

O USO DE CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF CANNABIS SATIVA IN THE TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM (ASD): A LITERATURE REVIEW TÍTULO DO TRABALHO EM INGLÊS

EL USO DE CANNABIS SATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA): UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Larissa Bronze Moraes Damasceno¹
Vanessa Kelly Fonseca Bastos Amaral²
Sheyla Silvana Gouveia Alcantara³
Indara Monteiro Nunes⁴
Avelina de Nazaré Ferreira Moreira⁵
Gleicy Kelly China Quemel⁶

RESUMO: Nos últimos anos, a Cannabis sativa tem ganhado notoriedade no cenário terapêutico global, com um número crescente de países reconhecendo e regulamentando seu uso medicinal. Esse crescimento se deve, em parte, à publicação de estudos demonstrando os benefícios da planta em diversas condições, incluindo transtornos do neurodesenvolvimento como o transtorno do espectro autista (TEA). Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos neurobiológicos dos canabinoides no TEA, descrever a eficácia e a segurança dos componentes químicos da Cannabis sativa no tratamento e explorar as formas adequadas de administração para pacientes com TEA. A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados BVS, PubMed e SciELO, selecionando estudos publicados entre 2019 e 2023, disponíveis em português e inglês, sendo revisões clínicas, epidemiológicas e sistemáticas e integrativas. Foram excluídos os artigos que não atendiam aos objetivos do estudo, não estavam disponíveis na íntegra e eram duplicados. Por meio da coleta de dados, foi possível identificar 18 artigos relevantes para a análise do uso de cannabis no tratamento de sintomas de TEA. A pesquisa revelou que os canabinoides, especialmente o CBD, têm potencial para aliviar sintomas como ansiedade e comportamentos repetitivos. No entanto, a segurança a longo prazo e a dose ideal ainda são pontos de debate, com evidências mistas sobre eficácia em vários subgrupos de TEA. O uso de Cannabis sativa no tratamento de TEA mostra-se promissor, mas estudos clínicos mais robustos são necessários para estabelecer diretrizes claras sobre seu uso terapêutico, segurança e administração.

4501

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Transtorno do Espectro Autista. Canabinoides. Tratamento.

¹Discente do Curso de farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9495-8468>

²Discente do Curso de farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7314-2788>

³Discente do Curso de farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2987-257X>

⁴Discente do Curso de farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0997-6205>

⁵Discente do Curso de farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0093-3161>

⁶Docente do Curso de farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>.

ABSTRACT: In recent years, *Cannabis sativa* has gained notoriety on the global therapeutic scene, with an increasing number of countries recognizing and regulating its medicinal use. This growth is due, in part, to the publication of studies demonstrating the benefits of the plant in various conditions, including neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder (ASD). Therefore, this study aimed to evaluate the neurobiological effects of cannabinoids in ASD, describe the efficacy and safety of the chemical components of *Cannabis sativa* in the treatment, and explore appropriate forms of administration for patients with ASD. The methodology used was an integrative review of the literature, carried out in the VHL, PubMed and SciELO databases, selecting studies published between 2019 and 2023, available in Portuguese and English, being clinical, epidemiological, systematic and integrative reviews. Articles that did not meet the study objectives, were not available in full and were duplicates were excluded. Through data collection, it was possible to identify 18 articles relevant to the analysis of the use of cannabis in the treatment of ASD symptoms. Research has revealed that cannabinoids, especially CBD, have the potential to alleviate symptoms such as anxiety and repetitive behaviors. However, long-term safety and optimal dose are still points of debate, with mixed evidence on efficacy in various ASD subgroups. The use of *Cannabis sativa* in the treatment of ASD shows promise, but more robust clinical studies are needed to establish clear guidelines on its therapeutic use, safety and administration.

Keywords: *Cannabis sativa*. Autism spectrum disorder. Cannabinoids. Treatment.

RESUMEN: En los últimos años, el *Cannabis sativa* ha ganado notoriedad en el panorama terapéutico mundial, con un número cada vez mayor de países reconociendo y regulando su uso medicinal. Este crecimiento se debe, en parte, a la publicación de estudios que demuestran los beneficios de la planta en diversas afecciones, incluidos trastornos del neurodesarrollo como el trastorno del espectro autista (TEA). Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos neurobiológicos de los cannabinoides en el TEA, describir la eficacia y seguridad de los componentes químicos del *Cannabis sativa* en el tratamiento y explorar formas de administración apropiadas para pacientes con TEA. La metodología utilizada fue una revisión integradora de la literatura, realizada en las bases de datos BVS, PubMed y SciELO, seleccionando estudios publicados entre 2019 y 2023, disponibles en portugués e inglés, siendo revisiones clínicas, epidemiológicas, sistemáticas e integradoras. Se excluyeron los artículos que no cumplieron con los objetivos del estudio, no estaban disponibles en su totalidad y estaban duplicados. A través de la recopilación de datos, fue posible identificar 18 artículos relevantes para el análisis del uso de cannabis en el tratamiento de los síntomas del TEA. Las investigaciones han revelado que los cannabinoides, especialmente el CBD, tienen el potencial de aliviar síntomas como la ansiedad y las conductas repetitivas. Sin embargo, la seguridad a largo plazo y la dosis óptima siguen siendo puntos de debate, con evidencia mixta sobre la eficacia en varios subgrupos de TEA. El uso de *Cannabis sativa* en el tratamiento del TEA es prometedor, pero se necesitan estudios clínicos más sólidos para establecer pautas claras sobre su uso terapéutico, seguridad y administración.

Palabras clave: *Cannabis sativa*. Trastorno del Espectro Autista. Cannabinoides. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é um gênero que abriga plantas com uma rica tapeçaria de aplicações históricas, que vai desde o uso em contextos recreativos até o seu valor medicinal, que tem sido cada vez mais reconhecido e investigado nos últimos anos (MCPARTLAND; SMALL, 2020). Quimicamente, o que torna a *Cannabis sativa* tão peculiar e de interesse farmacológico são os fitocannabinoides, como o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que interagem com o sistema endocanabinoide do corpo humano, um complexo sistema de

sinalização envolvido em diversas funções fisiológicas (ŚMIAROWSKA; BIAŁECKA; MACHOY-MOKRZYŃSKA, 2022).

Nos últimos anos, a *Cannabis sativa* tem ganhado notoriedade no cenário terapêutico mundial, com um crescente número de países reconhecendo e regulamentando o seu uso medicinal. Este crescimento deve-se, em parte, à publicação de estudos que demonstram os benefícios da planta em uma variedade de condições, incluindo transtornos do neurodesenvolvimento como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) (TUREK, 2023).

