



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Efeitos da *Cannabis sativa* rica em CBD nos sintomas centrais e comórbidos do Transtorno do Espectro Autista: um estudo observacional prospectivo

Alysson Madruga de Liz

Florianópolis
2022

Alysson Madruga de Liz

Efeitos da *Cannabis sativa* rica em CBD nos sintomas centrais e comórbidos do Transtorno do Espectro Autista: um estudo observacional prospectivo

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Paulo César Trevisol Bittencourt

Florianópolis
2022

RESUMO

Objetivo: Não há tratamento farmacológico estabelecido para os sintomas centrais do TEA e os psicofármacos usados nos sintomas adjuvantes têm eficácia limitada e efeitos adversos expressivos. Nesse contexto, novos medicamentos são necessários para controlar os sintomas relacionados ao TEA e promover qualidade de vida para os pacientes e seus cuidadores.

Métodos: Este estudo observacional foi projetado para avaliar os efeitos do óleo de *Cannabis sativa* rica em CBD nos sintomas do TEA ao longo de 24 semanas, simultaneamente com a retirada de drogas psicotrópicas comumente usadas, como antipsicóticos e estimulantes. No desfecho primário foram avaliados os sintomas centrais do TEA: comunicação, sociabilidade e comportamento estereotipado. No desfecho secundário, as manifestações neuropsiquiátricas, estresse parental e efeitos adversos.

Resultados: 27 participantes completaram o estudo (25 meninos e 2 meninas; idade média±DP, 7,2±2,9 anos). Houve melhora significativa ($p < 0,001$) em todos os sintomas centrais do TEA ao longo do estudo, bem como na consciência cognitiva e na irritabilidade. Das comorbidades neuropsiquiátricas, o Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo teve a melhora mais proeminente de 40%. Os três efeitos colaterais mais comuns foram inquietação, aumento do apetite e nervosismo e/ou agressividade.

Conclusão: O presente estudo reforça as evidências prévias de que a *Cannabis s.* rica em CBD é uma opção eficaz e segura para o tratamento de sintomas centrais e comórbidos do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Cannabis; CBD; Sistema Endocanabinóide; Sintomas Centrais; Comorbidades Neuropsiquiátricas

ABSTRACT

Purpose: There is no established pharmacological treatment for the core symptoms of ASD and the psychotropic drugs used in adjuvant symptoms have limited effectiveness and expressive adverse effects. In this context, new drugs are needed to control ASD-related symptoms and promote quality of life for patients and caregivers.

Methods: This observational study was designed to evaluate the effects of CBD-rich *Cannabis sativa* oil on core and comorbid symptoms of ASD over 24 weeks, simultaneously with the withdrawal of commonly used psychotropic drugs such as antipsychotics and stimulants. The primary outcomes assessed the core symptoms of ASD: communication, sociability, and stereotyped behavior. Secondary outcomes included comorbid neuropsychiatric manifestations, parental stress, and adverse effects.

Results: 27 participants completed the follow-up (25 boys and 2 girls; mean±SD age, 7.2±2.9 years). There was significant ($p<0.001$) improvement in all core ASD symptoms over the course of the study, as well as in cognitive awareness and irritability. Of the neuropsychiatric comorbidities, Avoidant Restrictive Food Intake Disorder had the greatest significant improvement at 40%. The three most common side effects were restlessness, increased appetite and nervousness and/or aggression.

Conclusions: The present study strengthens the evidence that *Cannabis s.* rich in CBD is an effective and safe option for the treatment of core and comorbid ASD symptoms.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Cannabis; CBD; Endocannabinoid System; Core Symptoms; Neuropsychiatric Comorbidities

SUMÁRIO

Introdução	6
Métodos	8
Aprovação de Protocolo Padrão e Consentimento dos Participantes	8
Design do Estudo	8
Intervenção.....	10
Avaliação da Exposição à Cannabis	10
Objetivos	12
Análise Estatística	13
Resultados	13
Análise dos Participantes	13
Desfecho Primário	14
Desfecho Secundário	16
Efeitos Adversos	18
Dose de Cannabis	20
Redução de Medicamentos Concomitantes	20
Desistência do Estudo	21
Discussão	21
Limitações	26
Conclusão	26
Recurso de Financiamento	27
Declaração de Interesse	27
Referências	27
Apêndice A	44
Apêndice B	46

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição heterogênea do neurodesenvolvimento precoce definida por déficits na interação social e na comunicação social, juntamente com padrões repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (American Psychiatric Association, 2013). Existem algumas características prevalentes em indivíduos autistas que não fazem parte dos critérios centrais do DSM-5, mas são importantes para o diagnóstico: desenvolvimento atípico de linguagem, anormalidades motoras e deficiência intelectual (Kleinhans et al., 2008; Lai et al., 2014).

Uma revisão da literatura sobre estudos de TEA publicados entre 2012 e 2021 mostra uma alta variabilidade de prevalência: de 1,09/10.000 a 436/10.000, com prevalência mediana de 100/10.000, com a maioria dos estudos publicados na Europa e nos Estados Unidos (Zeidan et al., 2022). Analisando o contexto epidemiológico da América Latina, um estudo na Venezuela encontrou uma prevalência de TEA de 1,7 por 1.000 indivíduos (Montiel-Nava & Peña, 2008), uma pesquisa mexicana encontrou uma prevalência de 0,9% (Fombonne et al., 2016) e no Brasil uma estimativa preliminar de 27,2/10.000 foi relatada em uma pequena pesquisa com 1.470 indivíduos de 7 a 12 anos (Paula et al., 2011).

Muitos fatores de risco para TEA foram sugeridos, mas nenhum provou ser necessário ou suficiente agindo isoladamente (Lai et al., 2014). Alguns fatores pré-natais, perinatais e pós-natais para o desenvolvimento do autismo foram investigados em uma meta-análise (Wang et al., 2017): idade materna ou paterna acima de 35 anos, ameaça de aborto, ruptura prematura de membrana, pré-eclâmpsia, hemorragia e infecção respiratória pós-parto são riscos identificados. Além disso, a exposição a pesticidas pode ser um componente importante, sendo o glifosato a substância que teve o nível de evidência mais saliente (Ongono et al., 2020; von Ehrenstein et al., 2019).

A patogênese do TEA é incompletamente compreendida, embora haja um consenso geral de que é causado por fatores genéticos que modificam o desenvolvimento cerebral, especificamente a conectividade neural (Ecker et al., 2015; Geschwind, 2011; Muhle et al., 2018). Esse processo provavelmente está relacionado

ao papel que a micróglia - células imunes do sistema nervoso central (SNC) - pode desempenhar no controle da poda sináptica e da neuroinflamação (Araujo et al., 2019).

O Sistema Endocanabinóide (ECS) exerce controle sobre a atividade microglial e, portanto, oferece uma possibilidade de intervenção no TEA (di Marco et al., 2016). O ECS é composto por receptores canabinóides (principalmente CB1R e CB2R), canabinóides endógenos como a anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides (Lu & MacKie, 2016). Estudos pré-clínicos indicam que a administração de AEA induz um aumento na produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) pelas células da micróglia. Além disso, a estimulação de CB2R leva a um fenótipo protetor na micróglia, responsável pela diminuição da secreção de IL-1 (Araujo et al., 2019).

Os compostos da *Cannabis sativa* podem interagir na fisiologia humana ligando-se aos receptores ECS (Almogi-Hazan & Or, 2020). Esta planta, que compartilha suas origens com as primeiras sociedades agrícolas humanas na Ásia, contém uma série de compostos quimicamente ativos, como canabinóides, terpenóides e flavonóides (Andre et al., 2016; Russo et al., 2008). Os canabinóides têm se destacado na busca de novas terapias para o TEA, principalmente canabidiol (CBD), delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e canabidivarina (CBDV) (Fusar-Poli et al., 2020; Pedrazzi et al., 2022; Pretzsch, Voinescu, et al., 2019).

Estudos de imagem mostraram que o CBD e o CBDV estão associados à regulação da atividade excitatória do glutamato (GLU) e inibitória do ácido γ -aminobutírico (GABA) no SNC (Pretzsch, Freyberg et al., 2019; Pretzsch, Voinescu, et al., 2019). GLU e GABA parecem estar envolvidos na fisiopatologia do TEA principalmente nas áreas do cérebro responsáveis pela integração sensório-motora (cerebelo e gânglios da base) e função executiva (córtex pré-frontal), o que pode explicar os efeitos benéficos dos fitocanabinóides nos sintomas autistas (Horder et al., 2013; Pretzsch, Freyberg, et al., 2019; Pretzsch, Voinescu, et al., 2019).

O TEA pode estar associado a comorbidades neuropsiquiátricas (por exemplo, Ansiedade, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Insônia e Depressão), que podem ser exacerbadas por experiências sociais negativas e maior consciência das diferenças e dificuldades sociais (Ivanović, 2021). Além disso, há um número crescente

de estudos mostrando a eficácia dos compostos canabinóides para tratar essas comorbidades (Sarris et al., 2020).

Os sintomas centrais e comórbidos do TEA podem gerar sobrecarga psicológica dos cuidadores, e para avaliar a potencialidade de novas terapias é importante analisar o quanto a intervenção impacta o estresse parental. A abordagem da saúde mental parental deve ser, inclusive, parte integrante do cuidado de crianças autistas e deve ser avaliada por todos os membros da equipe médica, desde a atenção primária até o especialista (Valicenti-Mcdermott et al., 2015).

Não há tratamento farmacológico estabelecido para os sintomas centrais do TEA e os psicofármacos usados nos sintomas adjuvantes têm eficácia limitada e efeitos adversos expressivos (Goel et al., 2018; Lai et al., 2014). Nesse contexto, o presente estudo se propõe a avaliar os efeitos do óleo de *Cannabis s. rica* em CBD nos sintomas centrais e comórbidos do TEA, principalmente para certificar os achados anteriores que indicam os fitocannabinóides como possíveis agentes terapêuticos.

2. MÉTODOS

2.1 APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PADRÃO E CONSENTIMENTO DOS PARTICIPANTES

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (consentimento nº 5.533.605). Os pais dos participantes assinaram um termo de consentimento por escrito antes da coleta de dados.

