa, portuguesa e espanhola, nas bases de dados previamente estabelecidas. Foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis para acesso via institucional (faculdade medicina de Jundiaí), estudos duplicados, do tipo carta ao editor e comentários, e os artigos que não continham a proposta da pergunta-chave do estudo.

3) Busca da base de dados: Foram utilizadas as seguintes bases científicas: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Cochrane Library*. Os mecanismos de busca foram

definidos e baseados em consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH). Os descritores utilizados foram: "*Cannabis*", "*cannabidiol*", "*cannabinoid*", "*autistic disorder*", "*autism spectrum disorder*", "*transtorno do espectro autista*", "*transtorno autístico*", combinados com operadores booleanos AND e OR.

4) Seleção dos estudos relevantes: Inicialmente, foi realizada uma triagem dos artigos por título e resumo, conforme os critérios estabelecidos. Em uma segunda etapa, os estudos foram lidos na íntegra para seleção dos que atenderam aos objetivos da revisão.

5) Análise crítica e síntese dos dados: Na primeira análise, após a leitura do título e resumo dos estudos iniciais, os artigos que não cumpriam os critérios previamente descritos foram excluídos, dentre eles: artigos sobre receptores endocanabinoides no TEA, artigos sobre fisiologia do SEC no TEA, o uso de canabinoides em outras situações que não o TEA e artigos que não avaliavam os efeitos dos canabinoides no TEA, e, sim, o risco do TEA em decorrência do uso de *cannabis* materno. Na segunda análise, por meio da leitura do artigo na íntegra, foi realizada a análise dos resultados de forma descritiva, sendo apresentada a síntese de cada estudo, realizando comparações entre as pesquisas incluídas e destacando diferenças e semelhanças.

a faixa etária foi de 5 a 17,5 anos, enquanto, na Paraíba, o estudo de Silva Junior et al. (2022)²⁹ avaliou crianças entre 5 e 11 anos. Outros estudos, como os de Bilge e Ekici (2021)¹⁹, na Turquia, concentraram-se em crianças com idades não especificadas, mas com uma mediana de tratamento de 6,5

meses. Revisões mais amplas, como as de Fletcher et al. (2021, 2022)^{22,25} e Pedrazzi et al. (2024)²⁷, englobam dados de crianças e adolescentes sem delimitar faixas etárias específicas. Esses estudos ilustram a relevância de avaliar intervenções em uma fase crítica de desenvolvimento.

Tabela 1. Síntese dos estudos primários incluídos na revisão integrativa (n=13).

Ano	Autor	Delineamento do estudo e nível de evidência	Principais resultados
2024	Pedrazzi JFC, Hassib L, Ferreira FR, Hallak JC, Del-Bel E, Crippa JA. ¹⁹	Revisão de literatura NE = V	49% dos pacientes apresentaram melhora no CGI-I, enquanto 47% no grupo placebo e 38% no grupo de compostos purificados relataram melhora, sem diferença estatística entre os grupos. No entanto, a escala SRS-2 indicou uma melhora significativa nos sintomas do TEA no grupo tratado com o extrato de planta inteira. Os efeitos adversos foram leves e transitórios, incluindo sonolência, irritabilidade leve e desconforto gastrointestinal
2024	Silva EAD J., Medeiros WMB, Santos JPMD, Sousa JMM, Costa FBD, Pontes KM, Borges TC, Espínola C Neto Segundo, Andrade E Silva AH, Nunes ELG, Alves NT, Rosa MDD, Albuquerque KLGD. ²⁰	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo NE = II	Foram encontrados resultados significativos para interação social, ansiedade, agitação psicomotora, número de refeições por dia e concentração. Em relação à segurança, constatou-se que apenas três crianças do grupo de tratamento (9,7%) apresentaram efeitos adversos - tonturas, insônia, cólicas e ganho de peso.
2023	Quillet, JC., Siani-Rose, M., McKee, R. <i>et al.</i> ²¹	Caso controle NE = IV	Os biomarcadores em crianças com TEA mudaram em direção aos níveis fisiológicos de crianças neurotípicas após o tratamento com MC. 80% dos pais relataram melhora total ou parcial no comportamento.
2022	Fletcher S, Pawliuk C, Ip A, Huh L, Rassekh SR, Oberlander TF, Siden H. ²¹	Revisão de literatura NE = V	61% a 93% dos indivíduos apresentaram benefícios no comportamento e sintomas sociais. 80% dos participantes que usaram <i>Cannabis</i> e medicamentos psicotrópicos reduziram o uso destes.
2022	Hacohen M., Stolar O. E., Berkovitch M., Elkana O., Kohn E., Hazan A., Heyman E., Sobol Y., Waissengreen D., Gal E., Dinstein I. ²³	Ensaio clínico - estudo aberto NE = III	Melhoria Significativa na Comunicação Social ADOS-2: Redução significativa no escore de gravidade do transtorno social ($p = 0.003$), especialmente na melhora no afeto social ($p = 0.001$). SRS-2: Redução significativa nos sintomas de TEA relatados pelos pais ($p = 0.043$), com melhora nos escores sociais ($p = 0.038$) e estereotípias ($p = 0.014$). Vineland-3: Aumento significativo nas habilidades de comunicação, vida diária e socialização ($p < 0.001$), indicando maior autonomia e adaptação dos pacientes
2022	Schnapp A, Harel M, Cayam-Rand D, Cassuto H, Polyansky L, Aran A. ²⁴	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo NE = II	O tratamento com canabinoides ricos em CBD não foi superior ao tratamento com placebo em todos os aspectos do sono medidos pelo CSHQ. Independentemente do tratamento (canabinoides ou placebo), as melhorias na pontuação total do CSHQ foram associadas a melhorias nos sintomas centrais do autismo.
2021	Fletcher S., Pawliuk C., Ip A., Oberlander T., Siden H. ²⁵	Revisão de literatura NE = V	Redução de comportamentos repetitivos, irritabilidade e melhora na comunicação. Principais efeitos adversos: sonolência, irritabilidade e apetite alterado; risco potencial de efeitos psiquiátricos, especialmente com THC.
2021	Aran A., Harel M., Cassuto H., Polyansky L., Schnapp A., Wattad N., Shmueli D., Golan D., Castellanos F. X. ²⁶	Ensaio clínico - randomizado NE = II	O comportamento disruptivo no CGI-I melhorou em 49% no extrato da planta inteira (n = 45) <i>versus</i> 21% no placebo (n = 47). A pontuação total mediana do SRS melhorou em 14,9 no extrato da planta inteira (n = 34) <i>versus</i> 3,6 pontos após o placebo (n = 36). Os eventos adversos comuns incluíram sonolência e diminuição do apetite, relatados para 28% e 25% no extrato da planta inteira, respectivamente; 23% e 21% em canabinoides puros; e 8% e 15% em placebo.

