


## Artigo de revisão

### O uso do cannabis no transtorno do espectro autista: revisão sistemática e metanálise

*The use of cannabis in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis*

Marcelo José da Silva de Magalhães<sup>1,2</sup> , Fabricia Emanuelle Marques Rodrigues<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Aroldo Tourinho, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

#### Resumo

**Objetivo:** investigar as evidências do tratamento do transtorno do espectro autista com cannabis, buscando-se registrar os benefícios dessa proposta terapêutica em pacientes. **Métodos:** estudo de revisão sistemática, conduzido conforme as diretrizes PRISMA. Foram consultadas as bases de dados PubMed, BVS (LILACS e MEDLINE), Biblioteca Cochrane, Web of Science e Scopus. A qualidade e a validade interna dos estudos foram avaliadas por meio do *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), da escala LONEY e da escala PEDro. Para a confecção da metanálise, foi utilizado modelo de efeito aleatório e teste de heterogeneidade. A respeito da análise de heterogeneidade, foram utilizados os testes Q de Cochran e o I<sup>2</sup>. Foram considerados aceitáveis valores de I<sup>2</sup> abaixo de 25%. Para o cálculo do peso ou contribuição de cada estudo, foram utilizados modelos de efeitos aleatórios. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e valor p significativo <0,05. Foram avaliadas na metanálise, as escalas ADOS-2, VABS e CARS. **Resultados:** foram identificados 12 estudos, sendo cinco observacionais e sete clínicos randomizados. Estudos de vários países e com amostras heterogêneas indicam que há associação positiva entre o uso de cannabis e desfechos positivos no tratamento do transtorno do espectro autista. A metanálise, revelou-se que o uso de cannabis não modificou os resultados identificados na escala avaliativa ADOS-2, entretanto, os dados dos testes CARS e VABS mostraram significância estatística a favor do grupo experimental. **Conclusão:** a cannabis e os canabinóides podem ter efeitos promissores no tratamento dos sintomas relacionados ao TEA, podendo ser utilizados como alternativa terapêutica no alívio desses sintomas.

**Palavras-chave:** Transtorno do Espectro Autista. Canabinóides. Cannabidiol.

#### Abstract

**Objective:** to investigate the evidence for the treatment of Autism Spectrum Disorder with cannabis, aiming to document the benefits of this therapeutic approach in these patients. **Methods:** a systematic review study conducted following PRISMA guidelines. PubMed, BVS (LILACS and MEDLINE), Cochrane Library, Web of Science, and Scopus databases were consulted. The quality and internal validity of the studies were assessed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), LONEY scale, and PEDro scale. Random-effects models and heterogeneity tests were used for meta-analysis, with Cochran's Q and I<sup>2</sup> tests for assessing heterogeneity. I<sup>2</sup> values below 25% were considered acceptable. Random-effects models were used to calculate the weight or contribution of each study. A 95% confidence interval and a significance level of p <0.05 were considered. ADOS-2, VABS, and CARS scales were evaluated in the meta-analysis. **Results:** twelve studies were identified, including five observational and seven randomized clinical trials. Studies from various countries with heterogeneous samples suggest a positive association between cannabis use and positive outcomes in the treatment of Autism Spectrum Disorder. The meta-analysis revealed that cannabis use did not alter the results identified in the ADOS-2 assessment scale; however, data from CARS and VABS tests showed statistical significance in favor of the experimental group. **Conclusion:** cannabis and cannabinoids may have promising effects in treating symptoms related to ASD, serving as a therapeutic alternative in alleviating these symptoms.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder. Cannabinoids. Cannabidiol.

Autor correspondente: Marcelo José da Silva de Magalhães | [marcelo7779@yahoo.com.br](mailto:marcelo7779@yahoo.com.br)

Recebido em: 02|02|2024. Aprovado em: 25|04|2024.

Avaliado pelo processo de *double blind review*.

Como citar este artigo: Magalhães MJS, Rodrigues FEM. O uso do cannabis no transtorno do espectro autista: revisão sistemática e metanálise. Revista Bionorte. 2024 jan-jul;13(1):511-26. <https://doi.org/10.47822/bn.v13i1.959>



## Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento que tem por característica déficits na comunicação e interação social e apresentações comportamentais restritas/repetitivas, sendo comum o surgimento dos primeiros sintomas por volta dos três anos de idade. Na literatura, é possível identificar que há uma grande variação no tipo e gravidade dos sintomas no TEA<sup>1,2</sup>.

Estudos mostram que a prevalência do autismo aumentou 178% desde o ano 2000<sup>3</sup>. Estima-se que o TEA afete 1% da população, sendo que os meninos têm quatro vezes mais chances de serem diagnosticados com autismo do que as meninas<sup>4</sup>.

Os indivíduos com TEA têm funções cognitivas atípicas, incluindo disfunção executiva e emocional, percepção atípica, cognição e percepção social prejudicada e processamento de informações, que geralmente está correlacionado com déficit de atenção, além de redução da comunicação verbal e não verbal durante as interações, incluindo menos contato visual e linguagem corporal<sup>3,6</sup>.

A principal causa da doença é desconhecida<sup>2</sup>. Apesar dos fatores ambientais desempenharem um papel na doença, há evidências de que os fatores genéticos também atuam sinergicamente no TEA. Estudos nessa área foram realizados para avaliar os efeitos de fatores, como obesidade materna, sangramento durante a gravidez, baixo peso ao nascer (menos de 2.500 gramas), uso de drogas durante a gravidez, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), não amamentação, pequeno para a idade gestacional (PIG)<sup>2</sup>, idade materna, trabalho de parto prematuro<sup>2,5</sup> e baixos níveis de vitamina D<sup>5</sup> durante a gestação, concluindo que todos são associados como fatores de risco para o transtorno.