2.2 DESIGN DO ESTUDO

Este estudo observacional prospectivo foi realizado em um único centro - Clínica Neurológica Bittencourt, Florianópolis, Brasil. Os participantes elegíveis (Tabela 1) foram crianças e adolescentes (2-15 anos) diagnosticados com TEA de acordo com os critérios do DSM-5 e confirmados pela Childhood Autism Rating Scale (Primeira Edição; CARS).

Além disso, ser morador da região metropolitana da Grande Florianópolis foi um critério de inclusão, pois isso aumentaria a probabilidade de os participantes comparecerem às consultas presenciais.

Tabela 1 Critérios de elegibilidade para participação no estudo

Critérios de inclusão

1. Pacientes ambulatoriais masculinos ou femininos de 2 a 15 anos de idade
2. Diagnóstico de TEA de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª Edição; DSM-5)
3. Pontuação superior a 30 no Childhood Autism Rating Scale (Primeira Edição; CARS)*
4. Compromisso de um cuidador capaz de realizar as avaliações de forma consistente ao longo do estudo
5. Residência na região metropolitana da Grande Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

Critérios de exclusão

1. História médica de intolerância a compostos canabinóides
 2. Tratamento com canabinóides nas 4 semanas anteriores ao início do estudo
 3. Condição clínica que prejudique a participação do paciente no estudo ou que o torne suscetível a efeitos adversos.
-

Os participantes foram convidados a compor o estudo por meio de um formulário publicado nas redes sociais. Trinta indivíduos foram selecionados para compor a pesquisa que teve início em setembro de 2021 e durou 24 semanas. Os selecionados foram divididos em dois grupos de intervenção: Apenas Cannabis s. e Cannabis S. mais psicotrópicos convencionais. Foram cinco momentos de avaliação, que foram realizados no centro médico (avaliado pelo neurologista) e online (avaliado pelo neuropsicólogo e pelos pais). Os momentos de aplicação dos questionários foram: avaliação inicial, 4 semanas, 8 semanas, 16 semanas e 24 semanas de seguimento. Houve contato permanente com os pais, principalmente no início do estudo, para ajustar as doses do óleo e avaliar os efeitos colaterais.

2.3 INTERVENÇÃO

O óleo de *Cannabis s.* rica em CBD (razão CBD:THC de aproximadamente 14:1) foi fornecido pela Associação Brasileira de Acesso à Cannabis Terapêutica (Abraflor). As plantas doadas para o estudo foram cultivadas com adubo orgânico e sem agrotóxicos. No processo de produção do extrato foram utilizados equipamentos de retirada de gases a uma temperatura que não compromettesse a perda de terpenos. Por fim, o extrato foi dissolvido em azeite de oliva extra virgem, resultando em uma concentração de *Cannabis s.* de 10%.

Para todos os participantes, foi iniciada uma dose fixa de 5 gotas de óleo de *Cannabis s.* distribuídas 3 vezes ao dia (CBD: 18,8 mg/d; THC: 1,3 mg/d). As doses foram aumentadas progressivamente até que os benefícios terapêuticos fossem alcançados e nenhum efeito adverso ocorresse. Concomitantemente, foi proposto aos pais a retirada dos psicofármacos convencionais utilizados pelos participantes.

2.4 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO À CANNABIS

Aberrant Behavior Checklist (ABC) (Losapio et al., 2011; Rojahn & Helsel, 1991). O objetivo do ABC (6-31 Anos, Formulário Parental) é avaliar a resposta ao tratamento medicamentoso, ou outras intervenções, em indivíduos com distúrbios comportamentais e deficiência intelectual. A escala ABC possui 58 itens divididos em 5 subescalas: I - Irritabilidade, Agitação e Choro (15 itens); II - Letargia e Esquiva Social (16 itens); III - Comportamento Estereotipado (7 itens); IV - Hiperatividade (16 itens); V - Discurso Inapropriado (4 itens). O instrumento tem seus itens pontuados entre 0 (Sem problema) a 3 (O problema é grave).

Autism Parenting Stress Index (APSI) (Silva & Schalock, 2011). O APSI (3-6 Anos, Formulário Parental) foi estruturado para identificar manifestações específicas de TEA onde os pais precisam de apoio e avaliar a melhora do estresse parental durante as intervenções clínicas. O APSI é dividido nos seguintes domínios: sintomas centrais do TEA, comportamentos comórbidos e problemas físicos comórbidos. Este questionário de

13 itens avalia cada categoria em uma pontuação que varia de 0 (Não estressante) a 5 (Tão estressante às vezes sentimos que não conseguimos lidar). O questionário foi traduzido pela equipe de pesquisa, pois não há estudo de validação para o português.

Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) (Mahapatra et al., 2018). O ATEC (1,5-12 anos, Formulário Parental) fornece essencialmente um método acessível para os cuidadores analisarem as mudanças nos sintomas do TEA ao longo do tempo. O questionário está dividido em 4 subescalas: I (Fala, Linguagem e Comunicação); II (Sociabilidade); III (Consciência Sensorial e Cognitiva); e IV (Saúde Física e Comportamental). A pontuação total varia de 0 (melhor resultado possível) a 179 (pior resultado possível).

Childhood Autism Rating Scale (Primeira Edição; CARS) (Pereira et al., 2008; Schopler et al., 1980). O CARS (Acima de 2 anos, Formulário do Neuropsicopedagogo) é um dos instrumentos mais utilizados na avaliação de indivíduos com TEA. Consiste em uma escala de 15 itens que auxilia na identificação de crianças com autismo e que as distingue de crianças com déficit de desenvolvimento sem autismo. Os itens têm pontuação que varia de 1 (dentro dos limites da normalidade) a 4 (sintomas autistas graves) e avaliam o comportamento em domínios que geralmente são afetados em indivíduos autistas.

Perfil de Eventos Adversos de Liverpool Modificado (MLAEP) (Martins, 2011; Panelli et al., 2007). O Perfil de Eventos Adversos de Liverpool (19 itens, Formulário do Neurologista) foi concebido como uma medida sistemática dos efeitos adversos do uso de drogas antiepilépticas. No entanto, na versão modificada, foram acrescentados outros 10 possíveis efeitos adversos relacionados ao uso de cannabis, bem como o critério de intensidade dos efeitos colaterais. Além disso, os pais puderam adicionar efeitos que não estavam no roteiro do estudo. O MLAEP analisa então a frequência dos eventos - variando de 1 (nunca um problema) a 4 (sempre um problema) - e a intensidade dos eventos - Leve (sintoma presente, mas não problemático), Moderado (problemático, exigindo alteração na posologia do óleo) e Grave (problema que exige a retirada do

paciente da pesquisa devido ao seu potencial nocivo). Há algumas outras mudanças: a categoria "ganho de peso" foi avaliada pela mensuração do peso dos participantes (e não pelos critérios de intensidade e frequência), a categoria "depressão" foi analisada pela avaliação neuropsiquiátrica e as categorias "nervosismo" e "agressão" foram fundidos em um - porque o estudo que validou o questionário para o português não tornou os itens distinguíveis.

Questionário de Avaliação Neuropsiquiátrica (NAQ) (American Psychiatric Association, 2013). O NAQ (Formulário do Neurologista) é uma escala baseada nos critérios do DSM-5 que avalia a impressão médica das comorbidades do TEA: Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo (TARE), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno Depressivo Maior (TDM), Transtorno de Insônia (TI) e Transtorno Epiléptico (TE). Os valores atribuídos à escala variam de 0 (pior situação clínica possível) a 10 (ausência do transtorno). Concomitante à pontuação numérica, a cada avaliação o pesquisador deveria expressar a impressão qualitativa do tratamento no aspecto analisado: melhora ou piora extrema, considerável e leve. Sempre que houve discordância entre as duas avaliações, o médico e os pais envolvidos na pesquisa foram questionados para certificar as alterações.

2.5 OBJETIVOS

Desfecho Primário: avaliar os questionários ATEC e ABC, principalmente no que diz respeito aos sintomas centrais do TEA: comunicação, sociabilidade e comportamento estereotipado.

Desfecho secundário: avaliar os sintomas comórbidos do TEA usando o NAQ e analisar o sofrimento psíquico dos cuidadores usando o APSI. Além disso, os efeitos colaterais foram avaliados usando o MLAEP.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o software Jamovi (versão 2.2.5). Valores de p inferior a 0,05 foram considerados para indicar significância estatística.

A distribuição normal foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk e, para comparar os resultados ao longo do estudo, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman seguido de comparações pareadas de Durbin-Conover. Todos os gráficos box-plot foram elaborados no software STATISTICA (versão 10.0).

Para todos os resultados, incluindo os efeitos adversos, foi utilizado o teste T para amostras independentes para verificar se havia diferença significativa entre os dois grupos de estudo.

3 RESULTADOS

3.1 ANÁLISE DOS PARTICIPANTES

Dos 301 indivíduos que foram selecionados para o estudo, 185 não preencheram os critérios de inclusão. Dos restantes, 82 foram excluídos aleatoriamente, restando 30 participantes. Entre os selecionados, 27 completaram as 24 semanas de seguimento (Figura 1). Apenas um participante não preencheu o critério de pontuação mínima do CARS no momento da admissão, porém possuía avaliações prévias que corroboravam o diagnóstico de TEA.

Analisando os participantes que completaram o estudo, a média de idade foi de $7,2 \pm 2,9$ anos (variação: 2,2-14,2), sendo 92,6% meninos. De acordo com a pontuação total do CARS, com média de $43,5 \pm 10,0$ (variação: 24,5-60,0), a maioria dos participantes foi classificada como "Autismo Grave". As três comorbidades neuropsiquiátricas mais prevalentes foram TDAH (89%), TI (74%) e TARE (41%). Em relação aos medicamentos de uso concomitante, a classe dos antipsicóticos foi a mais recorrente, com 60% dos participantes em uso (Tabela 2).