2021	Bilge S., Ekici B. ²⁷	Ensaio clínico e revisão de literatura NE = III	Relato dos pais: 32.2% apresentaram redução de problemas comportamentais; 22.5% tiveram aumento da linguagem expressiva; 12.9% mostraram melhora na cognição; 9.6% apresentaram melhora na interação social; 3.2% tiveram redução em estereotípias; 19.3% não apresentaram mudanças significativas com o tratamento. Apenas 1 paciente conseguiu interromper o uso de antipsicóticos. 22% relataram agitação leve, resolvida com redução da dose; 3% tiveram crises epiléticas após 5 mg de CBD sublingual e precisou interromper o tratamento.
2020	Mostafavi M., Gaitanis J. ²⁸	Revisão de literatura NE = V	Atualmente, os dados pré-clínicos e clínicos sugerem um potencial terapêutico benéfico entre algumas pessoas com TEA e que é globalmente bem tolerado.
2019	Aran A., Cassuto H., Lubotzky A., Wattad N., Hazan E. ²⁹	Retrospectivo NE = IV	61% dos pacientes relataram melhora nos surtos de agressividade. Eventos Adversos: Distúrbios do sono: 14% Irritabilidade: 9%; Perda de apetite: 9%
2019	Barchel D., Stolar O., De-Haan T., Ziv-Baran T., Sabão N., Fuchs D. O., Koren G., Berkovitch M. ³⁰	Ensaio clínico não randomizado NE = III	53 crianças com idade média de 11 anos receberam canabidiol por uma média de 66 dias. Automutilação e surtos de agressividade ($n = 34$) melhoraram em 67,6% e pioraram em 8,8%. 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%. Ansiedade ($n = 17$) melhorou em 47,1% e piorou em 23,5%. Efeitos adversos, principalmente sonolência e mudança no apetite foram leves.
2019	Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. ³¹	Revisão sistemática - Metanálise NE = I	Após 6 meses, 30.1% dos pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas globalmente, 53.7% moderada e 6.4% leve. Já 8.6% não relataram melhora. Antes do tratamento, 31.3% relataram ter boa qualidade de vida. Após seis meses, esse número aumentou para 66.8% ($p < 0.001$). Humor positivo subiu de 42% para 63.5% ($p < 0.001$). A capacidade de realizar atividades diárias sem dificuldades (vestir-se e tomar banho sozinho) aumentou de 26.4% para 42.9% ($p < 0.001$). A concentração passou de 0% antes do tratamento para 14% após 6 meses ($p < 0.001$). 91%: melhora na inquietação; 90.3%: redução surtos de agressividade; 88.8% melhora na ansiedade; 24.7% relataram melhora nos distúrbios do sono ($p < 0.001$); 84.6% dos pacientes epiléticos tiveram desaparecimento das crises. Após 6 meses de tratamento, 34.3% dos pacientes reduziram ou interromperam o uso de medicamentos, principalmente antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos.