O TEA é uma condição que afeta a comunicação e o comportamento, com um espectro que varia desde desafios sociais e de comunicação até comportamentos repetitivos e interesses restritos (APA, 2013). A complexidade dessa condição e a variabilidade de seus sintomas tornam o tratamento um desafio constante para médicos e pesquisadores (MARIANO; ROCHA, 2017).

Dada a importância de encontrar novas abordagens terapêuticas para o TEA, o uso dessa planta tem sido explorado como uma opção potencial. As propriedades farmacológicas do CBD, em particular, oferecem uma perspectiva intrigante devido aos seus efeitos sobre o sistema nervoso central, o que pode ocasionar uma melhora em certos sintomas do TEA, como problemas de comportamento, ansiedade e perturbações do sono (BARCHEL *et al.*, 2019).

4503

A crescente discussão sobre a *Cannabis sativa* no contexto terapêutico coincide com uma mudança de paradigma global em relação à planta, em que seu potencial medicinal está sendo cada vez mais reconhecido, apesar de seu histórico controverso de legalidade (ARAN *et al.*, 2019). O interesse pelo uso medicinal dessa espécie tem conduzido a uma expansão nas pesquisas, com estudos focados em entender melhor suas propriedades químicas e seus efeitos terapêuticos (SPANAGEL; BILBAO, 2021).

No que se refere ao TEA, o uso de *Cannabis sativa* ainda é um campo emergente que requer uma abordagem cautelosa. Dada a complexidade do transtorno e a necessidade de tratamentos individualizados, este estudo de revisão da literatura se torna um instrumento fundamental para compilar e avaliar as evidências existentes. De acordo com Figueiredo Filho *et al* (2014), uma revisão abrangente e sistemática pode ajudar a esclarecer as nuances de determinado assunto, tal qual o uso de *Cannabis sativa* em diferentes subgrupos dentro do espectro autista, podendo identificar lacunas no conhecimento que precisam ser preenchidas com pesquisas futuras.

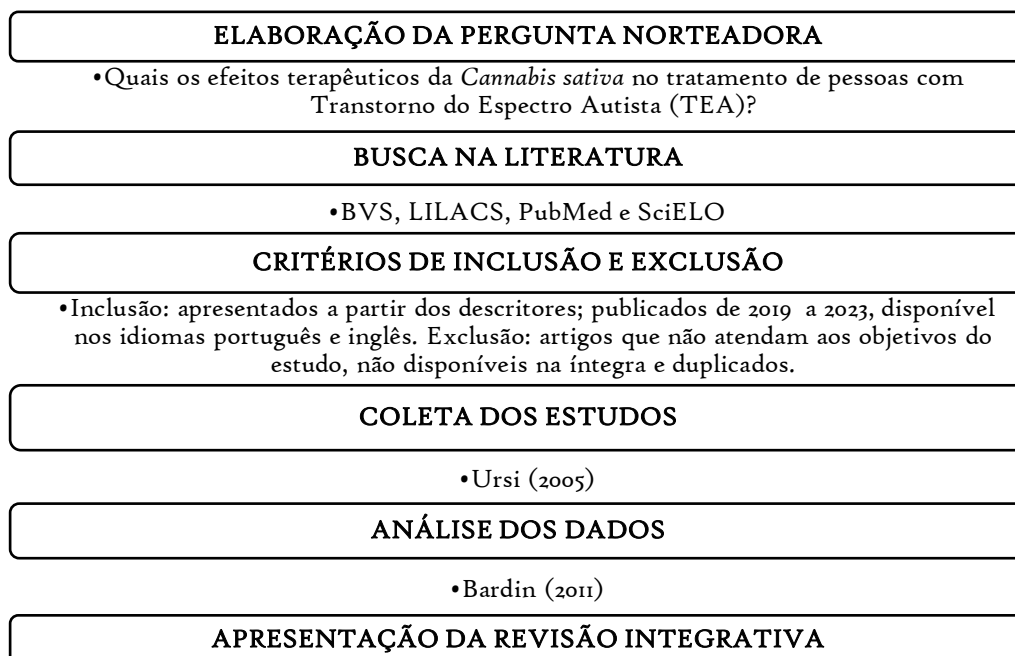
Portanto, este estudo teve como objetivo realizar uma de Revisão Integrativa da Literatura (RIL) sobre os efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* no tratamento de pessoas com

Transtorno do Espectro Autista (TEA), descrever os mecanismos de ação neurobiológicos da cannabis/canabinoides no TEA, apresentar a ação, eficácia e segurança dos componentes químicos da Cannabis sativa no tratamento para sintomas associados ao TEA e investigar as formas de administração e regimes de tratamento com Cannabis sativa para indivíduos com TEA. Sendo assim, este estudo se mostra relevante pois seus resultados podem orientar pesquisas futuras e a práticas clínicas, estabelecendo diretrizes para o uso seguro e eficaz da Cannabis sativa como uma intervenção terapêutica para os sintomas do TEA.

MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura (RIL) que, de acordo Souza, Silva e Carvalho (2010) é um método que oferece acesso rápido aos resultados relevantes de evidências que fundamentam as condutas ou a tomada de decisão, proporcionando um saber crítico. Para a realização desta revisão, serão seguidos seis passos: 1- elaboração da pergunta norteadora; 2- Busca na literatura; 3- Coleta de dados; 4- Análise dos estudos; 5- Organização dos resultados; 6- Apresentação da RIL (Botelho *et al.*, 2011). A Figura 1 apresenta, de forma sucinta, os passos que serão seguidos neste estudo.

Figura 1: Descrição das seis fases realizadas para a realização da RIL



Fonte: Autoras, 2024

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); literatura latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Publications of Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed) e *Scientific Electronic Library*

Online (SciELO). No campo da busca de dados, serão utilizados os seguintes descritores selecionados a partir da pesquisa no DeCS: “Transtorno do Espectro Autista” e “Cannabis sativa”.

Para constituir a amostra, foram selecionados os trabalhos que atenderem aos seguintes critérios de inclusão: documentos apresentados a partir dos descritores; publicados de 2019 a 2023, disponíveis nos idiomas português e inglês, sendo clínicos, epidemiológicos e revisões sistemáticas e integrativas. Os critérios de exclusão foram: artigos que não atendam aos objetivos do estudo, não disponíveis na íntegra e duplicados.

A coleta de dados foi realizada por meio de Ursi (2005), haja vista que a autora propõe alguns itens para a coleta de dados em artigos, por meio deles é possível realizar a retirada de informações de forma mais precisa e eficaz.