Embora os pacientes com TEA experimentem uma variedade de sintomas incapacitantes – incluindo irritabilidade, hiperatividade, fala inadequada, retraimento social e sintomas de humor, como ansiedade – nenhum tratamento farmacológico estabelecido está disponível para os principais sintomas do TEA. A *Food and Drug Administration* dos EUA aprovou apenas dois agentes, aripiprazol e risperidona, para o tratamento da irritabilidade no TEA. O uso da maioria dos outros medicamentos é *off-label*, com eficácia terapêutica incerta. Avaliando esse contexto, a identificação de outros agentes farmacológicos que são eficazes contra os sintomas centrais e associados do TEA continua sendo uma questão clínica importante para a melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares que são impactados diretamente<sup>4,6</sup>.

Como abordado, apesar de o TEA, em alguns casos, exigir tratamento farmacológico, a terapia comportamental continua sendo a base do tratamento para sintomas de déficits de comunicação, déficits de interação social e comportamento repetitivo<sup>6</sup>.

Nesse cenário, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre o efeito do tratamento do transtorno do espectro autista com a cannabis, buscando-se registrar os benefícios dessa proposta terapêutica nesses pacientes.

## Métodos

Estudo de revisão sistemática, descritivo, dirigido conforme a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>7</sup>. A questão de pesquisa foi delimitada com a aplicação da estratégia PICO<sup>8</sup>, assim determinada: população (P): pacientes com diagnóstico formal de TEA; intervenção (I): uso de cannabis no tratamento do TEA; controle (C): pacientes não tratados com cannabis (O): controle dos sintomas decorrentes do TEA. Nessa direção, a pergunta norteadora do estudo foi construída por meio de consulta à literatura especializada sobre a temática, sendo: Quais as evidências do tratamento do transtorno do espectro autista com cannabis?

A coleta de dados foi conduzida por meio de consulta aos bancos de dados PubMed, da *National Library of Medicine*, responsável por coordenar a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), coordenada pelo Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), sendo definidas nas ferramentas de busca da BVS as bases da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e MEDLINE, da *Cochrane Library*, *Web of Science* e *Scopus*. Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos (2018 a 2023) e não foram aplicadas restrições em relação ao idioma.

Os descritores empregados nas buscas por estudos são cadastrados na plataforma *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo eles: *treatment/tratamiento AND cannabis/cannabis AND autism spectrum disorder/trastorno del espectro autista*, adaptados para distintas bases de dados, quando necessário, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), definidos como: transtorno do espectro autista, canabinoides e canabidiol.

Incluíram-se, nesta revisão, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Os critérios de inclusão exigiram que cada estudo contivesse um diagnóstico formal de TEA pelo DSM-5 ou CID-10, não sendo exigida causa identificada. Não foi delimitada idade para os pacientes dos estudos. Foi avaliada a presença de intervenção direta com o uso de cannabis nos pacientes e incluíram-se os estudos que avaliaram os benefícios ou malefícios do uso da substância.

Foram excluídas produções do tipo trabalho de conclusão de curso, monografias, dissertações e teses, artigos de revisões integrativas e sistemáticas, pesquisas com abordagem qualitativa, livros ou capítulos de livros, editoriais, artigos de opinião e resumos.

Para a coleta de dados, foi elaborado instrumento validado por Ursi (2005), contemplando as seguintes categorias de análise: código de identificação, título da publicação, autor e formação do autor, fonte, ano de publicação, tipo de estudo, região em que foi realizada a pesquisa e a base de dados em que o artigo foi publicado. Após a seleção dos artigos, foram definidas as informações que seriam extraídas dos estudos.

Para viabilizar a apreensão das informações, utilizou-se banco de dados elaborado no *software Microsoft Office Excel 2010*, composto das seguintes variáveis: título do artigo, ano de publicação, delineamento do estudo e desfechos principais. Os dados obtidos foram agrupados em um quadro e em abordagens temáticas e interpretados conforme literatura específica. A coleta de dados foi efetuada entre maio a novembro de 2023, e foi elaborada, conforme o fluxograma apresentado a seguir (Figura 1), de acordo com as recomendações do PRISMA<sup>7</sup>.

A aferição da validade interna e qualidade das produções foi realizada por meio do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>9</sup>, da escala LONEY<sup>10</sup> e da escala PEDro<sup>11-13</sup>.

O sistema GRADE consiste em um manual para auxiliar pesquisadores na construção de investigações científicas com uma vertente que se denomina Saúde Baseada em Evidências. O GRADE é aplicado como mecanismo de avaliação da qualidade da constatação e da força da recomendação do estudo, baseado em critérios que possibilitam declinar ou elevar o nível de evidência. Salienta-se que o nível de evidência demonstra a confiança nos dados contidos em estudos, sendo classificado em quatro níveis: (1) alto; (2) moderado; (3) baixo; e (4) muito baixo<sup>9</sup>.

A escala LONEY é empregada para a avaliação da qualidade metodológica de estudos transversais, apresenta configuração em oito itens, a cada qual se atribui um ponto, quando considerado adequado, exibe pontuações que variam de 0 a 8 pontos<sup>10</sup>.

Por outro prisma, a escala PEDro é utilizada em estudos controlados aleatórios ou quase-aleatórios para análise de sua validade interna ou validade estatística – situação em que a produção científica apresenta dados estatísticos suficientes para que seus resultados sejam interpretados e analisados. Sua pontuação varia entre 0 e 10 pontos<sup>11-13</sup>. Interpreta-se que, quanto maior a pontuação atingida, em ambos os instrumentos, melhor é a representatividade de validade e qualidade dos estudos avaliados<sup>10-12</sup>.