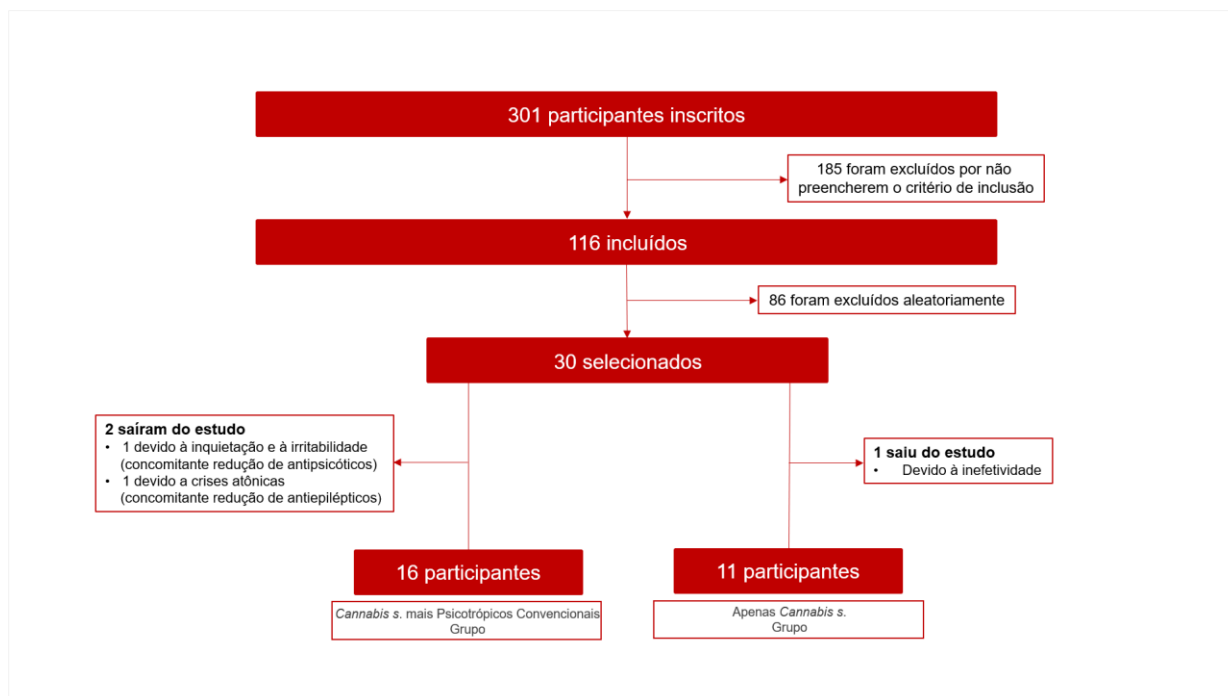


Figura 1 Esquema de seleção de participantes: triagem, grupos e desistências.

3.2 DESFECHO PRIMÁRIO

Para todos os critérios analisados, foram estabelecidos quatro momentos distintos: T0 (avaliação inicial), T1 (8 semanas de acompanhamento), T2 (16 semanas de acompanhamento) e T3 (24 semanas de acompanhamento). Houve melhora significativa ($p < 0,001$) nos escores globais dos questionários ATEC e ABC. Os principais resultados estão ilustrados na Figura 2.

Em relação à categoria *Fala, Linguagem e Comunicação*, houve diminuição da mediana [percentil 25-75] ao longo das 24 semanas: no momento T0 foi 14 [5,5-25,0], T1 foi 11 [6,0-22,0] e T3 foi 10 [3,5-20,5]. Sobre a *Sociabilidade*, o valor em T0 foi 20 [11,5-27,5], T1 foi 13 [7,5-23,5] e T3 foi 10 [5,0-17,0]. Para o *Comportamento Estereotipado*, o valor de T0 foi 11 [7,5-15,5], T1 foi 7 [4,0-11,0] e T3 foi 4 [1,5-8,0]. Para as três categorias analisadas, houve diferença significativa ($p < 0,001$) pelo teste de Friedman, porém não houve diferença significativa entre os valores de T2 e T3 na comparação pareada.

Tabela 2 Características descritivas dos participantes

	Grupos		
	Todos	Apenas <i>Cannabis</i> s.	<i>Cannabis</i> s. mais Psicotrópicos Convencionais
n	27	11	16
Sexo: Masculino %	92.6%	90.9%	93.7%
Idade: Média ± DP [Mediana, Variação]	7.2 ± 2.9 7.5, 2.2 - 14.2	7.0 ± 3.6 7.5, 2.2 - 14.2	7.3 ± 2.5 6.9, 2.6 - 11.8
CARS Total: Média ± DP [Mediana, Variação]	43.5 ± 10.0 42.0, 24.5 - 60.0	42.6 ± 8.8 41.5, 29.0 - 56.5	44.2 ± 10.9 42.8, 24.5 - 60.0
Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo: n (%)	11 (40.7%)	4 (36.4%)	7 (43.7%)
Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade: n (%)	24 (88.9%)	10 (90.9%)	14 (87.5%)
Transtorno de Ansiedade Generalizada: n (%)	5 (18.5%)	2 (18.2%)	3 (18.7%)
Transtorno Depressivo Maior: n (%)	3 (11.1%)	1 (9%)	2 (12.5%)
Transtorno de Insônia: n (%)	20 (74%)	8 (72.7%)	12 (75%)
Transtorno Epiléptico: n (%)	1 (3.7%)	-	1 (6.2%)
Medicações Concomitantes			
Melatonina: n (%)	5 (18.5%)	2 (18.2%)	3 (18.7%)
Ansiolíticos: n (%)	1 (3.7%)	-	1 (6.2%)
Antipsicóticos: n (%)	16 (59.3%)	-	16 (100%)
Antiepilépticos: n (%)	1 (3.7%)	-	1 (6.2%)
Estimulantes: n (%)	3 (11.1%)	-	3 (18.7%)
ISRS: n (%)	1 (3.7%)	-	1 (6.2%)

CARS: Childhood Autism Rating Scale; ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina.

Também houve diferença significativa ($p < 0,001$) entre as demais categorias analisadas. A *Consciência Sensorial e Cognitiva* teve uma pontuação T0 mediana de 19 [12,0-26,0] e uma pontuação T3 de 11 [4,5-17,5]. *Saúde, Aspectos Físicos e Comportamento* teve uma pontuação T0 de 27 [24,5-41,0] e uma pontuação T3 de 16 [11,0-25,5]. Em relação à *Irritabilidade, Agitação e Choro*, em T0 obteve 19 [13,0-28,5] e em T3 obteve 10 [5,0-15,0]. Novamente, não houve diferença significativa entre as avaliações T2 e T3.

Não houve diferença significativa na melhora dos desfechos primários ao comparar os dois grupos do estudo.

3.3 DESFECHO SECUNDÁRIO

Das comorbidades neuropsiquiátricas que ocorreram concomitantemente ao TEA, apenas a epilepsia não foi registrada em nossos resultados, pois o participante permaneceu assintomático desde o início do estudo. Todas as comorbidades neuropsiquiátricas analisadas tiveram melhora (Figura 3).

Em relação ao TDAH ($n=24$), a mediana [percentil 25-75] de impressão de melhora foi de 30% [20-40], sendo que 13 desses participantes apresentaram melhora igual ou superior a 30%. Em relação ao TARE ($n=11$), o valor foi de 40% [10-40], sendo que 7 desses participantes tiveram melhora de 30% ou mais. Para o TI ($n=20$), foi de 30% [10-50], sendo que 60% desses participantes tiveram melhora de 30% ou mais. Todas as três categorias tiveram melhora significativa entre T0 e T3.

Na categoria TAG ($n=5$), houve melhora mediana de 40% [30-60], sendo que 80% desses participantes apresentaram melhora de 30% ou mais. O TDM ($n=3$) teve um valor de 50% [40-55], com todos os participantes tendo uma melhora de 30% ou mais. Ambas as categorias não foram estatisticamente significativas ao comparar os valores em T0 e T3. Na questão do estresse parental, o APSI apresentou um escore basal mediano de 29 [24-35] e na avaliação final foi de 15 [12-25] ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa na melhora dos desfechos secundários quando os dois grupos de estudo foram comparados.