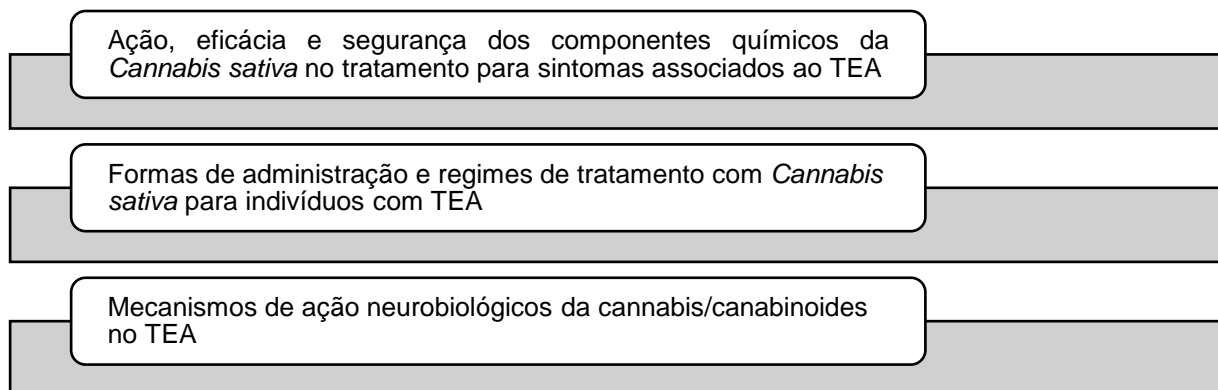
Para a análise do material, foi utilizado o método de Bardin (2011), operacionalmente, essa é uma técnica de análise das comunicações que utiliza procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens. Desse modo, os estudos analisados foram segregados em eixos temáticos visando responder aos objetivos propostos neste estudo. A autora determina, ainda, três diferentes fases de organização da análise, sendo elas:

Nesta etapa foi realizada a coleta dos estudos utilizando os descritores selecionados e respeitando as condições referentes aos critérios de inclusão e exclusão.

4505

Dentro desta fase, foi realizada a codificação e categorização do material. A codificação consistiu na leitura dos resumos dos artigos pré-analisados e seleção daqueles que responderem aos objetivos deste estudo. A categorização consistiu na organização dos estudos selecionados dentro de três eixos temáticos, a saber (Figura 2):

Figura 2: Organização dos eixos temáticos



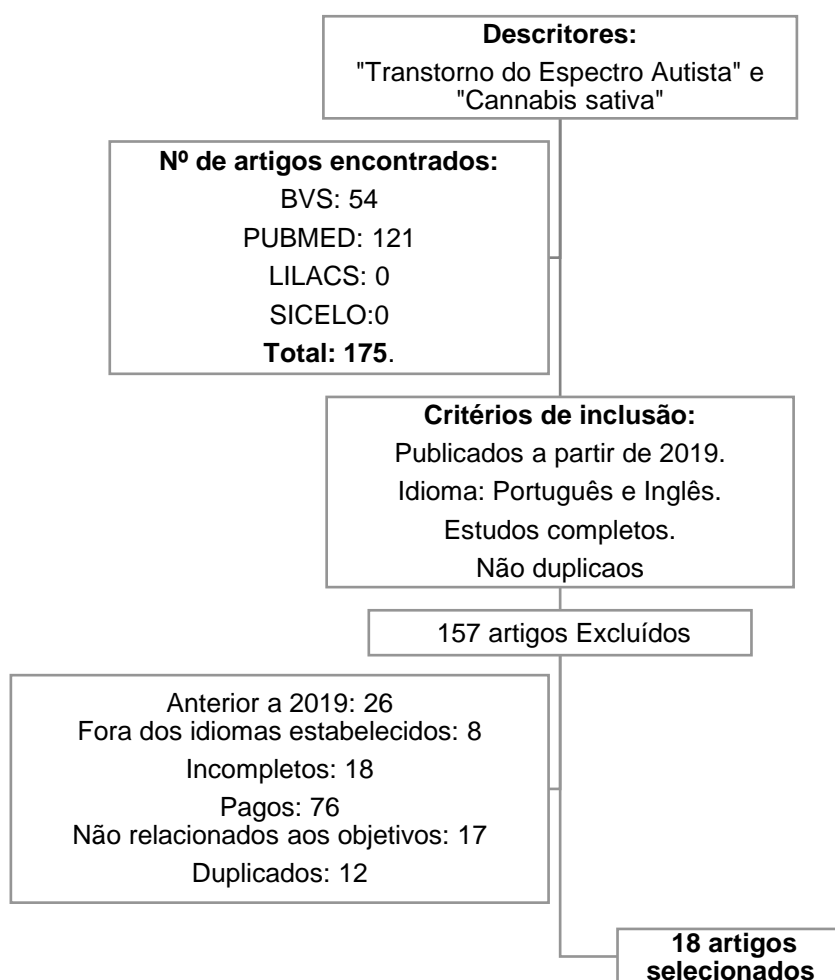
Fonte: Autoras, 2024

A interpretação dos resultados obtidos consistiu na apresentação dos estudos selecionados e na explanação dos eixos temáticos.

RESULTADOS

Por meio da coleta de dados, utilizando os descritores "Transtorno do Espectro Autista" e "Cannabis sativa", foi possível identificar um total de 18 artigos relevantes para a análise do uso da cannabis no tratamento dos sintomas do TEA (Figura 3)

Figura 3: Fluxograma de coleta dos dados



Fonte: Autoras, 2024

Os 18 estudos selecionados estão apresentados no Quadro 1, em ordem cronológica, de acordo com título, autor/ano de publicação; objetivo e conclusão do estudo.

Quadro 1: Organização e apresentação dos estudos selecionados

	Título	Autor/ano	Objetivo	Conclusão
1	Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders	AGARWAL; BURKE; MADDUX, 2019	Identificar o estado atual das evidências sobre o uso de cannabis para a população com TEA	Estudos revelaram descobertas mistas e inconclusivas sobre os efeitos da cannabis para todas as condições, exceto epilepsia
2	The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)	PRETZSCH et al., 2019a	Apresentar o uso do canabidiol (CBD), como um tratamento potencial em transtornos do neurodesenvolvimento, como o transtorno do espectro autista (TEA).	Os resultados sugerem que, especialmente no TEA, o CBD altera o fALFF regional e o FC em/entre regiões consistentemente implicadas no TEA. Estudos futuros devem examinar se isso afeta os comportamentos complexos que essas regiões modulam.
3	Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy.	BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019	Caracterizar a epidemiologia de pacientes com TEA recebendo tratamento com cannabis medicinal e descrever sua segurança e eficácia.	A cannabis em pacientes com TEA parece ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA.
4	Effects of cannabidiol (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy	PRETZSCH et al., 2019b	Determinar se, dentro do TEA, a responsividade do cérebro ao desafio do CBDV está relacionada ao fenótipo biológico basal	O estudo conclui que, conforme medido pelo MRS, o CBDV modula o sistema glutamato-GABA no BG, mas não nas regiões frontais. Além disso, há variação individual na resposta dependendo da bioquímica basal. Estudos futuros devem examinar o efeito do CBDV no comportamento e se a resposta a uma dose aguda de CBDV pode prever uma potencial resposta ao tratamento clínico no TEA
5	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.	PRETZSCH et al., 2019b	Descrever os efeitos do CBD no cérebro	Em todas as regiões, o CBD aumentou o GABA+ nos controles, mas diminuiu o GABA+ no TEA; a diferença do grupo na mudança no GABA + no DMPFC foi significativa. Assim, o CBD modula os sistemas glutamato-GABA, mas os