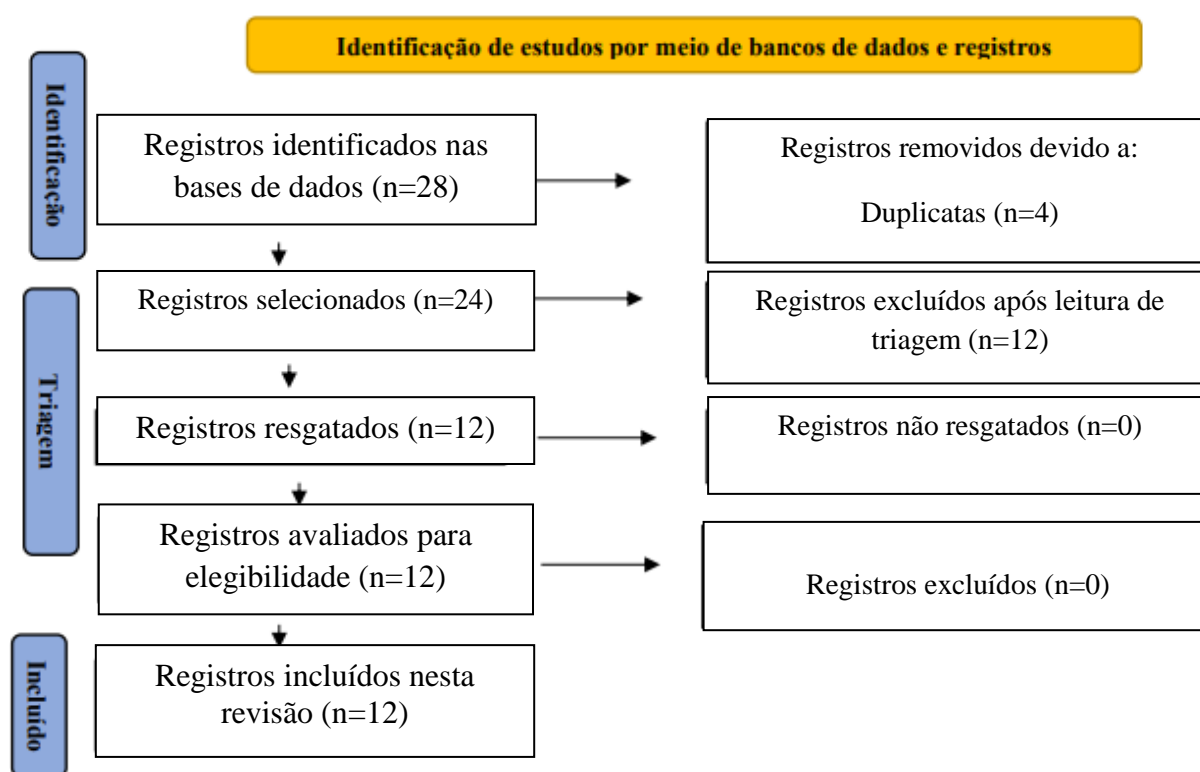
Para a confecção da metanálise, empregou-se modelo de efeito aleatório e teste de heterogeneidade. A respeito da análise de heterogeneidade, foram utilizados os testes Q de Cochran e o I<sup>2</sup>. Foram considerados aceitáveis valores de I<sup>2</sup> abaixo de 25%.

Para cálculo do peso ou contribuição de cada estudo, utilizaram-se modelos de efeitos aleatórios. Nesse caso, os pesos foram atribuídos com base tanto na variabilidade dentro dos estudos quanto na variabilidade entre os estudos.

Não foi utilizado o gráfico *Funnel Plot* para investigar a presença de viés de publicação ou viés seletivo nos estudos incluídos na metanálise pelo fato de apenas dois estudos terem sido selecionados.

O intervalo de confiança empregado foi de 95% e valor p significativo  $<0,05$ . Foram avaliadas na metanálise as escalas ADOS-2, VABS e CARS.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos, 2023.



## Resultados

Esta investigação foi constituída por doze (12) produções científicas. O Quadro 1 exibe a distribuição dos estudos selecionados, estratificados por: autores, ano de publicação, instrumentos, delineamento do estudo, amostra, principais desfechos e classificação da qualidade metodológica avaliada pelo sistema GRADE, pela escala PEDro e pela escala LONEY.

Por meio dos critérios de elegibilidade, foi identificado um total de 28 artigos, destes, 4 foram excluídos por duplicata nas bases de dados e 12 por serem estudos de revisão sistemática, sendo, então, selecionados 12 artigos para a amostra final. Os países de origem dos estudos incluídos nesta

revisão sistemática foram: Austrália, Brasil, Estados Unidos, Inglaterra e Israel. As produções selecionadas foram publicadas, exclusivamente, em periódicos internacionais, entre o período de 2018 a 2023.

Os estudos incluídos na revisão acompanharam um total de 3.074 pessoas com TEA, sendo que as ferramentas mais aplicadas para o diagnóstico dos pacientes nos estudos foram o DSM IV e V, CID 10 e apenas uma produção considerou TEA diagnosticado por um médico qualificado ou clínico de saúde comportamental. Nas formas de uso dos medicamentos houve prevalência da administração por via oral (83%). Outras formulações usadas foram por vaporização, inalação, óleo e spray, sendo unânime a definição de dose máxima segura o uso de 600mg de canabidiol (CBD) ao dia. Avaliou-se o impacto em diversos domínios cognitivos dentre os estudos, destacando-se a qualidade de vida, qualidade do sono, comportamento, comunicação e ansiedade. Para avaliar a associação com os desfechos registrados, as produções conduziram, predominantemente, as análises com o teste *t* pareado (41,7%), seguidas por análises de variância (ANOVA) (33,3%) e análises multivariadas por meio de regressão logística (25%).