Fonte: as autoras, 2025

RESULTADOS

A amostra da revisão foi composta por 13 estudos primários, sendo 2022 o ano com maior número de publicações (quatro estudos), seguido de 2019 e 2021 (três estudos em cada ano). Em relação ao idioma, todos foram oficialmente publicados em inglês. As características (ano de publicação, autores, objetivo, delineamento, nível de evidência e principais resultados) dos estudos incluídos são demonstradas com o intuito de contextualizar as evidências extraídas para responder à questão da revisão (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Na análise dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, verificou-se que, no período analisado de 2019 a 2024, as publicações relacionadas à eficácia e segurança do uso da *Cannabis* no TEA apresentam grande heterogeneidade, abrangendo desde revisões de literatura até ensaios clínicos randomizados.

As idades dos pacientes variaram conforme os estudos, destacando-se o foco em crianças e adolescentes. Por exemplo, no ensaio de Aran et al. (2019)²⁰, em Israel,

Embora muitos estudos não tenham detalhado a proporção de sexo dos participantes, é conhecido que o TEA apresenta maior prevalência em pessoas do sexo masculino, com uma razão estimada de 4:1³². Essa predominância masculina apresenta-se indiretamente nos dados disponíveis, embora estudos como os de Aran et al. (2019)²³, Mostafavi et al. (2020)²⁸ e Hacoheh et al. (2022)²⁹ não tenham especificado as distribuições de gênero.

O tratamento padrão-ouro para o TEA é a intervenção precoce, que deve ser iniciada tão logo haja suspeita, ou imediatamente após o diagnóstico por uma equipe interdisciplinar. Os objetivos são: aumentar o potencial do desenvolvimento social e de comunicação da criança; proteger o funcionamento intelectual reduzindo danos; melhorar a qualidade de vida e dirigir competências para autonomia; além de diminuir as angústias da família e os gastos com terapias sem bases de evidências científicas². O tratamento psicofarmacológico é utilizado nos casos em que há presença de sintomas que interferem negativamente na qualidade de vida, sendo eles: comportamentos disruptivos como irritabilidade, impulsividade, agitação, auto e/ou heteroagressividade e destrutividade. Merecem atenção também algumas comorbidades, sendo elas: ansiedade, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TDAH, epilepsia e transtornos do sono². Até o momento, as evidências científicas para tratamento farmacológico convergem para o manejo da irritabilidade com a risperidona e o aripirazol, o uso de metilfenidato, atomoxetina, guanfacina para o TDAH e a melatonina para os distúrbios do sono. No entanto, muitos casos de TEA são refratários, independentemente das terapias e do uso de fármacos³³.

Bar-Lev Schleider et al. (2019)³¹ relatam melhoras significativas ou moderadas por 83,8% dos pacientes no controle de sintomas de inquietação (91%), ataques de raiva (90,3%) e agitação (83,8%). Observou-se melhora na qualidade de vida, com 66,8% dos pais relatando melhora na rotina após seis meses de tratamento, comparados a 31,3% no início do tratamento. Além disso, relata que, após esse período de tratamento, 82,4% dos pacientes continuaram utilizando *Cannabis* medicinal, indicando alta adesão. A administração foi bem tolerada, com efeitos adversos leves ou moderados em 25,2% dos pacientes, sendo os mais comuns inquietação (6,6%) e sonolência (3,2%), enfim, com apenas 8,3% dos pacientes descontinuando o tratamento devido à falta de eficácia ou efeitos adversos. Outro dado importante do estudo foi que, em 34,3%, houve redução do uso de medicamentos concomitantes, como antipsicóticos e antidepressivos.

Diferente da maioria dos estudos avaliados, a análise de Quillet et al. (2023)²¹ não abordou diretamente a eficácia do tratamento nos sintomas comportamentais do TEA. No entanto, os resultados indicaram que o uso de *Cannabis*

gera alterações significativas nos perfis metabólicos dos participantes e esses achados abrem novos caminhos para a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos nos seus efeitos, sugerindo que a via metabólica pode ser uma via promissora para futuros tratamentos baseados em biomarcadores, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar esses resultados e explorar as implicações clínicas.

De acordo com uma revisão de literatura, foram encontrados mecanismos biológicos relacionados ao SEC que sugerem que o CBD pode afetar neurotransmissores como GABA e glutamato, além de exercer efeitos anti-inflamatórios no sistema nervoso central. Esses achados são importantes, pois o equilíbrio excitatório-inibitório no cérebro, frequentemente alterado em indivíduos com TEA, pode ser modulado por esses processos. Destacou-se que, embora o CBD mostre benefícios potenciais em sintomas como interação social e comportamentos repetitivos, os dados sobre sua eficácia ainda são inconsistentes e a dosagem ideal não foi estabelecida, necessitando de mais pesquisas para confirmar seu uso no tratamento do TEA²⁷.