	Título	Autor/ano	Objetivo	Conclusão
				sistemas pré-frontais-GABA respondem de forma diferente no TEA. Nossos resultados não falam sobre a eficácia do CBD. Estudos futuros devem examinar os efeitos da administração crônica no cérebro e no comportamento, e se as alterações cerebrais agudas preveem uma resposta de longo prazo.
6	A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report.	PONTON et al., 2020	o novo uso de um extrato à base de canabidiol que incidentalmente melhorou os déficits sociais centrais e o funcionamento geral em um paciente com transtorno do espectro autista, em uma dose menor do que a relatada anteriormente em transtorno do espectro autista.	Este relato de caso fornece evidências de que uma dose menor do que a relatada anteriormente de um fitocanabinoide na forma de um extrato à base de canabidiol pode ser capaz de auxiliar nos sintomas comportamentais relacionados ao transtorno do espectro autista, habilidades básicas de comunicação social e ansiedade comórbida, dificuldades de sono e controle de peso. Mais pesquisas são necessárias para elucidar o papel clínico e os mecanismos biológicos subjacentes de ação do extrato à base de canabidiol em pacientes com transtorno do espectro autista
7	Autism spectrum disorder and medical cannabis: review and clinical experience.	MOSTAFAVI; GAITANIS, 2020	Apresentar o uso de cannabis e canabidiol (CBD) no tratamento de sintomas principais, sintomas não principais e comorbidades associadas ao TEA	Esta revisão demonstrou que dados pré-clínicos e clínicos sugerem um potencial de benefício terapêutico entre algumas pessoas com TEA e que, no geral, é bem tolerado. Mais pesquisas são necessárias para identificar melhor os pacientes que podem se beneficiar do tratamento sem efeitos adversos.
8	Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum	SILVA JUNIOR et al., 2021	Descrever os efeitos da Cannabis no tratamento d	A cannabis e os canabinoides podem ter efeitos promissores no

	Título	Autor/ano	Objetivo	Conclusão
	disorder: a systematic review.		esintomas relacionados ao TEA	tratamento de sintomas relacionados ao TEA, e podem ser usados como uma alternativa terapêutica no alívio desses sintomas.
9	Behavioral aspects and neurobiological properties underlying medical cannabis treatment in Shank3 mouse model of autism spectrum disorder.	POLEG et al., 2021	Apresentar os efeitos do CBD no tratamento de sintomas relacionados ao TEA	O estudo mostra que esse tratamento alivia a ansiedade e diminui o comportamento repetitivo de limpeza em mais de 70% em camundongos mutantes tratados em comparação com camundongos mutantes não tratados
10	Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial	ARAN et al., 2021	Demonstrar a eficácia dos endocanabinóide para o transtorno do espectro autista (TEA)	Este estudo intervencionista fornece evidências de que BOL-DP-O-01-W e BOL-DP-O-01, administrados por 3 meses, são bem tolerados. As evidências de eficácia dessas intervenções são mistas e insuficientes. Mais testes de canabinóides em ASD são recomendados.
11	Modulation of striatal functional connectivity differences in adults with and without autism spectrum disorder in a single-dose randomized trial of cannabidivarin.	PRETZSCH et al., 2021	Comparar os efeitos da canabidivarina (CBDV) no cérebro com TEA e no cérebro neurotípico	O estudo mostra que o FC estriado atípico com regiões comumente associadas a sintomas de TEA. Fornecemos ainda prova preliminar de conceito de que, no cérebro com transtorno do espectro autista adulto, a administração aguda de CBDV pode modular circuitos estriados atípicos em direção à função neurotípica. Estudos futuros são necessários para determinar se a modulação de FC estriado está associada a uma mudança nos sintomas de TEA.
12	Medicinal cannabis in children and adolescents with autism spectrum disorder: A scoping review	FLETCHER et al., 2022	O objetivo desta revisão de escopo foi identificar e mapear sintomas, resultados e eventos	Os primeiros relatos sobre cannabis medicinal no tratamento de sintomas de TEA pediátrico são apresentados como

	Título	Autor/ano	Objetivo	Conclusão
			adversos relacionados ao tratamento com cannabis medicinal para comportamentos relacionados ao TEA	positivos; a evidência, no entanto, é limitada a muito poucos estudos retrospectivos de coorte e observacionais. Evidências de segurança e eficácia de ensaios clínicos prospectivos são necessárias.
13	Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study	HACOHEN et al., 2022	Examinar a eficácia de 6 meses de tratamento com cannabis rica em CBD em crianças e adolescentes com TEA	O tratamento com cannabis rica em CBD pode produzir melhorias, particularmente nas habilidades de comunicação social, que foram visíveis mesmo ao usar avaliações clínicas padronizadas.
14	The role of cannabinoids in neurodevelopmental disorders of children and adolescents.	FREITAS et al., 2022	Revisar os estudos clínicos e pré-clínicos atualmente disponíveis sobre o uso de canabinoides em transtornos do neurodesenvolvimento pediátrico e chamar a atenção para o potencial papel terapêutico do canabidiol neste campo.	. Evidências clínicas sugerem que o tratamento precoce com canabidiol pode ser uma terapia promissora para transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo deficiência intelectual, transtornos do espectro autista, tiques e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.
15	Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy	BABAYEVA et al., 2022	Examinar os benefícios potenciais da cannabis medicinal e compostos relacionados no tratamento do TEA e distúrbios concomitantes.	Embora os estudos clínicos tenham mostrado resultados promissores do tratamento com cannabis no TEA e distúrbios associados, há dados limitados que apoiam o efeito claro da cannabis/cannabino em diferentes fenótipos de TEA.
16	Safety and efficacy of medical cannabis in autism spectrum disorder compared with commonly used medications	HOLDMAN et al., 2022	Avaliar a segurança e a eficácia de medicamentos comumente usados no transtorno do espectro autista (TEA) e compará-los com o que pesquisas atuais mostraram sobre o uso de cannabis medicinal nessa população	A cannabis medicinal rica em CBD parece ser uma opção eficaz, tolerável e relativamente segura para muitos sintomas associados ao TEA, no entanto, a segurança a longo prazo é desconhecida neste momento