No que tange à qualidade metodológica avaliada por meio do sistema GRADE, os estudos foram classificados, majoritariamente, como nível de evidência alto (58,3%). Em relação à medição da qualidade dos estudos observacionais, realizada a partir do emprego da escala LONEY, observou-se uma média de pontuação entre os estudos selecionados de 5,17 (IC95%: 3,49-6,85; DP: 1,60). Os ensaios clínicos selecionados apresentaram média de pontuação de 9 (IC95%: 8,06-9,94; DP: 0,89) pela escala de PEDro.

Após a avaliação dos artigos obtidos na revisão sistemática, apenas dois estudos randomizados apresentaram dados que compartilharam as mesmas escalas de avaliação dos pacientes e por isso apenas esses dois trabalhos foram escolhidos para a confecção da metanálise. Nota-se que o uso de cannabis não modificou os resultados identificados na escala avaliativa ADOS-2. Entretanto, os dados dos testes CARS e VABS mostraram significância estatística a favor do grupo experimento. Fig. 2-4

**Quadro 1.** Avaliação metodológica dos estudos que avaliaram as evidências do tratamento do TEA com a cannabis (n=12).

Artigos							Classificações		
Autores/ano	Local de estudo	Instrumentos	Delineamento	Amostra (n)	Teste estatístico	Principais desfechos	GRADE	PEDro	LONEY
Pretzsch, Voinescu et al. / 2019	Londres	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i> (ADOS) e Entrevista de Diagnóstico de Autismo Revisada (ADI-R).	Ensaio clínico randomizado	34 participantes.	ANOVA unidirecional e teste <i>t</i> .	- Especialmente no TEA, o CBD altera a amplitude fracionária de flutuações de baixa frequência regional (fALFF) ( $p = 0,048$ ) e a conectividade funcional ( $p = 0,026$ ; $p = 0,045$ ; $p = 0,017$ ; $p = 0,02$ ; $p = 0,027$ ; $p = 0,043$ ) em/entre regiões consistentemente implicadas no TEA. - Esses fatores podem desempenhar funções importantes na linguagem, no movimento, no processamento social e visual de palavras em pacientes com TEA.	1	10	-
Pretzsch, Freyberger et al. / 2019	Reino Unido	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i> (ADOS) e Entrevista de Diagnóstico de Autismo Revisada (ADI-R).	Estudo caso-controle randomizado	34 participantes.	ANOVAs e teste de Bonferroni.	- O CBD pode "mudar" os níveis de Glx ( $p = 0,033$ ) e GABA+ ( $p = 0,004$ ). Esses metabólitos contribuem para a regulação da neurotransmissão excitatória e inibitória tanto no cérebro típico quanto no autista. No entanto, o estudo também demonstrou que o cérebro atípico (autista) reage de forma diferente ao desafio do CBD de GABA+. - Os achados de que o sistema GABAérgico é distinto nos TEA, mas pode ser alterado, são relevantes tanto para a compreensão dos mecanismos causais quanto para a descoberta de alvos de tratamento nos TEA.	1	10	-
Adams et al. / 2019	Estados Unidos	Questionários estruturados.	Estudo observacional	156 participantes.	-	- Os principais benefícios registrados foram: efeitos calmantes, incluindo melhora da ansiedade, irritabilidade, agressão/agitação, hiperatividade e sono. Também houve melhorias nos sintomas do TEA. Houve poucos efeitos adversos para THC/CBD e CBD e leves para a maconha.	3	-	4

Teixeira et al. / 2019	Brasil	Questionários construídos pelos autores, configurados em escala tipo likert.	Estudo observacional	15 crianças e adolescentes, com idade entre 6 e 17 anos.	-	- Os resultados relatados são muito promissores e indicam que a EC enriquecida com CBD pode melhorar múltiplos sintomas de TEA, mesmo em pacientes não epiléticos, com aumento substancial na qualidade de vida tanto para pacientes com TEA quanto para cuidadores.	3	-	4
Barchel et al. / 2019	Israel	Questionário estruturado e avaliação clínica.	Ensaio clínico randomizado	53 crianças e adultos jovens de 3 a 25 anos.	Análises de frequência e percentual, desvio padrão, média, mediana e intervalo ou intervalo interquartil e teste binominal	- Uma comparação da melhora dos sintomas entre o tratamento com CBD e o tratamento convencional foi analisada por meio do teste binomial. Os relatórios dos pais sugerem que o CBD pode melhorar os sintomas relacionados ao TEA.	3	-	4
Aranet al./ 2021	Israel	Escala de classificação de autismo infantil - segunda edição (CARS2-ST), Questionário de Situações Domésticas - Transtorno do Espectro do Autismo (HSQ-ASD), Escala de Responsividade Social-II (SRS-2, versão hebraica).	Ensaio clínico randomizado	186 crianças e jovens com idade entre 5,5 e 21 anos.	Teste <i>t</i> , teste qui-quadrado de Pearson, análise de regressão logística multivariada e linear.	- Registraram-se evidências de que o uso de cannabis, administrado por 3 meses, é bem tolerado. - Por outro prisma, as evidências de eficácia dessas intervenções são mistas e insuficientes.	1	9	-
Schnapp et al. / 2022	Israel	<i>Children's Sleep-Habit Questionnaire</i> (CSHQ) e Escala de Responsividade Social.	Ensaio clínico randomizado	150 crianças e adolescentes de 5 a 21 anos.	Testes <i>t</i> pareados bicaudais ou ANOVA, teste qui-quadrado e análise de protocolo.	- Independentemente do tratamento (canabinoides ou placebo), a melhora no hábito de sono foi associada à melhora dos sintomas do núcleo autístico, conforme indicado pelos escores totais da Escala de Responsividade Social (período 1: $r = 0,266$ , $p = 0,008$ ; período 2: $r = 0,309$ , $p = 0,004$ ).	1	8	-