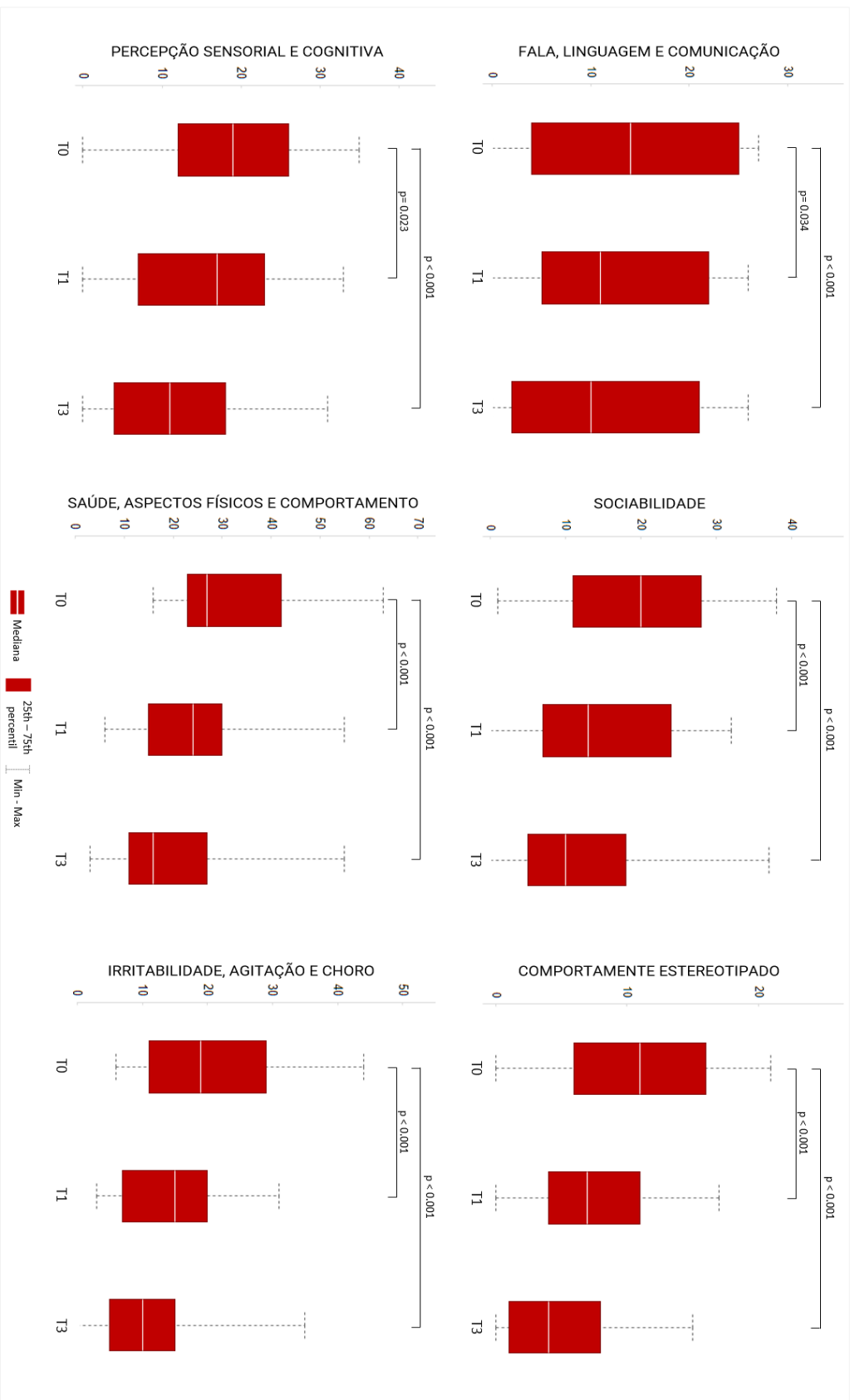


Figura 2 Principais resultados dos questionários ATEC e ABC. Os três gráficos na primeira linha ilustram a melhora significativa nos sintomas centrais do TEA. Nos três gráficos da segunda linha, destaca-se o efeito significativo na sensibilidade e cognição, bem como no comportamento e irritabilidade. **Eixo X** T0: avaliação inicial; T1: 8 semanas de seguimento; T3: 24 semanas de seguimento. **Eixo Y** Pontuação dos questionários (quanto menor, melhor o resultado).

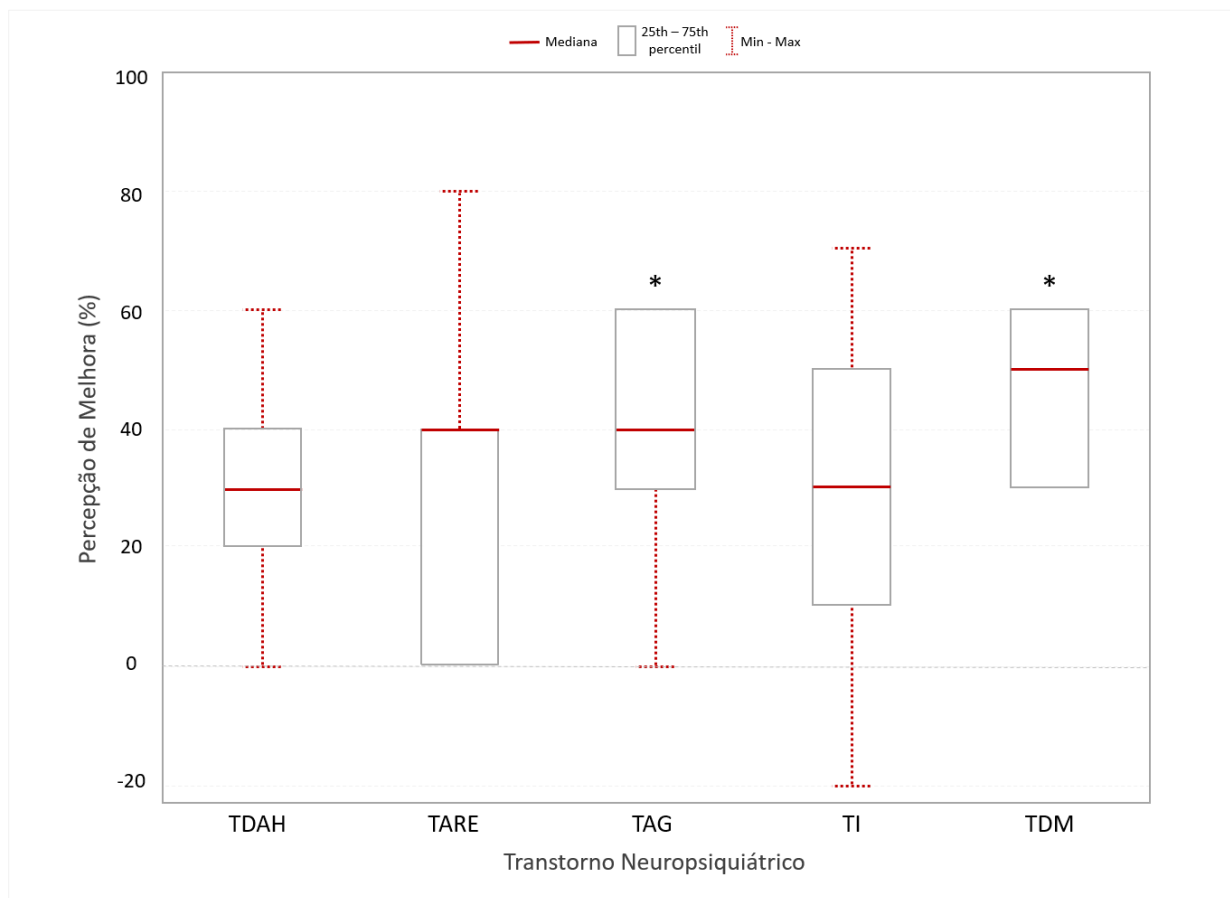


Figura 3 Efeitos do tratamento nos sintomas neuropsiquiátricos.

TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; TARE: Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo; TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada; TI: Transtorno de Insônia; TDM: Transtorno Depressivo Maior. * Categorias em que o Teste de Friedman para valores de T0 e T3 obtiveram valores de $p > 0,05$.

3.4 EFEITOS ADVERSOS

Em geral, os efeitos adversos ocorreram ao iniciar o óleo ou durante as mudanças de dose, principalmente limitados a ocorrências raras e de intensidade leve. Após 16 semanas de seguimento, praticamente não houve efeitos adversos. Os três sintomas mais prevalentes foram inquietação, aumento do apetite e nervosismo e/ou agressividade (Figura 4).

Em relação à inquietação, 60% dos participantes a presenciaram em algum nível. Destes, 78% foi um problema que raramente ocorreu. Em relação à intensidade, 76%

apresentaram apenas sintomas leves. Apenas um participante experimentou severamente e teve que deixar o estudo.

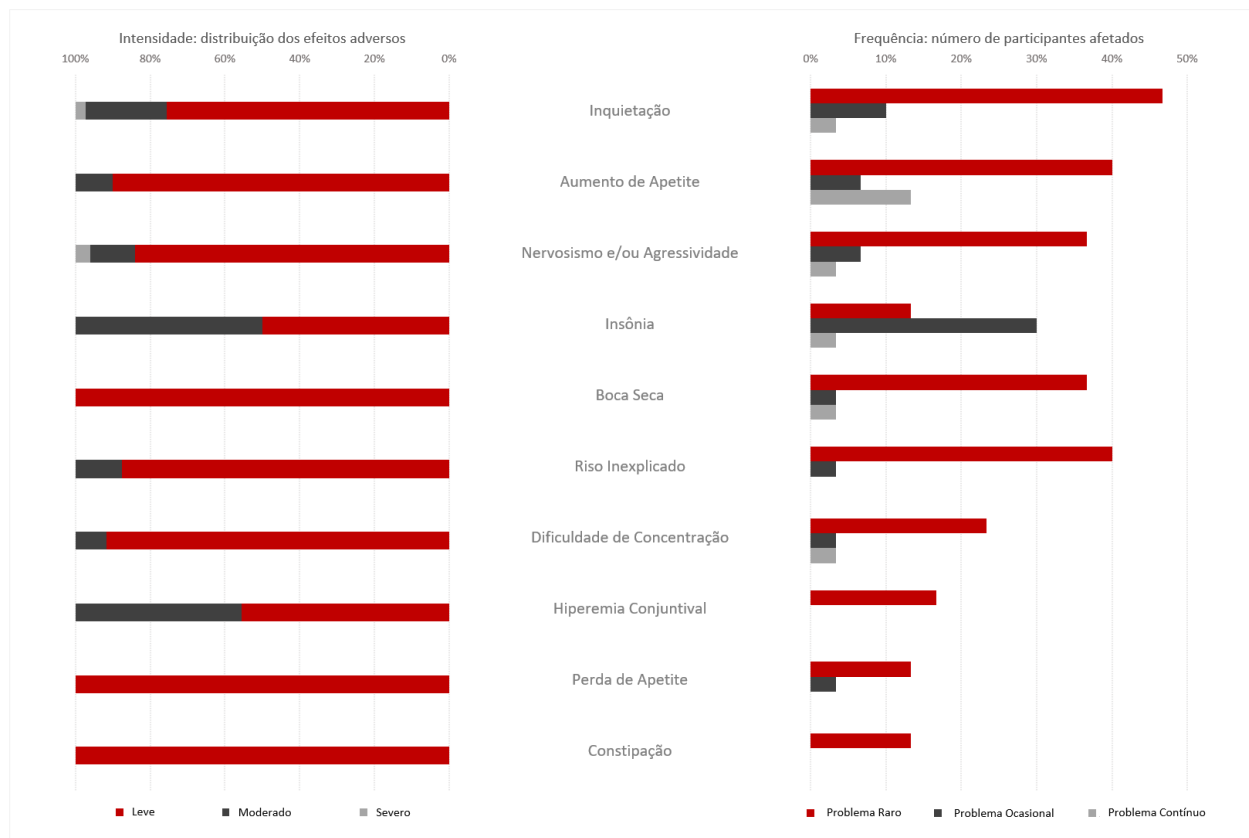


Figura 4 Os principais efeitos colaterais do tratamento de acordo com o MLAE.

Também, 60% dos participantes experimentaram aumento do apetite. Destes, 67% tiveram o evento como um problema raro e 90% tiveram apenas uma intensidade leve. Além disso, houve uma mudança significativa ($p=0,016$) no peso dos participantes. No momento T0 o peso mediano foi 28,5 [22,3-33,7] e no T3 foi 29,0 [21,7-34,8]. Apenas 3 indivíduos tiveram um ganho de peso superior a 10% (2 do grupo *Apenas Cannabis s.*) e um total de 8 indivíduos tiveram uma diminuição de peso (7 do grupo *Cannabis s. mais Psicotrópicos Convencionais*).