	Título	Autor/ano	Objetivo	Conclusão
17	Cannabis-responsive biomarkers: A pharmacometabolomics-based application to evaluate the impact of medical cannabis treatment on children with autism spectrum disorder	SIANI-ROSE et al., 2023	Demonstrar o potencial dos biomarcadores metabólicos para (1) determinar objetivamente o impacto nos metabólitos do tratamento com MC e (2) sugerir as vias metabólicas de crianças com TEA, que respondem ao tratamento com MC	Os biomarcadores responsivos à Cannabis mudam em direção à média de TD após o tratamento com MC e podem potencialmente quantificar o benefício no nível metabólico. Essas mudanças parecem ser semelhantes à tendência descrita em pesquisas de comportamento.
18	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	SILVA JÚNIOR et al., 2023	Avaliar a eficácia e a segurança de um extrato de cannabis rico em canabidiol (CBD) em crianças com TEA.	Foi descoberto que o extrato de cannabis rico em CBD melhora um dos critérios diagnósticos para TEA (interação social), bem como características que frequentemente coexistem com o TEA, e tem poucos efeitos adversos graves.

A busca pelos artigos foi realizada em quatro principais bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde) e PubMed (*Publications of Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Dos 18 artigos selecionados para análise, 15 (83,3%) foram encontrados na BVS, 16,6% (n= 3) na PubMed e nenhum estudo foi encontrado nos bancos da SciELO e da Lilacs

Os artigos selecionados foram publicados em uma variedade de periódicos científicos especializados. A revista "Translational Psychiatry" se destacou apresentando 16,6% (n= 3) dos estudos selecionados, seguida pelas revistas "Cannabis and Cannabinoid Research"; "Trends in psychiatry and psychotherapy" e "Molecular Autism" se destacaram abrigando 2 estudos cada uma. Outras revistas que publicaram os trabalhos incluem "Revista de Neurologia"; "Frontiers in Bioscience-Elite"; "Child: Care, Health and Development"; "Journal of Medical Case Reports"; "Seminars in pediatric neurology"; BMC Psychiatry; J Psychopharmacol; Sci Rep e Neuropsychopharmacology cada uma com 1 artigo.

Em relação ao ano de publicação dos artigos 5 (27,7%) foram publicados no ano de 2019, 3 (16,6%) em 2020; 4 (22,2%) em 2021; 5 (27,7%) em 2022 e 1 (5,5%) de 2023. Esse resultado indica

que o uso de cannabis e seus compostos no tratamento de transtornos do espectro autista vem sendo investigado há alguns anos, indicando uma tendência de aumento nas publicações, o que reflete a importância e a relevância do tema, bem como a necessidade de uma melhor compreensão dos potenciais benefícios e riscos dessa abordagem terapêutica.

Sobre a abordagem metodológica estudos selecionados apresentaram diferentes abordagens metodológicas. Dentre eles, 7 (38,8%) foram ensaios clínicos randomizados, 6 (33,3%) foram estudos observacionais, 3 (16,6%) foram revisões da literatura e 2 (11,1%) foram relatos de caso. Essa diversidade de métodos empregados indica a busca por diferentes níveis de evidência sobre o uso da cannabis e seus compostos no tratamento de transtornos do espectro autista.

DISCUSSÃO

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes ao TEA, ainda não existem tratamentos farmacológicos eficazes para os principais sintomas da condição (PRETZSCH et al., 2019b; AGARWAL et al., 2019).

Nesse contexto, a cannabis e seus compostos derivados, como o canabidiol (CBD) e a canabidivarina (CBDV), têm despertado crescente interesse como possíveis alternativas terapêuticas para o TEA (FREITAS et al., 2022; BABAYEVA et al., 2022). Diversos estudos, tanto pré-clínicos quanto clínicos, têm investigado os potenciais mecanismos de ação neurobiológicos desses compostos no tratamento dos sintomas do TEA (POLEG et al., 2021; PRETZSCH et al., 2019c).

Um dos principais achados desses estudos é que o sistema endocanabinoide desempenha um papel central no controle das emoções e dos comportamentos sociais, e que disfunções nesse sistema contribuem para os déficits comportamentais observados no TEA (BABAYEVA et al., 2022; HOLDMAN et al., 2022). Nesse sentido, a modulação desse sistema pelos canabinoides pode representar um alvo terapêutico promissor (FREITAS et al., 2022; SILVA JUNIOR et al., 2021).

Estudos pré-clínicos em modelos animais de TEA têm demonstrado que o tratamento com óleo de cannabis medicinal enriquecido com CBD pode aliviar a ansiedade e diminuir o comportamento repetitivo, com envolvimento da sinalização do receptor CB₁ (CB₁R) e mitigação das concentrações de glutamato no líquido cefalorraquidiano (POLEG et al., 2021). Além disso, o sequenciamento de RNA de amostras do cérebro cerebelar revelou mudanças na expressão de genes relacionados à neurotransmissão após o tratamento (POLEG et al., 2021).

Por outro lado, outros estudos sugerem que a relevância do enriquecimento de CBD da cannabis medicinal para o tratamento dos principais sintomas do TEA pode ser questionada, e que a presença do componente THC pode ser mais importante para aliviar déficits em comportamentos repetitivos e sociais (POLEG et al., 2021; ARAN et al., 2021). Nesse sentido, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo comparou os efeitos de um extrato de cannabis de planta inteira contendo CBD e THC em uma proporção de 20:1 com um extrato purificado de CBD e THC na mesma proporção em indivíduos com TEA (ARAN et al., 2021). Os resultados mostraram que o extrato de planta inteira foi mais eficaz na melhora do comportamento disruptivo e da pontuação total da Escala de Responsividade Social, sugerindo que a presença de THC pode ser importante para os efeitos terapêuticos observados.

Além dos efeitos sobre os sintomas comportamentais, estudos também têm investigado os mecanismos neurobiológicos subjacentes à ação dos canabinoides no TEA. Um estudo utilizando espectroscopia de ressonância magnética (MRS) demonstrou que o CBDV, um composto derivado da cannabis, modula os sistemas excitatório (glutamato) e inibitório (GABA) do cérebro em indivíduos com e sem TEA (PRETZSCH et al., 2019b). Especificamente, o CBDV aumentou os níveis de glutamato nos gânglios da base, mas diminuiu no córtex pré-frontal dorsomedial (DMPFC) em ambos os grupos. No entanto, o efeito do CBDV sobre os níveis de GABA+ (GABA + macromoléculas) foi diferente entre os grupos, com aumento nos controles, mas diminuição no grupo com TEA, especialmente no DMPFC (PRETZSCH et al., 2019b).