Hacohen et al. / 2022	Israel	Escala de Responsividade Social, <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i> , teste <i>Wechsler</i> e teste de Vineland.	Ensaio clínico randomizado	82 crianças e jovens com idade entre 5 e 25 anos.	Análises de regressão múltipla.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram registradas melhorias relevantes na gravidade dos sintomas do autismo (<math>p = 0,003</math>); nos componentes de afeto social e comportamento restrito/repetitivo (<math>p = 0,001</math>); e nos principais sintomas do TEA entre aqueles que completaram o tratamento (<math>p = 0,043</math>).</li> <li>- Ainda, observou-se melhoria na comunicação (<math>p = 0,008</math>); na vida diária (<math>p = 0,007</math>); e na socialização (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>- As análises não revelaram qualquer impacto significativo do tratamento em nenhum dos subtestes cognitivos (<math>p &gt; 0,05</math>).</li> </ul>	1	9	-
Erridge et al. / 2022	Reino Unido	Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7), EQ-5D (EQ-5D-5L) e Escala de Qualidade do Sono (SQS).	Estudo de série de casos	74 participantes.	Teste de <i>Shapiro-Wilk</i> , teste <i>t</i> pareado, teste de postos sinalizados de Wilcoxon e procedimento de Benjamini-Hochberg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constataram-se melhorias significativas na qualidade de vida geral relacionada à saúde e ao sono (<math>p &lt; 0,010</math>).</li> <li>- Verificaram-se reduções expressivas na gravidade da ansiedade (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>	3	-	5
Silva-Júnior et al. / 2022	Brasil	<i>ASD symptoms and the Autism Treatment Evaluation Checklist</i> .	Ensaio clínico randomizado	60 crianças de 5 a 11 anos.	Análise de variância mista de dois fatores (ANOVA two way).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram encontradas melhorias relevantes na interação social (<math>p = 0,002</math>); na ansiedade (<math>p = 0,016</math>); na agitação psicomotora (<math>p = 0,003</math>); e no número de refeições diárias (<math>p = 0,04</math>).</li> <li>- Houve melhorias na concentração em crianças com autismo leve (<math>p = 0,01</math>).</li> </ul>	1	8	-

Cairns et al. / 2023	Austrália	Questionário estruturado.	Estudo de séries de casos	297.904 participantes com indicações psiquiátricas (2.206 de indivíduos com TEA).	Regressão não linear e análise de correspondência.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior proporção dessa terapia foi registrada em homens (65,1%) do que em mulheres (34,5%).</li> <li>- A faixa etária de 25 a 39 anos (46,2%) foi predominante em relação às indicações da terapia.</li> <li>- Houve clara associação entre faixa etária e indicação (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>- Faltam orientações clínicas baseadas em evidências sobre o uso de cannabis medicinal em psiquiatria e os benefícios para os prescritores.</li> </ul>	1	-	8
Rose et al. / 2023	Estados Unidos	Sistema de Avaliação do Comportamento adaptativo (ABAS-3); Sistema de Avaliação do Comportamento para Crianças (BASC-3); e Escala de Responsividade Social (SRS-2).	Estudo observacional	24 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 12 anos.	Teste <i>t</i> e algoritmo <i>Count Patient Diff Up Downs</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve relatos de melhora na regulação emocional (86,7%); na regulação comportamental (86,7%); nos comportamentos negativos/agressivos (76,9%); na atenção (92,6%) e nos comportamentos restritos/repetitivos (73,3%).</li> <li>- Dados demonstram o potencial da farmacometabolômica para identificar biomarcadores metabólicos que respondem ao tratamento com CM (<math>p &lt; 0,05</math>), os quais podem ser usados para construir perfis metabólicos para personalização futura do tratamento de CM em crianças com TEA.</li> </ul>	2	-	6

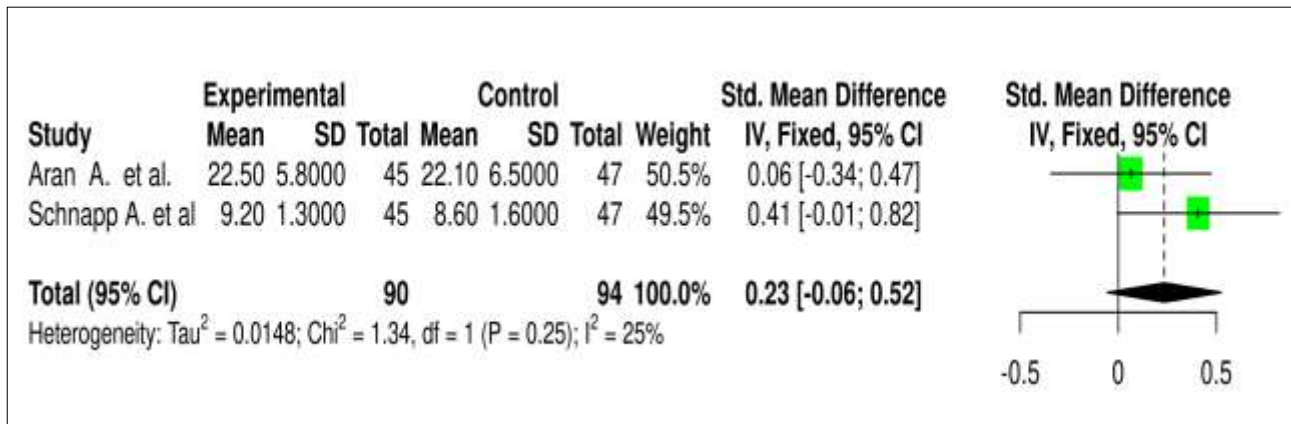
CBD: Componente não intoxicante canabidiol.