Interação social e comunicação

Quanto à sociabilização, Hacoheh et al. (2022)²³ observaram melhorias significativas em 83,8% dos pacientes, incluindo maior interação social e aumento da capacidade de comunicação não verbal, após um tratamento com doses ajustadas individualmente de CBD por 8 semanas. Em outra análise, com CBD e THC na proporção 20:1, 61% dos pacientes relataram melhorias significativas nos surtos comportamentais, e 47% apresentaram avanços na capacidade de comunicação¹⁸. No Brasil, Silva Junior et al. (2024)²¹ também demonstraram avanços na interação social, na concentração e na agitação psicomotora das crianças tratadas com extrato de *Cannabis* rico em CBD, sem efeitos adversos graves. Da mesma forma, no ensaio clínico conduzido por Barchel et al. (2019)³⁰, com doses diárias de CBD variando de 2,5 a 20mg/kg, houve melhorias de 68,4% na hiperatividade, 71,4% nos problemas de sono e 47,1% na ansiedade. Esses dados reforçam a evidência de que o tratamento com CBD pode resultar em melhorias significativas nas interações sociais e outros sintomas centrais do TEA, embora os resultados variem conforme as dosagens e as características individuais dos pacientes.

Vários estudos clínicos, a exemplo o de Aran et al. (2019)²⁹, reportam melhorias significativas nos sintomas comportamentais, de surtos comportamentais, ansiedade e dificuldades de comunicação, após o tratamento com *Cannabis* rica em CBD. Neste estudo, 61% dos pacientes apresentaram melhorias consideráveis nos surtos comportamentais, enquanto 39% relataram melhora na ansiedade e 47% na capacidade de comunicação.

Comportamentos restritivos e repetitivos

O uso de *Cannabis* medicinal, particularmente o CBD, tem mostrado efeitos benéficos sobre os sintomas de comportamentos restritos e repetitivos em crianças com TEA. O estudo de Hacoen et al. (2022) revelou que o tratamento com CBD resultou em melhorias significativas nesses comportamentos, com os participantes demonstrando maior flexibilidade comportamental e redução das estereotipias. Embora o estudo tenha utilizado doses médias de 20mg/kg/dia de CBD, os efeitos positivos foram observados em muitos participantes, refletindo uma redução nas manifestações de comportamentos estereotipados²³. Em outra análise, feita em 2021, foi possível observar que, em crianças tratadas com CBD extrato da planta inteira (20:1 de CBD:THC), 9,6% dos pais relataram melhorias nos comportamentos restritos e repetitivos após um tratamento de média duração de 6,5 meses. Embora o impacto não tenha sido o mais significativo, esse estudo sugere que doses de CBD podem ter um papel na modulação desses sintomas, melhorando a estereotipia²⁷.

Além disso, Barchel et al. (2019)³⁰ reportaram uma melhora de 68,4% nos sintomas de hiperatividade, um comportamento frequentemente relacionado com o autismo, com uma proporção de CBD de 20:1. O uso de doses variadas, entre 2,5 a 20mg/kg, foi bem tolerado, e os resultados reforçam que o CBD pode ser útil no manejo desses pacientes, embora mais estudos sejam necessários para confirmar a eficácia a longo prazo. A revisão de Fletcher et al. (2022)²² destacou que o uso de *Cannabis* medicinal pode ter efeitos benéficos na hiperatividade, resultando em uma redução notável nos comportamentos repetitivos e na agitação. Esses efeitos variaram de acordo com a formulação e a dose, mas, em alguns casos, foram suficientes para melhorar o comportamento geral dos pacientes.

Portanto, embora os resultados variem entre os estudos, as evidências iniciais apontam que o tratamento com a *Cannabis* pode ser eficaz na redução dos comportamentos restritos e repetitivos no TEA, com uma diversidade de doses, porém, com necessidade de mais pesquisas rigorosas para confirmar sua aplicabilidade clínica.