4513

Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo utilizando MRS, que avaliou os efeitos de uma dose única de CBD em indivíduos com e sem TEA (Pretzsch et al., 2019c). Nesse estudo, o CBD aumentou os níveis de glutamato nos gânglios da base em ambos os grupos, mas diminuiu no córtex pré-frontal. Além disso, o CBD aumentou os níveis de GABA+ nos controles, mas diminuiu no grupo com TEA, especialmente no DMPFC (PRETZSCH et al., 2019c).

Esses achados sugerem que os canabinoides, como o CBD e o CBDV, podem modular os sistemas excitatório e inibitório do cérebro de maneira diferente em indivíduos com e sem TEA, com implicações potenciais para os sintomas da condição. Especificamente, as alterações observadas nos níveis de glutamato e GABA em regiões cerebrais associadas ao TEA, como os gânglios da base e o DMPFC, podem estar relacionadas aos efeitos terapêuticos dos canabinoides observados em estudos clínicos (PRETZSCH et al., 2019b; PRETZSCH et al., 2019c).

Além disso, um estudo de caso relatou os efeitos positivos inesperados de uma dose muito baixa de um extrato à base de CBD em um paciente pediátrico com TEA, incluindo melhora nos sintomas comportamentais, déficits sociais essenciais, ansiedade e controle do sono e do peso (PONTON et al., 2020). Esse achado sugere que os canabinoides podem atuar em múltiplos sistemas neurobiológicos, como os sistemas endocanabinoide, glutamatérgico e GABAérgico, para promover efeitos terapêuticos em diversos domínios sintomáticos do TEA.

É importante ressaltar que, apesar dos resultados promissores, a maioria dos estudos até o momento são de pequena escala, com limitações metodológicas, e mais pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos neurobiológicos precisos pelos quais os canabinoides exercem seus efeitos no TEA (FLETCHER et al., 2022; AGARWAL et al., 2019). Além disso, a segurança e a tolerabilidade a longo prazo do uso de canabinoides nessa população também precisam ser melhor investigadas (HOLDMAN et al., 2022; BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019).

Não obstante, o corpo crescente de evidências sugere que a modulação do sistema endocanabinoide e de outros sistemas neurobiológicos, como o glutamatérgico e o GABAérgico, pode representar um mecanismo pelo qual os canabinoides podem exercer efeitos terapêuticos em indivíduos com TEA (FREITAS et al., 2022; BABAYEVA et al., 2022). Esses achados abrem perspectivas promissoras para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em canabinoides para o tratamento dos sintomas do TEA.

Com relação a ação, eficácia e segurança dos componentes químicos da *Cannabis sativa* no tratamento para sintomas associados ao TEA, os estudos selecionados exploram a ação, eficácia e segurança dos componentes da *Cannabis sativa* no tratamento dos sintomas associados ao TEA, apresentando resultados promissores que, entretanto, ainda requerem validação adicional.

O estudo de Siani-Rose et al. (2023) destaca o uso de biomarcadores metabólicos para avaliar o impacto do tratamento com cannabis medicinal em crianças com TEA. Os pesquisadores identificaram sessenta e cinco biomarcadores potenciais responsivos à cannabis, que demonstraram uma alteração em direção aos níveis fisiológicos observados em crianças com desenvolvimento típico. Este achado sugere que o tratamento com cannabis pode promover ajustes metabólicos significativos, potencialmente correlacionados com melhorias nos sintomas comportamentais do TEA. No entanto, a necessidade de ensaios clínicos maiores é evidente para confirmar essas descobertas preliminares.

Complementando essa abordagem, Hacoheh et al. (2022) conduziram um estudo aberto que examinou a eficácia da cannabis rica em CBD no tratamento de crianças e adolescentes com TEA. Resultados significativos foram observados, especialmente nas habilidades de comunicação social, conforme quantificado por avaliações padronizadas. Embora as melhorias nas habilidades de comunicação social tenham sido notáveis, as mudanças em comportamentos repetitivos e restritos foram observadas principalmente através de relatos dos pais, destacando a importância de avaliações clínicas rigorosas para validar esses achados.

A revisão de Freitas et al. (2022) reforça o potencial terapêutico do canabidiol em transtornos do neurodesenvolvimento. O canabidiol é apontado como um modulador do sistema endocanabinoide, com propriedades ansiolíticas, antipsicóticas e neuroprotetoras. Estudos clínicos sugerem que o tratamento precoce com canabidiol pode ser uma abordagem promissora para melhorar sintomas comuns em crianças e adolescentes com TEA, embora a necessidade de mais pesquisas seja enfatizada.

O potencial terapêutico da cannabis é também abordado por Babayeva et al. (2022), que discutem o papel do sistema endocanabinoide no controle das emoções e comportamentos sociais. Eles sugerem que a cannabis pode ser uma intervenção eficaz para o autismo. A disfunção deste sistema é associada a déficits comportamentais no autismo, tornando a modulação endocanabinoide uma área promissora para o desenvolvimento de novas terapias.

4515

Avançando nesta linha de investigação, Fletcher et al. (2022) realizaram uma revisão de escopo sobre o uso de cannabis medicinal em crianças e adolescentes com TEA. Relataram uma melhora substancial nos comportamentos e sintomas com o uso de cannabis, embora eventos adversos como inquietação e psicose tenham sido observados em alguns participantes. A segurança a longo prazo e a eficácia ainda precisam ser validadas por meio de ensaios clínicos prospectivos.

Paralelamente, as pesquisas de Holdman et al. (2022) compararam a segurança e eficácia da cannabis medicinal com medicamentos comumente usados no tratamento do TEA. A cannabis rica em CBD demonstrou ser uma opção eficaz e relativamente segura para muitos sintomas associados ao TEA. Contudo, a heterogeneidade dos sintomas do TEA e a falta de ensaios controlados por placebo são desafios que precisam ser superados para uma aceitação mais ampla dessa terapia.

Em consonância com essas descobertas, Silva Junior et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática dos efeitos clínicos do uso de cannabis e canabinoides no TEA. Os resultados indicam que a cannabis pode ajudar a aliviar sintomas como hiperatividade, ansiedade e problemas de sono. No entanto, a evidência atual é limitada, e mais estudos clínicos são necessários para estabelecer conclusões mais robustas.