CM: Cannabis medicinal.

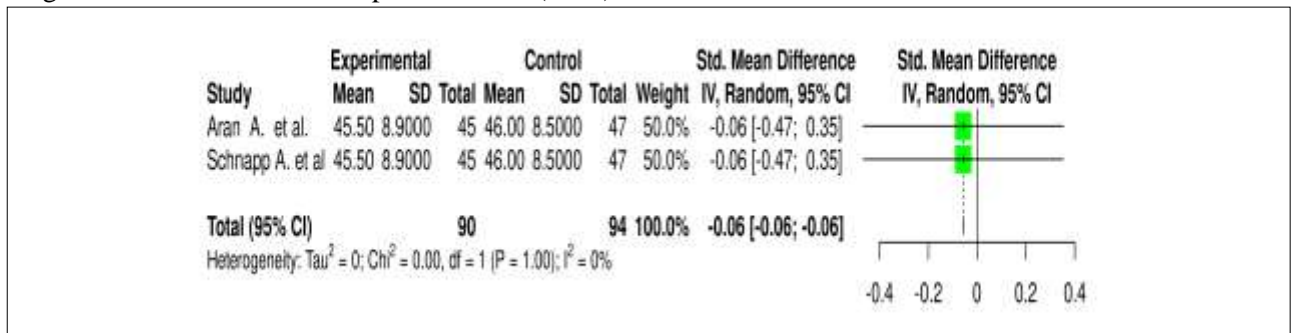
EC: Cannabis sativa.

TEA: transtorno do espectro autista.

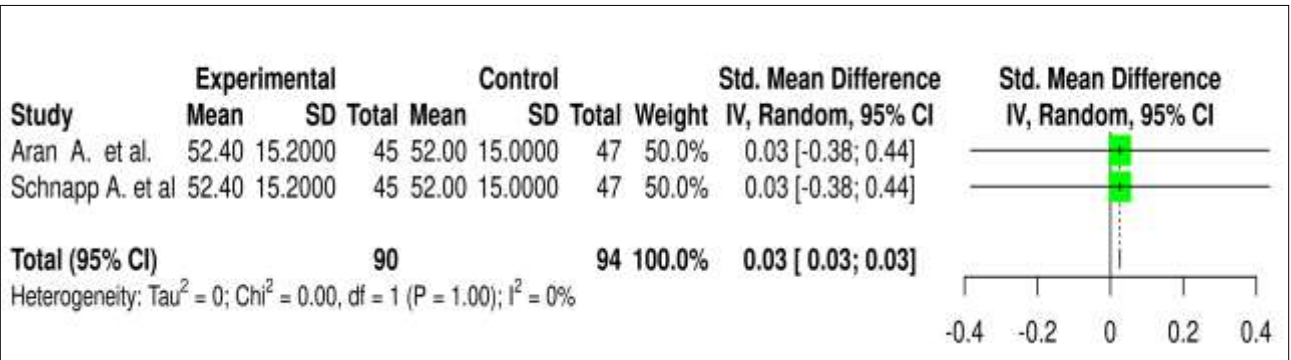
**Figura 2.** Diagrama Forest Plot 1. A metanálise com modelo de efeito aleatório sobre o efeito do uso do cannabis no teste ADOS-2. Nota-se que, apesar de apresentar uma heterogeneidade aceitável de  $I^2=25$ , revelou que o grupo experimento não apresentou significância estatística nos resultados.



**Figura 3.** A metanálise com modelo de efeito aleatório sobre o efeito do uso do cannabis no teste CARS, apresentou uma heterogeneidade baixa  $I^2=0$  com significância estatística nos resultados a favor do grupo experimento. Nesta escala nota-se que quanto maior a pontuação obtida, maior é a probabilidade de um diagnóstico de transtorno do espectro autista (TEA).



**Figura 4.** A metanálise com modelo de efeito aleatório sobre o efeito do uso de cannabis no teste VABS apresentou uma heterogeneidade baixa  $I^2=0$  com significância estatística nos resultados a favor do grupo experimento. Nessa escala de comportamento adaptativo, uma pontuação maior indica melhor grau de adaptação do paciente nas áreas de comunicação, habilidades sociais, vida diária e habilidades motoras. Pontuações mais altas indicam um nível mais elevado de habilidades adaptativas em comparação com pessoas da mesma faixa etária.



## Discussão

Esta revisão fornece informações sobre o uso de cannabíoides como proposta terapêutica para o transtorno do espectro autista, realçando-se os principais desfechos e benefícios registrados nos estudos aqui incluídos.

Destaca-se um estudo de série de casos, desenvolvido na Austrália, que verificou maior proporção da terapia com canabidiol (CBD) em homens (65,1%) quando comparada em mulheres (34,5%). Além disso, os autores observaram que a faixa etária de 25 a 39 anos (46,2%) foi predominante em relação às indicações psiquiátricas da terapia - entre elas o TEA. Ainda, foi registrada clara associação entre faixa etária e indicação do tratamento ( $p < 0,001$ )<sup>14</sup>.

Ensaio clínico randomizado realizado em Israel - ao acompanhar 82 crianças e jovens com idade entre 5 e 25 anos em tratamento com extrato medicinal de planta inteira de cannabis infundido em óleo de triglicerídeos de cadeia média (MCT) com uma proporção CBD:THC de 20:1, registrou melhorias relevantes na gravidade dos sintomas do autismo ( $p = 0,003$ ); nos componentes de afeto social e comportamento restrito/repetitivo ( $p = 0,001$ ); e nos principais sintomas do TEA entre aqueles que completaram o tratamento ( $p = 0,043$ )<sup>15</sup>.