O terceiro evento que ocorreu com maior frequência foi o nervosismo e/ou agressividade, sendo acometidos 47% dos indivíduos. Em 85% dos casos, este foi um evento de intensidade leve. Apenas 1 participante apresentou esse sintoma de forma

grave (o mesmo que apresentou inquietação grave), mas estava em retirada concomitante de antipsicótico.

Não houve diferença estatística entre os dois grupos de estudo em relação aos efeitos adversos, além do sintoma perda de apetite - que ocorreu apenas no grupo *Cannabis s. mais Psicotrópicos Convencionais*

Outros efeitos adversos menos prevalentes estão descritos no Apêndice A.

3.5 DOSE DE CANNABIS

Todos os participantes do estudo começaram com uma dose de 18,8 mg/d de CBD e 1,3 mg/d de THC. No final do estudo, a dose média (min-max) de CBD foi de 1,12 mg/kg/d (0,38-2,9) e a dose de THC foi de 0,08 mg/kg/d (0,03-0,15), dividida duas ou três vezes por dia.

3.6 REDUÇÃO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

Antipsicóticos: Os medicamentos mais utilizados foram Risperidona e Aripiprazol. De um total de 16 participantes, 10 tiveram redução de 70% ou mais na dose desses medicamentos. Não houve alterações para 2 participantes e apenas 1 teve a dose aumentada.

Antiepilépticos: Apenas um paciente estava em uso de Ácido Valpróico. Houve redução de 83% da dose e não houve retorno das crises epiléticas.

Ansiolítico: O único participante que usou Buspirona teve redução total.

Melatonina: 5 participantes estavam usando este medicamento no início do estudo e nenhum teve sua dose diminuída. Em apenas 1 paciente foi iniciada esta droga, devido ao efeito adverso do óleo de cannabis.

Estimulantes: O único medicamento desta classe foi o Metilfenidato. Todos os 3 participantes que estavam usando pararam completamente.

ISRS: A medicação utilizada foi a Sertralina. Apenas 1 participante estava usando e teve retirada total.

3.7 DESISTÊNCIA DO ESTUDO

Dos três participantes que desistiram, o primeiro foi devido ao retorno das crises epiléticas atônicas (na retirada concomitante de antiepiléticos), o segundo foi devido a agitação, nervosismo e agressividade (na retirada concomitante de antipsicóticos), e o terceiro foi devido à falta de efeitos do óleo de cannabis. Todas as informações e discussões sobre os pacientes que deixaram a pesquisa estão no Apêndice B.

4 DISCUSSÃO

Este estudo observacional relatou os efeitos do óleo de *Cannabis s. rica* em CBD nos sintomas associados ao TEA. Notavelmente, o tratamento teve uma melhora significativa nos sintomas centrais e, até o momento, não há medicamentos direcionados a essas manifestações.

Na *Fala, Linguagem e Comunicação* houve uma melhora progressiva e significativa ao longo das 24 semanas de seguimento. Um ensaio clínico com 60 participantes não encontrou esses mesmos benefícios (Silva Junior et al., 2022), porém outros estudos não controlados encontraram resultados compatíveis (Aran et al., 2019; Fleury-Teixeira et al., 2019; Kuester et al., 2017; McVige et al., 2020; Ponton et al., 2020). Da mesma forma, a *Sociabilidade* também teve uma melhora significativa, fato encontrado em dois ensaios clínicos anteriores (Aran et al., 2021; Silva Junior et al., 2022).

Evidências mostram que a função oxitocinérgica reduzida pode contribuir para a diminuição da interação social e déficit comunicativo em pacientes com TEA (Campbell et al., 2011; Le et al., 2022). Foi estabelecida uma relação entre AEA e recompensa

social, atuando principalmente por meio de receptores CB1R no núcleo accumbens e no hipocampo ventral (Wei et al., 2015). Além disso, os dados disponíveis sugerem que a sinalização mediada por AEA alterada pode contribuir para os déficits sociais e de comunicação (Karhson et al., 2018; Zamberletti et al., 2017). Estudos bioquímicos indicam que o CBD pode aumentar a disponibilidade de AEA ao inibir a enzima que degrada esta molécula - ácido graxo amida hidrolase (FAAH) (Bisogno et al., 2001).

O ECS tem funções anti-inflamatórias e imunossupressoras, além de participar da regulação imune no sistema nervoso central (Jean-Gilles et al., 2010; Klein & Cabral, 2006). Verificou-se que aumentos nas citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12p40 estão associados a comportamentos estereotipados pronunciados no TEA (Nezgovorova et al., 2021). A melhora desses sintomas, como evidenciado em nosso estudo, pode ser devido à ação dos fitocanabinóides nos receptores CB levando à diminuição dos mediadores inflamatórios (Jean-Gilles et al., 2010).

A *Consciência Sensorial e Cognitiva*, avaliada por questões que exploram a percepção do ambiente, pelas reações adequadas a determinadas situações e pelas atividades realizadas, foi um fator de melhora significativa em nosso estudo. *Saúde, Aspectos Físicos e Comportamento* também mudaram significativamente, categoria que avaliou principalmente hábitos urinários e intestinais, hiperatividade e letargia, auto e heteroagressividade.

Risperidona e Aripirazol são os dois antipsicóticos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da agressividade e irritabilidade no TEA. No entanto, nosso estudo sugere que a *Cannabis s.* pode ter efeitos semelhantes sobre esses sintomas e com melhor perfil de efeitos adversos (Figura 2).

Em relação aos participantes, eles foram divididos em dois grupos com a intenção de não sobrepor os efeitos da retirada dos psicofármacos convencionais com o início do uso da cannabis. Como não houve diferença estatística nas melhorias obtidas em ambos os grupos, foi demonstrado que a cannabis aplicada isoladamente trouxe benefícios aos participantes. Além disso, uma população pediátrica com menos de 5 anos de idade participou da intervenção, mostrando que o uso de cannabis foi benéfico e seguro durante 24 semanas.

O TDAH foi o diagnóstico neuropsiquiátrico mais prevalente, com 88,9% dos indivíduos acometidos. Outros estudos encontraram uma faixa de prevalência de 30 a 50% no TEA (Leitner, 2014; Simonoff et al., 2008). Embora às vezes seja um problema epistemológico diferenciar os sintomas de TEA e TDAH, nosso estudo apontou uma melhora na atenção e na hiperatividade, como outros estudos mostraram (Cooper et al., 2017; Fleury-Teixeira et al., 2019). O mecanismo de ação subjacente não é bem compreendido, mas pode ser devido a uma melhor transmissão dopaminérgica induzida pelo THC (Bloomfield et al., 2016; Gold et al., 2014; Leo et al., 2003).

Entre os vários sintomas manifestados no TEA, a seletividade alimentar é um deles (Swed-Tobia et al., 2019). Essa restrição alimentar pode levar a deficiências nutricionais clinicamente significativas e levar a potenciais comorbidades (Xia et al., 2010). Nosso estudo demonstrou melhora significativa no TARE, pois avaliamos a quantidade e a diversidade da ingestão de alimentos. No entanto, no grupo *Cannabis s. mais Psicotrópicos Convencionais*, 7 participantes experimentaram perda de peso, provavelmente devido à retirada concomitante de antipsicóticos (Pramyothin & Khaodhiar, 2010).

Houve um aumento significativo no peso dos participantes, o que pode ser um efeito desejável ou indesejável. Como não medimos o IMC, não podemos identificar as verdadeiras dimensões dessas alterações. Um ensaio clínico usando cannabis rica em CBD mostrou perda de apetite como segundo efeito adverso mais comum, bem como diminuição do IMC, indicando que diferentes proporções CBD:THC podem ser escolhidas de acordo com os objetivos terapêuticos (Aran et al., 2021).

TAG e TDM não melhoraram significativamente em nosso estudo, provavelmente devido ao número reduzido de participantes que apresentavam essas comorbidades. No entanto, há um número crescente de estudos mostrando melhora nos sintomas de ansiedade e depressão usando compostos canabinóides (Agarwal et al., 2019; Barchel et al., 2019; Crippa et al., 2021; da Silva Junior et al., 2021; Martin et al., 2021). Evidências pré-clínicas sugerem que os efeitos ansiolíticos e antidepressivos do CBD podem ser produzidos via agonismo do receptor 5-HT_{1A}, bem como aumentando a interação da anandamida com o CB₁R (Zanelati et al., 2010). Além disso, foi sugerido que o CBD pode ativar os receptores vanilóides TRPV₁, que são expressos em várias

áreas do cérebro relacionadas a respostas emocionais, como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (Zanelati et al., 2010).

Indivíduos com TEA podem ter problemas relacionados ao sono, incluindo resistência, distúrbios ou uma arquitetura anormal do sono, e o medicamento mais usado nesses casos é a melatonina (Reynolds et al., 2019; Valicenti-McDermott et al., 2019). Houve problemas com insônia induzida por cannabis ao longo do estudo, especialmente em pacientes que tiveram retirada concomitante de antipsicóticos. Para corrigir esse efeito colateral, diminuimos a última dose do dia e a antecipamos para 4 horas antes de dormir. Assim, não só reduzimos os efeitos colaterais, mas também melhoramos a qualidade do sono. A utilidade dos compostos canabinóides para a insônia já foi estabelecida por outros estudos (Kuhathasan et al., 2021; Walsh et al., 2021). Evidências anteriores elucidam a correlação entre flutuações nas moléculas de ECS e ritmo circadiano, um efeito que parece estar relacionado à homeostase do sono. A ação do AEA no núcleo tegmental pedunculopontino (uma região do rombencéfalo implicada nos mecanismos de sono e despertar) demonstrou induzir o sono, em contraste as moléculas antagonistas CB1R aumentam o tempo gasto acordado (Kesner & Lovinger, 2020; Vaughn et al., 2010). No entanto, um estudo controlado por placebo usando uma proporção de CBD:THC de 20:1 com 150 participantes não encontrou alteração significativa no sono, indicando que proporções mais equivalentes de CBD e THC podem estar associadas à melhora da insônia (Schnapp et al., 2022).

A sobrecarga emocional dos cuidadores de crianças autistas é uma condição que ocorre paralelamente, principalmente em crianças mais irritáveis e com problemas gastrointestinais (Valicenti-Mcdermott et al., 2015). As condições são piores em famílias mais vulneráveis socialmente, pois não podem pagar terapias adjuvantes e ter acesso a serviços de qualidade (Dykens et al., 2014). Além disso, as mulheres são as mais afetadas no estresse cotidiano, pois as desigualdades de gênero implicam uma distribuição desproporcional dos cuidados (Dykens et al., 2014). Nesse âmbito, encontramos uma melhora no escore do questionário APSI, indicando melhora na qualidade de vida dos cuidadores.