Poleg et al. (2021) investigaram os efeitos comportamentais e bioquímicos da cannabis enriquecida com CBD em um modelo de camundongo de TEA. O estudo revelou que o tratamento aliviou a ansiedade e diminuiu comportamentos repetitivos, sugerindo um potencial para a cannabis em tratar sintomas do TEA. A importância do THC, além do CBD, foi enfatizada para aliviar déficits comportamentais, um aspecto que merece mais investigação.

A necessidade de mais pesquisas é uma constante nos estudos sobre cannabis e TEA, como mostrado por Aran et al. (2021), que conduziram um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia de duas soluções de canabinoides em indivíduos com TEA. Embora a intervenção tenha sido bem tolerada, as evidências de eficácia foram mistas, ressaltando a necessidade de mais estudos para confirmar esses achados.

Um relato de caso de um paciente pediátrico com TEA e epilepsia que usava extratos de canabidiol como terapia complementar destacou resultados positivos inesperados em sintomas comportamentais e déficits sociais, sublinhando a necessidade de mais pesquisas para entender os mecanismos subjacentes e o papel clínico do canabidiol (PONTON et al., 2020).

Apesar de evidências promissoras sobre o uso de cannabis e canabidiol no tratamento dos sintomas principais e comorbidades associadas ao TEA, a identificação dos pacientes que podem se beneficiar sem efeitos adversos permanece um desafio (MOSTAFAVI ; GAITANIS, 2020)

As diferenças de conectividade funcional estriatal em adultos com e sem TEA após administração de canabidivarina (CBDV) foram exploradas por Pretzsch et al. (2021), sugerindo que a CBDV pode modular circuitos cerebrais em direção à função neurotípica, sugerindo que o CBD pode ter um impacto diferencial em sistemas cerebrais, com implicações para o desenvolvimento de tratamentos personalizados (Pretzsch et al., 2019)

Além disso, os estudos analisados sobre o uso de *cannabis* para TEA destacam a necessidade de mais pesquisas para compreender os riscos e benefícios dessa abordagem terapêutica (AGARWAL et al., 2019; BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019; SILVA JUNIOR et al., 2024).

Sobre a forma de administração e regimes de tratamento com *Cannabis sativa* para indivíduos com TEA, a aplicação da farmacometabolômica para avaliar o impacto do tratamento com cannabis medicinal em crianças com TEA, realizada por Siani-Rose et al. (2023), revelou que os biomarcadores metabólicos, após tratamento com cannabis, exibiram mudanças que se aproximam dos níveis fisiológicos de crianças com desenvolvimento típico. Este estudo utilizou um regime de tratamento variado, incluindo dosagens de MC dominante em THC e CBD, destacando a importância da personalização no tratamento para obter benefícios metabólicos e comportamentais.

Além disso, a eficácia do tratamento com cannabis rica em CBD em crianças e adolescentes com TEA mostrou melhorias significativas nas habilidades de comunicação social. Esse regime de tratamento focou em dosagens personalizadas, enfatizando a necessidade de uma abordagem adaptativa ao lidar com diferentes manifestações do TEA e as respostas individuais à cannabis (Hacohen et al., 2022).

Nesse contexto, a revisão de Freitas et al. (2022) destaca o potencial terapêutico dos canabinoides nos transtornos do neurodesenvolvimento, atuando como modulador do sistema endocanabinoide, resultando em efeitos ansiolíticos e neuroprotetores. De acordo com os autores, forma de administração mais comum envolve extratos ricos em CBD, que têm demonstrado ser uma alternativa viável e segura para crianças e adolescentes com TEA

4517

Sendo assim, a importância do sistema endocanabinoide no controle de emoções e comportamentos sociais em indivíduos com autismo é reforçada, e a administração de cannabis, visando a modulação deste sistema, tem se mostrado promissora, especialmente em casos em que tratamentos tradicionais falharam (BABAYEVA et al., 2022)

Ademais, uma revisão de escopo, realizada por Fletcher et al. (2022), mapeou os resultados e eventos adversos do tratamento com cannabis em crianças com TEA, com base em estudos que utilizaram diferentes formas de administração, como óleos e extratos, revelou benefícios significativos comportamentais, embora eventos adversos, como psicose, fossem relatados em alguns casos. Isso ressalta a necessidade de um monitoramento cuidadoso ao determinar regimes de tratamento.

Por conseguinte, ao comparar a segurança e eficácia da cannabis medicinal com medicamentos tradicionais para o TEA, a cannabis rica em CBD demonstrou ser eficaz e relativamente segura, com a forma de administração influenciando diretamente os resultados e a boa variabilidade nas respostas individuais destacam a importância de um regime de tratamento adaptado às necessidades específicas de cada paciente (HOLDMAN et al., 2022).

Na mesma linha, uma revisão sistemática compilou estudos que investigaram os efeitos clínicos do uso de cannabis e canabinoides no TEA. Os regimes de tratamento variaram amplamente em termos de dosagem e forma de administração, evidenciando a necessidade de padronização para melhor avaliar os efeitos terapêuticos e adversos (SILVA JUNIOR et al., 2021). Além disso, o tratamento oral de longo prazo com óleo de cannabis enriquecido com CBD mostrou-se eficaz em reduzir comportamentos repetitivos (POLEG et al. 2021).

Neste contexto, um ensaio clínico, realizado por Aran et al. (2021), avaliou duas soluções canabinoides orais em indivíduos com TEA e os resultados indicaram que a forma de administração, seja através de extratos de planta inteira ou canabinoides purificados, impacta significativamente a eficácia e a tolerabilidade, ressaltando a importância de testar múltiplas abordagens. Corroborando, Ponton et al. (2020) relataram um caso em que um extrato à base de canabidiol foi utilizado como terapia complementar em um paciente pediátrico com TEA e epilepsia e a administração em doses muito baixas resultou em melhorias inesperadas, sugerindo que a forma de administração pode ser otimizada para maximizar os benefícios enquanto minimiza os riscos.

No entanto, a experiência clínica com cannabis e CBD em pacientes com TEA destaca a importância de ajustar os regimes de tratamento baseado na resposta individual e a forma de administração, juntamente com a dosagem, é central para alcançar resultados terapêuticos positivos (MOSTAFAVI; GAITANIS, 2020).

4518

Além disso, a modulação da conectividade funcional no cérebro de adultos com TEA após administração de canabidivarina (CBDV) destacou como a administração de doses agudas pode influenciar circuitos cerebrais, sugerindo potencial para ajustar regimes de tratamento com base em respostas neurológicas (PRETZSCH et al., 2021).