Para mais, os autores observaram melhoria na comunicação ( $p = 0,008$ ); na vida diária ( $p = 0,007$ ); e na socialização ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, as análises não revelaram qualquer impacto significativo da propedêutica em nenhum dos subtestes cognitivos ( $p > 0,05$ )<sup>15</sup>. O tratamento com cannabis parece ter um efeito positivo - relatado pelos pais/familiares dos pacientes autistas - de forma mais consistente nos sintomas sociais e, particularmente, em casos com características patognômicas psicossociais inicialmente mais graves<sup>15-17</sup>.

Semelhantemente, outro inquérito observacional conduzido com crianças e adolescentes nos Estados Unidos (EUA) constatou relatos de melhorias em domínios psicossociais, tais como: regulação emocional (em 86,7% do grupo); regulação comportamental (86,7%); comportamentos negativos/agressivos (76,9%); atenção (92,6%); e comportamentos restritos/repetitivos (73,3%)<sup>18</sup>.

Ainda nessa direção, outro ensaio clínico randomizado desenvolvido com público infantil com diagnóstico de TEA encontrou - após terapia com extrato de cannabis em 12 semanas - melhorias significativas na interação social ( $p = 0,002$ ), na ansiedade ( $p = 0,016$ ), na agitação psicomotora ( $p = 0,003$ ) e no número de refeições diárias ( $p = 0,04$ ). Além disso, percebeu-se evolução na concentração em crianças com autismo leve ( $p = 0,01$ )<sup>19</sup>. Resultados congruentes foram registrados em estudo nos EUA<sup>20</sup>. Acerca da segurança farmacodinâmica, apenas três crianças - as quais representam 9,7% do grupo de tratamento - manifestaram efeitos adversos, especificamente tonturas, insônia, cólicas e aumento de peso<sup>19</sup>.

Em relação às repercussões de cannabis na qualidade de vida, outra pesquisa desenvolvida no Reino Unido revelou que a substância proporciona melhorias significativas no bem-estar geral relacionado à saúde e ao sono ( $p < 0,010$ )<sup>22</sup>, o que é consistentemente registrado em estudo produzido em Israel<sup>23</sup>. Os autores destacam ainda as reduções expressivas na gravidade da ansiedade que a terapia gerou ( $p < 0,001$ )<sup>22</sup>.

Do ponto de vista bioquímico e de neurotransmissão, inquérito realizado em Londres apontou que CBD pode melhorar os níveis de glutamato + glutamina (Glx) ( $p = 0,033$ ) e GABA+ ( $p = 0,004$ ). Essas moléculas contribuem para a regulação da neurotransmissão excitatória e inibitória tanto no cérebro típico quanto no autista. Elas desempenham, respectivamente, papel importante na aprendizagem; e possuem função relaxante e atuam na redução da ansiedade, estresse e medo<sup>24</sup>.

Dois estudos que participaram da presente metanálise avaliaram as respostas terapêuticas baseadas no teste CARS (*Clinical Assessment of the Relationship Between Self and Others*) em que a pontuação obtida pode variar de 15 a 60 pontos. Nesse teste, quanto maior a pontuação obtida pelo paciente maior é a probabilidade de um diagnóstico de TEA. Observou-se significância estatística nos resultados a favor do grupo experimento<sup>21,23</sup>.

Esta metanálise também avaliou os resultados de dois estudos que aplicaram a escala VABS (*Vineland Adaptive Behavior Scales*). Esse teste avalia o desempenho, as pontuações mais altas estão associadas a um nível mais elevado de habilidades adaptativas quando se compara às pessoas de mesma faixa etária. Na metanálise foi identificada significância estatística a favor do grupo experimento<sup>21,23</sup>.

Por outro prisma, é importante ressaltar que, em investigação realizada na Ásia, com 186 crianças e jovens - de 5,5 a 21 anos - diagnosticadas com TEA, constatou-se que o uso de fitocanabinoides - administrado por 3 meses - é bem tolerado, embora evidências da eficácia dessa terapia foram insuficientes ou, no mínimo, mistas<sup>21</sup>. De modo congruente, outra produção conduzida na Oceania também não observou perspectivas significativas de benefícios ou eficácia da substância<sup>14</sup>. Os pesquisadores afirmam que faltam orientações clínicas baseadas em evidências sobre o uso de cannabis medicinal em psiquiatria e os benefícios para os prescritores, sendo necessário, dessa forma, a condução de uma linha relevante de estudos sobre a eficácia da terapia em distúrbios neurocomportamentais<sup>14,21</sup>.

Adicionalmente, cabe ressaltar que, especialmente no TEA, o CBD altera a amplitude fracionária de flutuações de baixa frequência regional (fALFF) ( $p = 0,048$ ) e a conectividade funcional ( $p = 0,026$ ;  $p = 0,045$ ;  $p = 0,017$ ;  $p = 0,02$ ;  $p = 0,027$ ;  $p = 0,043$ ) em/entre regiões neurais consistentemente implicadas no TEA. Esses fatores podem exercer funções importantes na linguagem, no movimento, no processamento social e visual de palavras em pacientes com TEA<sup>25</sup>.

Dentre as limitações deste estudo, pode-se observar que esta metanálise envolveu apenas dois estudos, com um número relativamente pequeno de participantes. Outro ponto a ser considerado são as diferenças entre as concentrações e posologias utilizadas para o tratamento do grupo controle, bem como características epidemiológicas dos participantes que poderiam proporcionar respostas terapêuticas distintas.