Em nosso estudo encontramos efeitos colaterais opostos aos encontrados em outros ensaios, provavelmente devido à menor relação CBD:THC em nosso estudo (14:1

aproximadamente) (Fusar-Poli et al., 2020). Em um ensaio clínico que usou uma proporção CBD:THC de 20:1, os principais efeitos colaterais foram sonolência, diminuição do apetite e perda de peso (Aran et al., 2021). Por outro lado, encontramos principalmente inquietação, aumento do apetite, nervosismo e/ou agressividade e insônia. No entanto, como em outros estudos, os efeitos indesejados encontrados ocorreram raramente e com intensidade leve.

Houve uma redução significativa nas doses de medicamentos psicotrópicos usados em combinação. Os antipsicóticos podem gerar efeitos indesejados em até 85% dos usuários, sendo os mais importantes a síndrome metabólica, inquietação, sonolência, ansiedade, sintomas extrapiramidais e hiperprolactinemia (Boon-yasidhi et al., 2014; Bostwick et al., 2009). O ácido valpróico (que foi reduzido em 83%) pode causar hepatotoxicidade, lentidão cognitiva, fala arrastada, agitação e comportamento agressivo (Nanau & Neuman, 2013). Estimulantes e ISRSs foram totalmente retirados, que são conhecidos por gerar efeitos colaterais consideráveis (Goel et al., 2018).

O extrato de cannabis de espectro total foi escolhido em detrimento do CBD sozinho por causa de evidências prévias certificando o efeito entourage (que resulta do sinergismo entre as moléculas da planta), o que proporciona efeitos terapêuticos em doses mais baixas e com menos efeitos colaterais - embora esse efeito ainda não tenha sido totalmente elucidado no TEA (Aran et al., 2021; Pamplona et al., 2018). Além disso, há evidências de outros componentes além do CBD que podem atuar para melhorar os sintomas do TEA, como outros canabinóides (por exemplo, CBDV), flavonóides e terpenos (Ferber et al., 2020; Pretzsch, Voinescu et al., 2019; Zamberletti et al., 2021).

Várias composições de *Cannabis s.* e seus componentes isolados foram testados no TEA. A maioria dos estudos usou CBD puro ou uma proporção CBD:THC de 20:1 ou superior, tentando mitigar os efeitos psicotrópicos do THC (Andre et al., 2016; Aran et al., 2021; Bhattacharyya et al., 2010). As concentrações de CBD variaram de uma dose inicial de 1mg/kg/d a um máximo de 600mg por dia e as concentrações de THC variaram de 0,8mg/kg/d a um máximo de 40mg/d (Aran et al., 2021; Fusar-Poli et al., 2020). No entanto, as doses médias de CBD e THC para alcançar os benefícios necessários nesses estudos foram maiores do que encontramos, sinalizando que o papel desempenhado por outros componentes da planta tem uma função pouco explorada.

5 LIMITAÇÕES

O estudo tem algumas limitações. O número de participantes foi pequeno, o que pode não ser ilustrativo da grande variabilidade de apresentações dentro do espectro autista.

Não teve grupo controle, fato que deve nos deixar cautelosos quanto aos resultados. Como o tratamento com derivados de cannabis é uma nova modalidade na comunidade científica, os participantes da pesquisa podem superestimar o potencial da intervenção, como evidenciado por alguns estudos com alta resposta ao placebo (Lattanzi et al., 2018). Além disso, espera-se que o efeito placebo seja maior em questionários subjetivos, o que pode levar os pais a superestimar as respostas (Jones et al., 2017).

Não foram realizados exames laboratoriais que pudessem reforçar a segurança da intervenção. Na análise bioquímica do óleo, as concentrações de outros compostos não foram descritas, e podem ter superenfocado o potencial do CBD e do THC.

O questionário NAQ não teve validação científica anterior ao estudo, portanto, a pontuação da melhora dos sintomas pode ter sido prejudicada. Não houve cálculo do IMC dos participantes ao longo do estudo, impedindo-nos de descrever de forma confiável os benefícios das mudanças de peso.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo fortalece as evidências prévias de que a *Cannabis s.* rica em CBD é uma possibilidade terapêutica eficaz e segura para o tratamento dos sintomas centrais e comórbidos do TEA. No entanto, estudos controlados com maior número de participantes são necessários para corroborar os resultados encontrados.

Para pesquisas futuras, seria importante avaliar a segurança a longo prazo dos compostos da *Cannabis s.* na população pediátrica, especialmente em um contexto de uso médico. Além disso, uma investigação mais aprofundada da relação fisiopatológica do TEA com os fitocompostos é de extrema relevância, pois moléculas mais específicas

podem ser selecionadas para o tratamento. Finalmente, algo que nosso estudo propõe é comparar o extrato rico em CBD com antipsicóticos no controle da irritabilidade/agressividade no TEA.

7 RECURSO DE FINANCIAMENTO

O óleo de *Cannabis s. rica* em CBD usado na pesquisa foi financiado pela Associação Brasileira de Acesso à Cannabis Terapêutica (Abraflor). Não houve gastos na coleta e análise dos dados, bem como na redação do estudo.

8 DECLARAÇÃO DE INTERESSE

Todos os autores declaram não estarem submetidos a qualquer tipo de conflito de interesse junto aos participantes ou a qualquer outro colaborador, direto ou indireto, para o desenvolvimento do estudo.

9 REFERÊNCIAS

Agarwal, R., Burke, S. L., & Maddux, M. (2019). Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12888-019-2259-4/PEER-REVIEW>

Almogi-Hazan, O., & Or, R. (2020). Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(12), 1–17. <https://doi.org/10.3390/IJMS21124448>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*.

Andre, C. M., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7(FEB2016). <https://doi.org/10.3389/FPLS.2016.00019>

Aran, A., Cassuto, H., Lubotzky, A., Wattad, N., & Hazan, E. (2019). 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*, 49(3), 1284–1288. <https://doi.org/10.1007/S10803-018-3808-2>

Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N., Shmueli, D., Golan, D., & Castellanos, F. X. (2021). Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S13229-021-00420-2/FIGURES/4>

Araujo, D. J., Tjoa, K., & Saijo, K. (2019). The Endocannabinoid System as a Window Into Microglial Biology and Its Relationship to Autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2019.00424>

Barchel, D., Stolar, O., De-Haan, T., Ziv-Baran, T., Saban, N., Fuchs, D. O., Koren, G., & Berkovitch, M. (2019). Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JAN). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01521>

Bhattacharyya, S., Morrison, P. D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O'Carroll, C. M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M. A.,

Stone, J. M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R. M., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Atakan, Z., & McGuire, P. K. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(3), 764–774. <https://doi.org/10.1038/NPP.2009.184>

Bisogno, T., Hanuš, L., de Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Moriello, A. S., Davis, J. B., Mechoulam, R., & di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 134(4), 845–852. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0704327>

Bloomfield, M. A. P., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, 539(7629), 369–377. <https://doi.org/10.1038/NATURE20153>

Boon-yasidhi, V., Jearnarongrit, P., Tulayapichitchock, P., & Tarugsa, J. (2014). Adverse Effects of Risperidone in Children with Autism Spectrum Disorders in a Naturalistic Clinical Setting at Siriraj Hospital, Thailand. *Psychiatry Journal*, 2014, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/136158>

Bostwick, J. R., Guthrie, S. K., & Ellingrod, V. L. (2009). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*, 29(1), 64–73. <https://doi.org/10.1592/PHCO.29.1.64>

Campbell, D. B., Datta, D., Jones, S. T., Lee, E. B., Sutcliffe, J. S., Hammock, E. A. D., & Levitt, P. (2011). Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(2), 101–112. <https://doi.org/10.1007/S11689-010-9071-2>

Cooper, R. E., Williams, E., Seegobin, S., Tye, C., Kuntsi, J., & Asherson, P. (2017). Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(8), 795–808. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2017.05.005>

Crippa, J. A. S., Zuardi, A. W., Guimarães, F. S., Campos, A. C., de Lima Osório, F., Loureiro, S. R., dos Santos, R. G., Souza, J. D. S., Ushirohira, J. M., Pacheco, J. C., Ferreira, R. R., Mancini Costa, K. C., Scomparin, D. S., Scarante, F. F., Pires-Dos-Santos, I., Mechoulam, R., Kapczinski, F., Fonseca, B. A. L., Esposito, D. L. A., ... Hallak, J. E. C. (2021). Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 4(8). <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.20603>

da Silva Junior, E. A., Medeiros, W. M. B., Torro, N., de Sousa, J. M. M., de Almeida, I. B. C. M., da Costa, F. B., Pontes, K. M., Nunes, E. L. G., da Rosa, M. D., & de Albuquerque, K. L. G. D. (2021). Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum

disorder: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 44.
<https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>

di Marco, B., M. Bonaccorso, C., Aloisi, E., D'Antoni, S., & v. Catania, M. (2016). Neuro-Inflammatory Mechanisms in Developmental Disorders Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder: A Neuro- Immune Perspective. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 15(4), 448–463.
<https://doi.org/10.2174/1871527315666160321105039>

Dykens, E. M., Fisher, M. H., Taylor, J. L., Lambert, W., & Miodrag, N. (2014). Reducing Distress in Mothers of Children With Autism and Other Disabilities: A Randomized Trial. *Pediatrics*, 134(2), e454. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2013-3164>

Ecker, C., Bookheimer, S. Y., & Murphy, D. G. M. (2015). Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *The Lancet. Neurology*, 14(11), 1121–1134. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00050-2)

Ferber, S. G., Namdar, D., Hen-Shoval, D., Eger, G., Koltai, H., Shoval, G., Shbiro, L., & Weller, A. (2020). The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Current Neuropharmacology*, 18(2), 87.
<https://doi.org/10.2174/1570159X17666190903103923>

Fleury-Teixeira, P., Caixeta, F. V., da Silva, L. C. R., Brasil-Neto, J. P., & Malcher-Lopes, R. (2019). Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum

disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Frontiers in Neurology*, 10(OCT), 1145. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2019.01145/FULL>