Além disso, um ensaio clínico, realizado por Silva Junior et al. (2024), confirmou a eficácia de um extrato de cannabis rico em CBD, administrado oralmente, em melhorar a interação social em crianças com TEA. Por fim, as alterações na atividade cerebral após administração de CBD sugerem que a forma e a dose de administração podem modular a resposta do sistema glutamato-GABA, influenciando a eficácia do tratamento (PRETZSCH et al., 2019).

CONCLUSÃO

Este estudo sobre os efeitos terapêuticos da Cannabis sativa no tratamento de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) realça a complexidade e o potencial

desta abordagem. A eficácia e segurança dos componentes químicos da Cannabis sativa, como o canabidiol (CBD) e a canabidivarina (CBDV) indicam melhorias em sintomas comportamentais e sociais.

Ademais, a questão da forma de administração e dos regimes de tratamento, há diferentes formas de administração, como óleos e extratos, têm sido utilizadas, e a resposta ao tratamento pode variar significativamente entre os indivíduos. Isso sublinha a importância de um monitoramento cuidadoso e de um regime de tratamento adaptado às necessidades específicas de cada paciente.

Por outro lado, os mecanismos de ação neurobiológicos dos canabinoides no TEA sugerem que a modulação do sistema endocanabinoide, assim como dos sistemas glutamatérgico e GABAérgico, pode estar na base dos efeitos terapêuticos observados.

Portanto, apesar do uso de cannabis e seus compostos no tratamento do TEA apresentar potencial, ainda há muitos desafios a serem superados. A heterogeneidade dos sintomas do TEA, a variabilidade das respostas individuais e a falta de ensaios clínicos controlados são obstáculos importantes que precisam ser abordados para que essa abordagem terapêutica possa ser amplamente aceita e aplicada de forma segura e eficaz. Em suma, a pesquisa contínua e cuidadosa é essencial para avançar nosso entendimento e aplicação dos canabinoides no tratamento do TEA, proporcionando esperança para intervenções mais eficazes no futuro.

4519

REFERÊNCIAS

AGARWAL, R.; BURKE, S.L.; MADDUX, M. Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. **BMC Psychiatry**; v 19, n 1, p:328, 2019.

ARAN, A.; CASSUTO, H.; LUBOTZKY, A.; WATTAD, N.; HAZAN, E. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2019.

ARAN, Adi et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular autism**, v. 12, p. 1-11, 2021.

BABAYEVA, Mariana et al. Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. **Frontiers in Bioscience-Elite**, v. 14, n. 1, p. 1, 2022.

BARCHEL, D.; STOLAR, O.; DE-HAAN, T.; ZIV-BARAN, T.; SABAN, N.; FUCHS, D. O.; BERKOVITCH, M. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1521, 2019.

BARDIN, L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70, 2011. 2011.

BAR-LEV SCHLEIDER, L.; MECHOULAM, R.; SABAN, N.; MEIRI, G.; NOVACK, V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. **Sci Rep**; v 9, n 1, 2019

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão E Sociedade**; v 5, n 11, p: 121-136, 2011

FIGUEIREDO FILHO, D. B.; PARANHOS, R.; SILVA JÚNIOR, J. A.; ROCHA, E. C.; ALVES, D. P. O que é, para que serve e como se faz uma meta-análise? **Teoria & Pesquisa: Revista de Ciência Política**, v. 23, n. 2, 2014.

FLETCHER, Sarah et al. Medicinal cannabis in children and adolescents with autism spectrum disorder: A scoping review. **Child: Care, Health and Development**, v. 48, n. 1, p. 33-44, 2022.

FREITAS, Francisca Dias et al. The role of cannabinoids in neurodevelopmental disorders of children and adolescents. **Revista de Neurologia**, v. 75, n. 7, p. 189, 2022.

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

HOLDMAN, Richard et al. Safety and efficacy of medical cannabis in autism spectrum disorder compared with commonly used medications. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 7, n. 4, p. 451-463, 2022.

MARIANO, A. M.; ROCHA, M. S. Revisão da literatura: apresentação de uma abordagem integradora. In: **AEDEM International Conference**. p. 427-442. 2017.

MCPARTLAND, J. M.; SMALL, E. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. **PhytoKeys**, v. 144, p. 81, 2020.

MOSTAFAVI, Mojdeh; GAITANIS, John. Autism spectrum disorder and medical cannabis: review and clinical experience. In: **Seminars in pediatric neurology**. WB Saunders, 2020. p. 100833.

POLEG, Shani et al. Behavioral aspects and neurobiological properties underlying medical cannabis treatment in Shank3 mouse model of autism spectrum disorder. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 524, 2021.

PONTON, Juliana Andrea et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 14, n. 1, p. 162, 2020.

PRETZSCH CM, FREYBERG J, VOINESCU B, LYTHGOE D, HORDER J, MENDEZ MA, WICHERS R, AJRAM L, IVIN G, HEASMAN M, EDDEN RAE, WILLIAMS S, MURPHY DGM, DALY E, MCALONAN GM. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacology**; v 44, n 8, p:1398-1405, 2019 c

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.. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. **Translational psychiatry**, v 9, n 1, 2019b.

PRETZSCH, C. M.; VOINESCU, B.; MENDEZ, M. A.; WICHERS, R.; AJRAM, L.; IVIN, G.; HEASMAN, M.; WILLIAMS, S.; MURPHY, D. G.; DALY, E.; MCALONAN, G. M. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). **J Psychopharmacol**; v 33, n 9, p:1141-1148, 2019

PRETZSCH, Charlotte M. et al. Modulation of striatal functional connectivity differences in adults with and without autism spectrum disorder in a single-dose randomized trial of cannabidivarin. **Molecular autism**, v. 12, p. 1-14, 2021.

SIANI-ROSE, Michael et al. Cannabis-responsive biomarkers: A pharmacometabolomics-based application to evaluate the impact of medical cannabis treatment on children with autism spectrum disorder. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 8, n. 1, p. 126-137, 2023.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro da et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, v. 44, p. e20200149, 2021.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro da et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 46, p. e20210396, 2024.

ŚMIAROWSKA, M.; BIAŁECKA, M.; MACHOY-MOKRZYŃSKA, A. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 56, n. 1, p. 4-13, 2022.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. v. 8, n. 1 (Pt 1) , 2010, p. 102-06.

SPANAGEL, R.; BILBAO, A. Approved cannabinoids for medical purposes—comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. **Neuropharmacology**, v. 196, p. 108680, 2021.

TUREK, I. Psychotropics: A scientific, regulatory, and public view on the medicinal uses of cannabinoids and psilocybin. **Medical Writing**, v. 32, p. 30-38, 2023.

URSI, Elizabeth Silva; GAVÃO, Cristina Maria. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, p. 124-131, 2006.