Irritabilidade e agressividade

A irritabilidade e agressividade são sintomas comuns em crianças com esse transtorno; a *Cannabis* medicinal, especialmente o CBD, tem sido investigada como uma potencial opção terapêutica para lidar com esses comportamentos. Diversos estudos analisaram o efeito do CBD na redução desses sintomas, com alguns resultados promissores. Aran et al. (2019)²⁹ observaram que o tratamento reduziu os surtos comportamentais graves, apesar da irritabilidade ser um efeito adverso em 9% dos casos. Hacoen et al. (2022)²³ destacaram que o tratamento com *Cannabis* resultou em melhorias na irritabilidade,

com redução significativa nos episódios de agressividade e comportamento impulsivo. As crianças que receberam doses médias de CBD (20mg/kg/dia) demonstraram uma diminuição nas manifestações de irritabilidade, refletindo um efeito positivo sobre a regulação emocional. Barchel et al. (2019)³⁰ relataram que o uso de CBD (na proporção de 20:1 de CBD:THC) causou uma redução significativa na irritabilidade e comportamentos agressivos em crianças com TEA. Os pais relataram uma melhora geral nos comportamentos disruptivos, com 68,4% de melhora nos sintomas de hiperatividade, frequentemente relacionados com irritabilidade e agressividade. Esse estudo também observou a boa tolerabilidade do tratamento. Já em um estudo de menor escala, cerca de 9,6% dos pais reportaram uma redução nos episódios de agressividade e irritabilidade em crianças tratadas com CBD (20:1 CBD:THC). Embora a porcentagem não seja alta, ainda indica que o CBD pode ter um efeito moderador desses sintomas, podendo ser útil como parte de um tratamento mais amplo²⁷.

Assim, vários estudos indicam que o CBD tem o potencial de reduzir a irritabilidade e a agressividade em crianças com TEA. Os efeitos parecem ser mais evidentes com doses de 20mg/kg/dia, e a combinação de CBD com THC (em proporções altas de CBD) tem sido associada a melhorias no comportamento, com resultados mais promissores ao usar extrato da planta inteira. Embora os resultados sejam promissores, ainda são necessárias mais pesquisas randomizadas duplo-cego para confirmar a eficácia do CBD e determinar os regimes de dose ideais para cada caso.

Sono

Outro aspecto importante é o sono. Muitas dessas crianças enfrentam dificuldades com a sua regulação, o que pode incluir insônia, dificuldades para adormecer, despertares frequentes durante a noite e padrões de sono fragmentados. Fletcher et al. (2022)²² relataram melhorias significativas na sua qualidade após o uso de *Cannabis* medicinal. Schnapp et al. (2022)²⁴, em estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, relata que tanto o CBD (extrato planta toda com 20:1 THC) quanto o placebo promoveram melhoras em aspectos gerais do sono, avaliados pela *Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ). Hacoen et al. (2022)²³, em um ensaio clínico, avaliaram que o uso de CBD ajudou na melhora do sono em crianças com TEA. Os pais relataram que as crianças passaram a dormir melhor, com menor número de despertares noturnos. Os efeitos colaterais foram leves e os pais consideraram que os benefícios para o sono justificavam o uso do medicamento. Portanto, o tratamento com CBD foi associado a uma melhora, com algumas crianças experimentando aumento na duração do sono e maior facilidade para adormecer. Um estudo em 2019, usando uma formulação de CBD:THC (20:1), descreve que os pais notaram as crianças com menos

dificuldades para iniciá-lo e menos episódios de despertares noturnos. A redução da ansiedade e da hiperatividade, que pode ser promovida pelo CBD, também foi associada a uma melhoria no sono³⁰. Em outro momento, no ensaio clínico realizado na Paraíba, a *Cannabis* não interferiu nos padrões de sono quando comparada ao placebo, sugerindo que intervenções baseadas apenas na modulação do sistema endocanabinoide podem não ser suficientes para abordar as complexas disfunções do sono nesta população²⁰.

Outras comorbidades

Os estudos com o uso da *Cannabis* têm demonstrado melhora das comorbidades frequentemente associadas ao TEA, como transtornos de ansiedade, distúrbios do sono e epilepsia. Mostafavi et al. (2020)²⁸ relatam que, apesar de não haver eficácia definitiva nos sintomas centrais do TEA, a *Cannabis* mostrou benefícios no controle de comorbidades como a ansiedade e os distúrbios do sono, com boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos. No geral, embora os resultados sejam promissores, os efeitos podem variar entre os indivíduos, com fatores como a idade, a gravidade do TEA e as comorbidades influenciando a resposta ao tratamento.

Especificamente, ao se relacionar o uso dessa medicação em pacientes com TEA e epilepsia, a *Cannabis* pode ser benéfica para reduzir a frequência de crises, embora os resultados não sejam consistentes em todos os casos²⁸. Os pesquisadores notaram uma redução geral nas convulsões, mas ressaltaram que a resposta ao tratamento pode variar entre os pacientes, e mais pesquisas são necessárias para confirmar essa eficácia²⁸. Além disso, no estudo de Hachon et al. (2022)²³, o uso de CBD para tratar crianças com TEA foi associado à redução nas crises epiléticas em alguns participantes. Por fim, Silva Junior et al. (2022)²⁰ também demonstraram benefícios do uso de CBD no tratamento de comorbidades como a epilepsia. Ainda que o estudo tenha se concentrado principalmente em sintomas comportamentais e sociais, os pesquisadores relataram que o CBD pode ter potencial para melhorar a gestão das crises epiléticas, uma vez que alguns pacientes experimentaram redução nas convulsões. Esses estudos sugerem que, embora o tratamento com *Cannabis*, especialmente com CBD, possa ter benefícios no controle de crises epiléticas em alguns pacientes com TEA, é importante ressaltar que os resultados podem ser variados. A relação entre o uso de *Cannabis* e a epilepsia em pacientes com TEA ainda é uma área que exige mais estudos clínicos para confirmar a eficácia, a segurança e a dosagem ideal para o controle das crises.