## Conclusão

A cannabis e os canabinoides podem ter efeitos promissores no tratamento dos sintomas relacionados ao TEA, com impacto na qualidade de vida do indivíduo autista. Vislumbrando a redução dos sintomas do distúrbio neurocomportamental, são capazes de serem utilizados, de forma segura, como alternativa terapêutica. No entanto, ensaios clínicos randomizados, cegos e controlados por placebo, sobretudo multicêntricos, são necessários, ainda, para esclarecer os resultados sobre os efeitos da cannabis e de seus canabinoides em pessoas com TEA, assim como os possíveis efeitos colaterais de seu uso. A realização de outra metanálise envolvendo um número maior de estudos será de grande valor científico.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final deste artigo e se declaram responsáveis por todos os aspectos do manuscrito, tais como integridade, originalidade e precisão.

## Referências

1. Gonçalves AM, Monteiro P. Autism Spectrum Disorder and auditory sensory alterations: a systematic review on the integrity of cognitive and neuronal functions related to auditory processing. *J Neural Transm.* 2023; 130:325–408. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02595-9>
2. Ahmadvand M, Eghbalian F, Nasrolahi S, Jenabi E. The Association between Threatened Abortion and the Risk of Autism Spectrum Disorders among Children: A Meta-Analysis. *Bio Med Research International.* 2023;(2023):6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2023/5249585>
3. Rezayi S, Tehrani-Doost M, Shahmoradi L. Features and effects of computer-based games on cognitive impairments in children with autism spectrum disorder: an evidence-based systematic literature review. *BMC Psychiatry.* 2023 23:2. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04501-1>

4. Shun-Chin Liang , Cheuk-Kwan Sun , Hsin-Yi Fan , Weilun Chung , Ruu-Fen Tzang , Kuo-Chuan Hung, *et al.* Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2022;47(4):E299-E310. Available from: <https://doi.org/10.1503/jpn.210191>
5. Sousa AMA, Sanches IM, Almeida DMPF. A influência dos fatores ambientais na incidência do autismo. *Rev. Interd. Ciên. Saúde.* 2017;4(2):81-8. Available from: <https://revistas.ufpi.br/index.php/rics/article/view/5971/3916>
6. Xiao N, Shinwari K, Kiselev S, Huang X, Li B, Qi J. Efeitos de atividades e terapias assistidas por cavalos para indivíduos com transtorno do espectro autista: revisão sistemática e meta-análise. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20:2630. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032630>
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:71. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
8. Butler A, Salão H, Copnell B. Guide to Writing a Qualitative Systematic Review Protocol to Enhance Evidence-Based Practice in Nursing and Health Care. *World views Evid Based Nurs.* 2016;13(3):241–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/wvn.12134>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf).
10. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health care literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can.* 1998;19(4):170-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10029513/>
11. Shiwa SR, Costa LOP, Moser ADL, Aguiar IC, Oliveira LVF. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioter mov.* 2011;24(3):523-33. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-51502011000300017>
12. Sherrington C, Moseley AM, Herbert RD, Elkins MR, Maher CG. Ten years of evidence to guide physiotherapy interventions: Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Br J Sports Med.* 2010;44(12):836-7. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjsm.2009.066357>
13. Moseley AM, Sherrington C, Elkins MR, Herbert RD, Maher CG. Indexing of randomized controlled trials of physiotherapy interventions: a comparison of AMED, CENTRAL, CINAHL, EMBASE, Hookedon Evidence, PEDro, PsycINFO and PubMed. *Physiotherapy.* 2009;95(3):151-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2009.01.006>
14. Cairns EA, Benson MJ, Bedoya-Pérez MA, Macphail SL, Mohan A, Cohen R, *et al.* Medicinal cannabis for psychiatry-related conditions: an overview of current Australian prescribing. *Front Pharmacol.* 2023;14:1142680. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1142680>
15. Hacoheh 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. *Translational Psychiatry.* 2022;12:375. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>

16. 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.* 2019;9:15-21. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>
17. Teixeira PF, Caixeta FV, Silva LCR, Brasil-Neto JP, Lopes RM. Effects of CBD-enriched Cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol.* 2019;10:11-45. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145>
18. Rose MS, Cox S, Goldstein B, Abrams D, Taylor M, Kurek I. Cannabis-Responsive Biomarkers: A Pharmacometabolomics-Based Application to Evaluate the Impact of Medical Cannabis Treatment on Children with Autism Spectrum Disorder. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023;8(1):126-37. Available from: <https://doi.org/10.1089/can.2021.0129>
19. Silva-Junior EA, Medeiros WMB, Santos JPM, Souza JMM, Costa FB, 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.* 2022; 26:44. Available from: <http://dx.doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>
20. Adams JB, Coleman DM, Coope DL, Bock K. Rating of the safety and effectiveness of marijuana, THC/CBD, and CBD for autism spectrum disorders: results of two national surveys. *Autism Open Access.* 2019;9:1-5. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:237362008>.
21. Aran A, Eylon M, Harel M, Polianski L, Nemirovski A, Tepper S, *et al.* Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2019;10:1-11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0256-6>
22. Erridge S, Gaffney JK, Holvey C, Coomber R, Barros DAR, Bhoskar U, *et al.* Clinical outcome analysis of patients with autism spectrum disorder: analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:1-12. Available from: <https://doi.org/10.1177/20451253221116240>
23. Schnapp A, Harel M, Rand DC, 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.* 2022;10:1685. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071685>
24. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, *et al.* Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44:1398-405. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0333-8>
25. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, *et al.* The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol.* 2019;33:1141-8. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881119858306>