Fombonne, E., Marcin, C., Manero, A. C., Bruno, R., Diaz, C., Villalobos, M., Ramsay, K., & Nealy, B. (2016). Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1669–1685. <https://doi.org/10.1007/S10803-016-2696-6>

Fusar-Poli, L., Cavone, V., Tinacci, S., Concas, I., Petralia, A., Signorelli, M. S., Díaz-Caneja, C. M., & Aguglia, E. (2020). Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. *Brain Sciences*, 10(9), 1–18. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI10090572>

Geschwind, D. H. (2011). Genetics of Autism Spectrum Disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2011.07.003>

Goel, R., Hong, J. S., Findling, R. L., & Ji, N. Y. (2018). An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 30(1), 78–95. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1458706>

Gold, M. S., Blum, K., Oscar-Berman, M., & Braverman, E. R. (2014). Low Dopamine Function in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Should Genotyping Signify Early Diagnosis in Children? *Postgraduate Medicine*, 126(1), 153. <https://doi.org/10.3810/PGM.2014.01.2735>

Horder, J., Lavender, T., Mendez, M. A., O’Gorman, R., Daly, E., Craig, M. C., Lythgoe, D. J., Barker, G. J., & Murphy, D. G. (2013). Reduced subcortical glutamate/glutamine in adults with autism spectrum disorders: a [1H]MRS study. *Translational Psychiatry*, 3(7), e279. <https://doi.org/10.1038/TP.2013.53>

Ivanović, I. (2021). Psychiatric Comorbidities in Children With ASD: Autism Centre Experience. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 673169. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.673169>

Jean-Gilles, L., Gran, B., & Constantinescu, C. S. (2010). Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. *Immunobiology*, 215(8), 606–610. <https://doi.org/10.1016/J.IMBIO.2009.12.006>

Jones, R. M., Carberry, C., Hamo, A., & Lord, C. (2017). Placebo-like response in absence of treatment in children with Autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(9), 1567–1572. <https://doi.org/10.1002/AUR.1798>

Karhson, D. S., Krasinska, K. M., Dallaire, J. A., Libove, R. A., Phillips, J. M., Chien, A. S., Garner, J. P., Hardan, A. Y., & Parker, K. J. (2018). Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 9(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/S13229-018-0203-Y/TABLES/2>

Kesner, A. J., & Lovinger, D. M. (2020). Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 125. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2020.00125/BIBTEX>

Klein, T. W., & Cabral, G. A. (2006). Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1(1), 50–64. <https://doi.org/10.1007/S11481-005-9007-X>

Kleinhans, N. M., Müller, R. A., Cohen, D. N., & Courchesne, E. (2008). Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1221, 115–125. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2008.04.080>

Kuester, G., Vergara, K., Ahumada, A., & Gazmuri, A. M. (2017). Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 932–933. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2623>

Kuhathasan, N., Minuzzi, L., MacKillop, J., & Frey, B. N. (2021). The Use of Cannabinoids for Insomnia in Daily Life: Naturalistic Study. *Journal of Medical Internet Research*, 23(10). <https://doi.org/10.2196/25730>

Lai, M. C., Lombardo, M. v., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet (London, England)*, 383(9920), 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)

Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., Zaccara, G., Cagnetti, C., del Giovane, C., & Silvestrini, M. (2018). Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*, 78(17), 1791–1804. <https://doi.org/10.1007/S40265-018-0992-5>

Le, J., Zhang, L., Zhao, W., Zhu, S., Lan, C., Kou, J., Zhang, Q., Zhang, Y., Li, Q., Chen, Z., Fu, M., Montag, C., Zhang, R., Yang, W., Becker, B., & Kendrick, K. M.

(2022). Infrequent Intranasal Oxytocin Followed by Positive Social Interaction Improves Symptoms in Autistic Children: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91(5), 335–347. <https://doi.org/10.1159/000524543>

Leitner, Y. (2014). The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(1 APR). <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00268>

Leo, D., Sorrentino, E., Volpicelli, F., Eyman, M., Greco, D., Viggiano, D., di Porzio, U., & Perrone-Capano, C. (2003). Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 661–669. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.009>

Losapio, M. F., Silva, L. G., Pondé, M. P., Novaes, C. M., dos Santos, D. N., Argollo, N., Oliveira, I. M. S., & Brasil, H. H. A. (2011). [Partial cross-cultural adaptation of the Aberrant Behavior Checklist (ABC) scale for analysis of patients with mental retardation]. *Cadernos de Saude Publica*, 27(5), 909–923. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000500009>

Lu, H. C., & MacKie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2015.07.028>

Mahapatra, S., Vyshedskiy, D., Martinez, S., Kannel, B., Braverman, J., Edelson, S. M., & Vyshedskiy, A. (2018). Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) Norms:

A “Growth Chart” for ATEC Score Changes as a Function of Age. *Children*, 5(2).
<https://doi.org/10.3390/CHILDREN5020025>

Martin, E. L., Strickland, J. C., Schlienz, N. J., Munson, J., Jackson, H., Bonn-Miller, M. O., & Vandrey, R. (2021). Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial. *Frontiers in Psychiatry*, 12.
<https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.729800>

Martins, H. H. [UNIFESP]. (2011). *Validação psicométrica da versão português-Brasil do Liverpool Adverse Events Profile (LAEP) em pacientes com epilepsia parcial sintomática e epilepsia generalizada idiopática*. <https://k-repositorio.unifesp.br/handle/11600/10166>

McVige, J., Headd, V., Alwahaidy, M., Lis, D., Kaur, D., Albert, B., & Mechtler, L. (2020). Medical Cannabis in the Treatment of Patients with Autism Spectrum Disorder (1648). *Neurology*, 94(15 Supplement).

Montiel-Nava, C., & Peña, J. A. (2008). Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism*, 12(2), 191–202.
<https://doi.org/10.1177/1362361307086663>

Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2018). The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*, 75(5), 514–523. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2017.4685>

Nanau, R. M., & Neuman, M. G. (2013). Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1323–1338.

<https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2013.06.012>

Nezgovorova, V., Ferretti, C. J., Taylor, B. P., Shanahan, E., Uzunova, G., Hong, K., Devinsky, O., & Hollander, E. (2021). Potential of cannabinoids as treatments for autism spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 194–201.

<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2021.02.048>

Ongono, J. S., Béranger, R., Baghdadli, A., & Mortamais, M. (2020). Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review. *Environmental Research*, 187.

<https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2020.109646>

Pamplona, F. A., da Silva, L. R., & Coan, A. C. (2018). Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 9(SEP).

<https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.00759>

Panelli, R. J., Kilpatrick, C., Moore, S. M., Matkovic, Z., D'Souza, W. J., & O'Brien, T. J. (2007). The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*, 48(3), 456–463. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2006.00956.X>

Paula, C. S., Ribeiro, S. H., Fombonne, E., & Mercadante, M. T. (2011). Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. *Journal of*

Autism and Developmental Disorders, 41(12), 1738–1742.
<https://doi.org/10.1007/S10803-011-1200-6>

Pedrazzi, J. F. C., Ferreira, F. R., Silva-Amaral, D., Lima, D. A., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Del-Bel, E. A., Guimarães, F. S., Costa, K. C. M., Campos, A. C., Crippa, A. C. S., & Crippa, J. A. S. (2022). Cannabidiol for the treatment of autism spectrum disorder: hope or hype? *Psychopharmacology*, 239(9), 2713–2734.
<https://doi.org/10.1007/S00213-022-06196-4>

Pereira, A., Riesgo, R. S., & Wagner, M. B. (2008). *Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil* *Autismo infantil: tradução e validação da Childhood Autism Rating Scale para uso no Brasil*.
<https://doi.org/10.2223/JPED.1828>

Ponton, J. A., Smyth, K., Soumbasis, E., Llanos, S. A., Lewis, M., Meerholz, W. A., & Tanguay, R. L. (2020). A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13256-020-02478-7>

Pramyothin, P., & Khaodhiar, L. (2010). Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 17(5), 460–466. <https://doi.org/10.1097/MED.0B013E32833DE61C>

Pretzsch, C. M., Freyberg, J., Voinescu, B., Lythgoe, D., Horder, J., Mendez, M. A., Wichers, R., Ajram, L., Ivin, G., Heasman, M., Edden, R. A. E., Williams, S., Murphy,

D. G. M., Daly, E., & McAlonan, G. M. (2019). Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *44*(8), 1398–1405. <https://doi.org/10.1038/S41386-019-0333-8>

Pretzsch, C. M., Voinescu, B., Lythgoe, D., Horder, J., Mendez, M. A., Wichers, R., Ajram, L., Ivin, G., Heasman, M., Edden, R. A. E., Williams, S., Murphy, D. G. M., Daly, E., & McAlonan, G. M. (2019). Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. *Translational Psychiatry*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-019-0654-8>

Reynolds, A. M., Soke, G. N., Sabourin, K. R., Hepburn, S., Katz, T., Wiggins, L. D., Schieve, L. A., & Levy, S. E. (2019). Sleep problems in 2-to 5-year-olds with autism spectrum disorder and other developmental delays. *Pediatrics*, *143*(3). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2018-0492/-/DCSUPPLEMENTAL>

Rojahn, J., & Helsel, W. J. (1991). The Aberrant Behavior Checklist with children and adolescents with dual diagnosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *21*(1), 17–28. <https://doi.org/10.1007/BF02206994>

Russo, E. B., Jiang, H. E., Li, X., Sutton, A., Carboni, A., del Bianco, F., Mandolino, G., Potter, D. J., Zhao, Y. X., Bera, S., Zhang, Y. B., Lü, E. G., Ferguson, D. K., Hueber, F., Zhao, L. C., Liu, C. J., Wang, Y. F., & Li, C. sen. (2008). Phytochemical

and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal of Experimental Botany*, 59(15), 4171. <https://doi.org/10.1093/JXB/ERN260>

Sarris, J., Sinclair, J., Karamacoska, D., Davidson, M., & Firth, J. (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12888-019-2409-8>

Schnapp, A., Harel, M., Cayam-Rand, D., Cassuto, H., Polyansky, L., & Aran, A. (2022). 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*, 10(7), 1685. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10071685>

Schopler, E., Reichler, R. J., DeVellis, R. F., & Daly, K. (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10(1), 91–103. <https://doi.org/10.1007/BF02408436>