O uso de *Cannabis* rica em CBD foi associado à redução dos sintomas de ansiedade em diversos estudos, com a melhora significativa de seus níveis em 39% dos pacientes da amostra após o tratamento²⁹. O estudo realizado na Paraíba também observou uma redução

importante nos sintomas de ansiedade, contribuindo para uma maior interação social e um estado de maior tranquilidade²⁰.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos associados ao uso de *Cannabis* medicinal em pacientes com autismo são geralmente leves e transitórios, mas podem variar conforme a dose, a composição da *Cannabis* (proporção de CBD e THC) e a resposta individual dos pacientes³⁴. Diversos estudos destacam efeitos colaterais como sonolência, diminuição do apetite, irritabilidade, distúrbios do sono e, em casos mais graves, reações psicóticas transitórias, especialmente com doses mais altas de THC. Por exemplo, no estudo de Aran et al. (2019)²⁹, foram observados efeitos adversos como sonolência e diminuição do apetite em alguns pacientes. Em outro estudo, realizado por Silva Junior et al. (2022)²⁰, os efeitos adversos reportados foram leves e transitórios, como sonolência e diminuição do apetite, sem efeitos adversos graves. Já no estudo de Aran et al. (2021)²⁶, foi identificado um caso isolado de evento psicótico transitório em uma paciente que recebeu uma dose mais alta de THC (proporção de 6:1 de CBD para THC). Esses efeitos adversos, apesar de raros e geralmente reversíveis, indicam a necessidade de um acompanhamento rigoroso dos pacientes durante o tratamento com *Cannabis*, especialmente em relação ao controle da dosagem e à monitorização dos efeitos secundários.

Os artigos apresentam limitações, incluindo tamanhos amostrais pequenos, falta de grupos-controle adequados e falta de padronização nos produtos utilizados. Isso torna difícil generalizar os resultados e identificar causalidades claras. Após a análise dos artigos, pode-se inferir que o tratamento com *Cannabis* medicinal deve ser individualizado e requer avaliação completa de sintomas, rotina, uso de medicação, perfil do paciente, comorbidades, entre outros. Há uma variedade muito ampla em relação à posologia na faixa pediátrica, sem um consenso específico. Torna-se, portanto, necessária a realização de mais estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados para confirmar os achados preliminares e estabelecer diretrizes terapêuticas robustas³⁵.

Além disso, a revisão integrativa possui limitações inerentes ao método, sendo considerado um nível de evidência intermediário. Entre as principais limitações estão o viés de seleção, devido à inclusão de estudos com diferentes metodologias e critérios subjetivos de escolha, além da variabilidade na qualidade dos estudos analisados, podendo comprometer a validade dos resultados.

Dada a heterogeneidade do TEA, novos modelos de estudo são necessários para lidar com fatores de confusão e variabilidade individual. Pesquisas futuras também devem explorar o impacto da *Cannabis* no estado funcional, pois a redução dos sintomas nem sempre reflete melhorias

funcionais. A continuidade dos estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados, é essencial para avançar nesse campo. A falta de estudos metodologicamente adequados tem contribuído para o surgimento de diversos relatos de melhora excepcional, por vezes, milagrosos do TEA, atribuídos ao uso do CBD. Aliado à frustração de muitos familiares com a falta de um tratamento prontamente eficaz, muitos têm defendido o uso irrestrito do CBD como tratamento do TEA³⁶.

CONCLUSÃO

Diante dos estudos discutidos, é evidente que o canabidiol, como terapia complementar para os sintomas do TEA, exige estudos complexos e de qualidade metodológica. Considerando que não há tratamento farmacológico específico para o TEA, essas pesquisas estão sendo importantes para a sua evolução.

Os 13 artigos analisados apontam que a *Cannabis* medicinal, especialmente produtos ricos em CBD, apresenta um potencial significativo no manejo do TEA, melhorando sintomas e qualidade de vida. Os estudos têm demonstrado que o uso de CBD pode contribuir para a melhoria de sintomas como comportamentos disruptivos, déficit nas habilidades sociais e distúrbios do sono, principalmente quando combinado com baixas doses de THC. Contudo, é imprescindível a realização de investigações mais rigorosas, sobretudo ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, que possam confirmar esses efeitos e orientar o refinamento das diretrizes clínicas.

Esta revisão é importante, pois reúne estudos que mostram resultados promissores no alívio dos sintomas, especialmente os comportamentais e de comunicação, sem causar efeitos adversos significativos na maioria da amostragem. Torna-se urgente a realização de novos estudos que investiguem os efeitos a longo prazo da terapia complementar e identifiquem possíveis reações adversas. Além disso, intervenções que combinam abordagens comportamentais, tratamentos farmacológicos tradicionais e canabinoides podem ser mais eficazes e precisam ser estudadas mais a fundo.

Observa-se também uma grande diversidade na apresentação clínica dos pacientes com TEA, o que destaca a necessidade de pesquisas que considerem os fatores de confusão e as diferenças individuais. Fatores como idade, gravidade do TEA, comorbidades e a formulação do produto influenciam os resultados e devem ser avaliados em estudos futuros.

A segurança continua sendo uma preocupação primordial, reforçando a necessidade de mais estudos para a definição de diretrizes acerca das dosagens e formulações da *Cannabis*. A relação dose-resposta é um aspecto crítico a ser considerado, além da noção de que produtos com

predominância de CBD apresentam um perfil mais seguro, enquanto o THC deve ser usado com cautela.

Dessa forma, apesar desses resultados promissores, ainda não é possível incluir a *Cannabis* como tratamento recomendado na melhora dos sintomas do TEA, pela falta de dados sobre sua segurança e eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2022: Pessoas com deficiência e pessoas diagnosticadas com transtorno do espectro autista: resultados preliminares da amostra. Rio de Janeiro: IBGE [Internet]; 2025. [Acesso em Ano Mês Dia]. 80 p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102178.pdf>.
2. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Manual de orientação: Transtorno do Espectro do Autismo [Internet]. Rio de Janeiro: SBP [Internet]; 2019. [Acesso em 2025 Jan 10]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf.
3. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016; [cited 2025 Apr 05]; 79(7):516-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>. Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(15\)00869-0/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(15)00869-0/abstract).
4. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021; [cited 2025 Apr 05]; 7(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00247-4>.
5. Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV. Uso de canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Rev Bras Anestesiol* [Internet]. 2008; [citado 2025 Abr 05]; 58(3):267-79. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000300010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/rba/a/ZWVq3GBC3FnfxqDLyX7jKck/?lang=pt>.
6. Brunt TM, Bossong MG. The neuropharmacology of cannabinoid receptor ligands in central signaling pathways. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2022; [cited 2025 Apr 05]; 55(4):909-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.14982>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.14982>.
7. Serrano SC, Campos FG, Tanaka VO. Pacientes pediátricos e cannabis medicinal: novas tendências. *BrJP* [Internet]. 2023; [citado 2025 Abr 05]; 6(Supl 2):S153-6. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230059-pt>. Disponível em: <https://www.scielo.br/brjp/a/qVFkCw8LKzRb5tkjL7BtHWk/?lang=pt>.
8. Martinez NN, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and cellular mechanisms of action of cannabidiol. *Molecules* [Internet]. 2023; [cited 2025 Apr 05]; 28(16):5980. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28165980>. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/16/5980>.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança: linha de cuidado para profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. [Acesso em 2025 Jan 10]. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/transtorno-do-espectro-autista/>.
11. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023; [cited 2025 Jan 12]; 14(3):677. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14030677>. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/3/677>.
12. Pacifico MC, de Paula CS, Namur VS, Lowenthal R, Bosa CA, Teixeira MCTV. Preliminary evidence of the validity process of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS): translation, cross-cultural adaptation and semantic equivalence of the Brazilian Portuguese version. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* [Internet]. 2019; [cited 2025 Jan 12]; 41(3):218-26. DOI:

- <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2018-0063>. Available from: <https://www.scielo.br/j/trends/a/XBdxwQB3ht5yGQhpFprCfRS/?lang=en>.
13. Dawson G, Bernier R. Early intervention and the brain: what we know about the impact of intervention on brain development in children with autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2009; [cited 2025 Jan 12]; 39(1):22-32. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3607427/>.
 14. Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1987; [cited 2025 Jan 12]; 55(1):3-9. DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.55.1.3>. Available from: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F0022-006X.55.1.3>.
 15. Schiavi S, Manduca A, Carbone E, Buzzelli V, Rava A, Feo A, et al. Anandamide and 2-arachidonoylglycerol differentially modulate autistic-like traits in a genetic model of autism based on FMR1 deletion in rats. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023; [cited 2025 Jan 12]; 48(6):897-907. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01454-7>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-022-01454-7>.
 16. De Pol M, Kolla NJ. Endocannabinoid markers in autism spectrum disorder: a scoping review of human studies. *Psychiatry Res* [Internet]. 2021; [cited 2025 Jan 12]; 306:114256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114256>. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178121005515>.
 17. Brigida AL, Schultz S, Cascone M, Antonucci N, Siniscalco D. Endocannabinoid signal dysregulation in autism spectrum disorders: a correlation link between inflammatory state and neuro-immune alterations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017; [cited 2025 Jan 12]; 18(7):1425. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18071425>. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1425>.
 18. Carbone E, Manduca A, Cacchione C, Vicari S, Trezza V. Healing autism spectrum disorder with cannabinoids: a neuroinflammatory story. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2021; [cited 2025 Jan 12]; 121:128-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.009>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763420306850?via%3Dihub>.
 19. Pedrazzi JFC, Hassib L, Ferreira FR, Hallak JC, Del-Bel E, Crippa JA. Therapeutic potential of CBD in autism spectrum disorder. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2024; [cited 2025 Jan 12]; 177:149-203. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2024.05.002>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074774224000709?via%3Dihub>.
 20. Silva Junior EA de, Medeiros WMB, Santos JPM dos, Sousa JMM de, Costa FB da, Pontes KM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2024; [cited 2025 Jan 12]; 46:e20210396. DOI: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617670/>.
 21. Quillet JC, Siani-Rose M, McKee R, et al. A machine learning approach for understanding the metabolomics response of children with autism spectrum disorder to medical cannabis treatment. *Sci Rep* [Internet]. 2023; [cited 2025 Jan 12]; 13:13022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40073-0>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-40073-0>.
 22. Fletcher S, Pawliuk C, Ip A, Huh L, Rassekh SR, Oberlander TF, et al. Medicinal cannabis in children and adolescents with autism spectrum disorder: a scoping review. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2022; [cited 2025 Jan 12]; 48(1):33-44. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.12909>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cch.12909>.
 23. Hacohen M, Stolar OE, Berkovitch M, Elkana O, Kohn E, Hazan A, et al. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open-label study. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022; [cited 2025 Jan 12]; 12:375. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-02104-8>.
 24. Schnapp A, Harel M, Cayam-Rand D, Cassuto H, Polyansky L, Aran A. A placebo-controlled trial of cannabinoid treatment for disruptive behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: effects on sleep parameters as measured by the CSHQ. *Biomedicines* [Internet]. 2022; [cited 2025 Jan 12]; 10(7):1685. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071685>. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/7/1685>.
 25. Fletcher S, Pawliuk C, Ip A, Oberlander T, Siden H. Symptoms, adverse events, and outcomes in the use of medicinal cannabis in children and adolescents with autism spectrum disorder: a scoping review protocol. *JBI Evid Synth* [Internet]. 2021; [cited 2025 Jan 12]; 19(5):1251-8. DOI: <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00001>. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/7/1685>.
 26. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism* [Internet]. 2021; [cited 2025 Jan 12]; 12(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13229-021-00420-2>.
 27. Bilge S, Ekici B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *J Cannabis Res* [Internet]. 2021; [cited 2025 Jan 12]; 3(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00108-7>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s42238-021-00108-7>.
 28. Mostafavi M, Gaitanis J. Autism spectrum disorder and medical cannabis: review and clinical experience. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2020; [cited 2025 Jan 12]; 35:100833. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100833>. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071909120300449>.
 29. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019; [cited 2025 Jan 12]; 49(3):1284-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018-3808-2>.
 30. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019; [cited 2025 Jan 12]; 9:1521. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.01521/full>.
 31. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* [Internet]. 2019; [cited 2025 Jan 12]; 9:200. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37570-y>.
 32. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017; [cited 2025 Jan 12]; 56(6):466-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856717301521>.
 33. Jawed B, Esposito JE, Pulcini R, Zakir SK, Botteghui M, Gaudio F, et al. The evolving role of cannabidiol-rich cannabis in people with autism spectrum disorder: a systematic review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024; [cited 2025 Jan 12]; 25(22):12453. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212453>. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/12453>.
 34. Mimura PMP, Ferreira LS, Pereira CL. Canabinoides no tratamento do autismo e epilepsia infantil. *Braz J Pain* [Internet]. 2020; [cited 2025 Jan 12]; 6(Supl 2):S139-41. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230022-pt>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Xm4S6D9xV5LqYggqBR5Nd/tb/?lang=pt>.
 35. Montagner P, De Salas-Quiroga A. Tratado de Medicina Endocanabinoide. 1. ed. São Paulo: WeCann Endocannabinoid Global Academy; 2023.
 36. Salgado CA, Castellanos D. Autism spectrum disorder and cannabidiol: have we seen this movie before? *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2018; [cited 2025 Jan 12]; 5:2333794X18815412. DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794X18815412>. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333794X18815412>.