Silva Junior, E. A. da, Medeiros, W. M. B., Santos, J. P. M. dos, Sousa, J. M. M. de, Costa, F. B. da, Pontes, K. M., Borges, T. C., Espínola Neto Segundo, C., Andrade e Silva, A. H., Nunes, E. L. G., Torro, N., Rosa, M. D. da, & Albuquerque, K. L. G. D. de. (2022). Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 44. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>

Silva, L. M. T., & Schalock, M. (2011). Autism Parenting Stress Index: Initial Psychometric Evidence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(4), 566–574.

https://www.academia.edu/28029890/Autism_Parenting_Stress_Index_Initial_Psychometric_Evidence

Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921–929. <https://doi.org/10.1097/CHI.0B013E318179964F>

Swed-Tobia, R., Haj, A., Militianu, D., Eshach, O., Ravid, S., Weiss, R., & Aviel, Y. B. (2019). Highly Selective Eating in Autism Spectrum Disorder Leading to Scurvy: A Series of Three Patients. *Pediatric Neurology*, 94, 61–63. <https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2018.12.011>

Valicenti-Mcdermott, M., Lawson, K., Hottinger, K., Seijo, R., Schechtman, M., Shulman, L., & Shinnar, S. (2015). Parental Stress in Families of Children with Autism and Other Developmental Disabilities. *Journal of Child Neurology*, 30(13), 1728–1735. <https://doi.org/10.1177/0883073815579705>

Valicenti-McDermott, M., Lawson, K., Hottinger, K., Seijo, R., Schechtman, M., Shulman, L., & Shinnar, S. (2019). Sleep Problems in Children With Autism and Other Developmental Disabilities: A Brief Report. *Journal of Child Neurology*, 34(7), 387–393. <https://doi.org/10.1177/0883073819836541>

Vaughn, L. K., Denning, G., Stuhr, K. L., de Wit, H., Hill, M. N., & Hillard, C. J. (2010). Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? *British Journal of Pharmacology*, *160*(3), 530–543. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2010.00790.X>

von Ehrenstein, O. S., Ling, C., Cui, X., Cockburn, M., Park, A. S., Yu, F., Wu, J., & Ritz, B. (2019). Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *364*. <https://doi.org/10.1136/BMJ.L962>

Walsh, J. H., Maddison, K. J., Rankin, T., Murray, K., McArdle, N., Ree, M. J., Hillman, D. R., & Eastwood, P. R. (2021). Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. *Sleep*, *44*(11). <https://doi.org/10.1093/SLEEP/ZSAB149>

Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, *96*(18). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>

Wei, D., Lee, D. Y., Cox, C. D., Karsten, C. A., Penagarikano, O., Geschwind, D. H., Gall, C. M., & Piomelli, D. (2015). Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(45), 14084–14089. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1509795112>

Xia, W., Zhou, Y., Sun, C., Wang, J., & Wu, L. (2010). A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *European Journal of Pediatrics*, 169(10), 1201–1206. <https://doi.org/10.1007/S00431-010-1203-X>

Zamberletti, E., Gabaglio, M., & Parolaro, D. (2017). The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS18091916>

Zamberletti, E., Rubino, T., & Parolaro, D. (2021). Therapeutic potential of cannabidivarin for epilepsy and autism spectrum disorder. *Pharmacology & Therapeutics*, 226. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107878>

Zanelati, T. v., Biojone, C., Moreira, F. A., Guimarães, F. S., & Joca, S. R. L. (2010). Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *British Journal of Pharmacology*, 159(1), 122–128. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2009.00521.X>

Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/AUR.2696>

APÊNDICE A - EFEITOS ADVERSOS MENOS PREVALENTES

Frequência dos Eventos

	Problema Raro	Problema Ocasional	Problema Contínuo
Dor de Cabeça	6,67%	10,00%	0,00%
Irritação no Estômago	10,00%	3,33%	0,00%
Sonolência	10,00%	3,33%	0,00%
Diarreia	10,00%	3,33%	0,00%
Problemas de Pele	13,33%	0,00%	0,00%
Sensibilidade ao Barulho	0,00%	10,00%	0,00%
Instabilidade	0%	6,67%	0%
Cansaço	6,67%	0%	0%
Problemas na Boca	6,67%	0,00%	0,00%
Tontura	6,67%	0,00%	0,00%
Visão Dupla ou Borrada	3,33%	0,00%	0,00%
Perda de Cabelo	0,00%	0,00%	0,00%
Tremor nas Mãos	0,00%	0,00%	0,00%
Problema de Memória	0,00%	0,00%	0,00%
Alucinação	0,00%	0,00%	0,00%
Taquicardia	0,00%	0,00%	0,00%

Intensidade dos Eventos

	Leve	Moderado	Severo
Dor de Cabeça	100%	0%	0%
Irritação no Estômago	100%	0%	0%
Sonolência	100%	0%	0%
Diarreia	100%	0%	0%
Problemas de Pele	100%	0%	0%
Sensibilidade ao Barulho	66,66%	33,33%	0%
Instabilidade	100%	0%	0%
Cansaço	100%	0%	0%
Problemas na Boca	100%	0%	0%
Tontura	0%	100%	0%
Visão Dupla ou Borrada	100%	0%	0%
Perda de Cabelo	0,00%	0,00%	0,00%
Tremor nas Mãos	0,00%	0,00%	0,00%
Problema de Memória	0,00%	0,00%	0,00%
Alucinação	0,00%	0,00%	0,00%
Taquicardia	0,00%	0,00%	0,00%

APÊNDICE B - RELATÓRIO DOS PARTICIPANTES QUE DESISTIRAM DO ESTUDO

PARTICIPANTE 1

Um participante masculino de 5 anos de idade com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (DSM-5) e Síndrome de Angelman. Ele tinha “Autismo Grave” de acordo com o Childhood Autism Rating Scale (Primeira Edição; CARS). De diagnósticos psiquiátricos concomitantes ele tinha: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo e Transtorno de Insônia. O participante também tinha um histórico de pelo menos três convulsões epiléticas diferentes: tônico-clônica, ausência e atônica.

DROGAS PSICOTRÓPICAS EM USO ANTES DE INICIAR O ESTUDO	
Drogas	Dosagem Diária
Fenobarbital (40 mg/ml)	80 gotas
Ácido Valpróico (50 mg/ml)	10ml (dividido duas vezes ao dia)
Risperidona (1mg/ml)	2,5ml
Neuleptil (1%)	30 gotas (dividido duas vezes ao dia)

EVOLUÇÃO DO CASO

Começamos a usar óleo de cannabis rico em CBD (10%) com uma gota de manhã, uma gota ao meio-dia e três gotas à noite (CBD: 18,8 mg/d; THC: 1,3 mg/d). Quanto aos medicamentos alopáticos em uso, a dose de Fenobarbital foi alterada, diminuída em 5 gotas por semana; Risperidona, diminuída em 0,5ml por semana; Neuleptil, mantivemos 15 gotas uma vez por dia; e Ácido Valpróico foi mantido na mesma dose.

Após 5 dias de iniciar o tratamento com óleo de cannabis e mudar os medicamentos alopáticos, o participante começou a ter convulsões epiléticas atônicas, que aumentaram de frequência nos dias seguintes. Tentamos aumentar a dose de cannabis para 2 gotas de manhã, 2 gotas ao meio-dia e 3 gotas à noite para tentar controlar as convulsões, mas não tivemos sucesso.

Embora o participante tivesse diminuído a agitação psicomotora e melhorado a qualidade do sono, o cuidador preferiu retirar o seu filho do estudo devido às convulsões tônicas relacionadas com as alterações dos medicamentos. Após retirar o óleo e retornar

a todos os medicamentos e doses desde o início do estudo, o participante não teve mais convulsões.

PARTICIPANTE 2

Participante feminina de 5 anos de idade diagnosticada apenas com Transtorno do Espectro Autista (DSM-5). Ela tinha “Autismo Grave”, de acordo com o Childhood Autism Rating Scale (Primeira Edição; CARS). Entre os diagnósticos concomitantes estavam o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, o Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo e o Transtorno de Insônia.

DROGAS PSICOTRÓPICAS EM USO ANTES DE INICIAR O ESTUDO	
Drogas	Dosagem Diária
Fluoxetina (20 mg)	40 gotas
Neuleptil (4%)	15 gotas
Aripiprazol (20 mg)	10 gotas

EVOLUÇÃO DO CASO

Começamos a usar óleo de cannabis rico em CBD (10%) com uma gota de manhã, uma gota ao meio-dia e três gotas à noite (CBD: 18,8 mg/d; THC: 1,3 mg/d). Em relação aos medicamentos alopáticos em uso, nas primeiras 4 semanas reduzimos a dose de Fluoxetina para 20 gotas/dia e Neuleptil para 11 gotas/dia, porém não alteramos a dose de Aripiprazol.

A partir das 4 semanas, por mais que houvesse uma certa agitação por parte do participante, decidimos retirar completamente a Fluoxetina e Neuleptil, bem como aumentar a dose do óleo para 3 gotas de manhã, 3 gotas ao meio-dia e 3 gotas à noite. Assim, a participante teve episódios de extrema agitação e irritabilidade, com seus pais decidindo tirar sua filha do estudo.

Entretanto, após interromper o uso do óleo rico em CBD do nosso estudo, eles iniciaram o CBD isolado (120mg/dia) juntamente com 20mg de Aripiprazol, conseguindo um controle completo dos sintomas e melhoria na qualidade de vida do participante.

PARTICIPANTE 3

Masculino de 14 anos de idade diagnosticado apenas com Transtorno do Espectro Autista (DSM-5). Ele tinha "Autismo Leve/Moderado" de acordo com o Childhood Autism Rating Scale (Primeira Edição; CARS). Os diagnósticos concomitantes incluíam Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno de Insônia. Ele não estava tomando nenhum outro medicamento psicotrópico ao mesmo tempo.

EVOLUÇÃO DO CASO

Começamos a usar óleo de cannabis rico em CBD (10%) com uma gota de manhã, uma gota ao meio-dia e três gotas à noite (CBD: 18,8 mg/d; THC: 1,3 mg/d). A dose utilizada nas 20 semanas de estudo foi de 3 gotas de manhã, 3 gotas ao meio-dia, e 2 gotas à noite.

Entretanto, como o participante não se beneficiou durante esse período, os pais decidiram retirá-lo do estudo. Não houve efeitos adversos significativos no período de intervenção.