

Uso de canabidiol em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista: uma revisão de escopo

Use of cannabidiol in children and adolescents with autism spectrum disorder: a scoping review

Uso de cannabidiol en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista: una revisión de alcance

João Victor Bomtempo de Castro¹ 

Marcelo Trindade Júnior¹ 

Valeriana de Castro Guimarães¹ 

Deborah Branco Ferreira Perilo¹ 

Neuma Chaveiro¹ 

Resumo

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta a comunicação social e provoca comportamentos repetitivos. O tratamento envolve abordagens terapêuticas e medicamentosas, sendo o canabidiol (CBD) uma alternativa promissora para reduzir sintomas disruptivos e melhorar a interação social. **Objetivo:** Analisar os efeitos do canabidiol no

¹ Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Contribuição dos autores:

JVBC: concepção e delineamento do estudo; metodologia; análise e interpretação dos dados; redação do rascunho original; revisão e edição do manuscrito; criação de tabelas e figuras.

MTJ: concepção e delineamento do estudo; metodologia; redação do rascunho original; revisão e edição do manuscrito; criação de tabelas e figuras.

VCG: investigação; busca e seleção de estudos; análise e interpretação dos dados; redação do rascunho original; revisão e edição do manuscrito; criação de tabelas e figuras.

DBF: busca e seleção de estudos; redação do rascunho original; revisão e edição do manuscrito; criação de tabelas e figuras.

NC: redação do rascunho original; revisão e edição do manuscrito; criação de tabelas e figuras.

Email para correspondência: jvbomtempo@gmail.com

Recebido: 26/06/2025

Aprovado: 29/09/2025

tratamento de sintomas comportamentais em crianças e adolescentes com TEA, considerando sua eficácia, segurança e interações medicamentosas. **Métodos:** Esta revisão analisou quatro estudos com 350 participantes, sugerindo redução de sintomas comportamentais. Além disso, houve relatos de melhora na comunicação e efeitos adversos leves. **Resultados:** Os estudos incluídos nesta revisão de escopo sugerem que o CBD pode apresentar potenciais efeitos benéficos no TEA, mas não houve consenso sobre a superioridade do extrato de planta inteira em relação aos compostos isolados de CBD. Os efeitos variam conforme formulação e gravidade, com avaliações divergentes. A segurança do uso prolongado não está bem estabelecida, e há preocupações sobre interações medicamentosas e riscos metabólicos e cardiovasculares. **Conclusão:** Esta revisão de escopo mapeou as evidências científicas disponíveis sobre o uso de canabidiol em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. Os achados indicam que o canabidiol apresenta potencial terapêutico para sintomas comportamentais do TEA, porém, a heterogeneidade dos estudos e a ausência de pesquisas de longo prazo limitam conclusões definitivas sobre sua eficácia e segurança. São necessárias mais pesquisas para preencher as lacunas de conhecimento e fornecer subsídios para a prática clínica.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista; Crianças; Canabidiol; Eficácia; Segurança.

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that affects social communication and leads to repetitive behaviors. Treatment involves therapeutic and pharmacological approaches, with cannabidiol (CBD) emerging as a promising alternative to reduce disruptive symptoms and improve social interaction. **Objective:** To analyze the effects of cannabidiol in treating behavioral symptoms in children and adolescents with ASD, considering its efficacy, safety, and drug interactions. **Methods:** This review analyzed four studies involving a total of 350 participants, suggesting a reduction in behavioral symptoms. In addition, there were reports of improved communication and mild adverse effects. **Results:** The studies included in this scoping review suggest that CBD may have potential beneficial effects in ASD, but there was no consensus on the superiority of whole-plant extract compared to isolated CBD compounds. Effects vary depending on formulation and symptom severity, with divergent assessments. The safety of long-term use is not well established, and there are concerns regarding drug interactions and metabolic and cardiovascular risks. **Conclusion:** This scoping review mapped the available scientific evidence on the use of cannabidiol in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. The findings indicate that cannabidiol has therapeutic potential for behavioral symptoms of ASD; however, the heterogeneity of studies and the lack of long-term research limit definitive conclusions about its efficacy and safety. Further research is needed to fill knowledge gaps and support clinical practice.

Keywords: Autism spectrum disorder; Children; Cannabidiol; Efficacy; Safety.

Resumen

Introducción: El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta la comunicación social y provoca comportamientos repetitivos. El tratamiento incluye enfoques terapéuticos y farmacológicos, siendo el cannabidiol (CBD) una alternativa prometedora para reducir los síntomas disruptivos y mejorar la interacción social. **Objetivo:** Analizar los efectos del cannabidiol en el tratamiento de los síntomas conductuales en niños y adolescentes con TEA, considerando su eficacia, seguridad e interacciones medicamentosas. **Métodos:** Esta revisión analizó cuatro estudios con 350 participantes, sugiriendo una reducción de síntomas conductuales. Además, se informaron mejoras en la comunicación y efectos adversos leves. **Resultados:** Los estudios incluidos en esta revisión de alcance sugieren que el CBD puede tener efectos beneficiosos potenciales en el TEA, pero no hubo consenso sobre la superioridad del extracto de planta entera en comparación con los compuestos aislados de CBD. Los efectos varían según la formulación y la gravedad, con evaluaciones divergentes. La seguridad del uso prolongado no está bien establecida, y existen preocupaciones sobre interacciones medicamentosas y riesgos metabólicos y cardiovasculares. **Conclusión:** Esta revisión de alcance mapeó la evidencia científica disponible sobre el uso de cannabidiol en niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista. Los

hallazgos indican que el cannabidiol presenta un potencial terapéutico para los síntomas conductuales del TEA; sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y la ausencia de investigaciones a largo plazo limitan conclusiones definitivas sobre su eficacia y seguridad. Se necesitan más investigaciones para llenar las lagunas de conocimiento y proporcionar soporte a la práctica clínica.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista; Niños; Cannabidiol; Eficacia; Seguridad.

Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento, no qual se identificam prejuízos precoces e persistentes nas habilidades de comunicação social recíproca e na interação social, bem como padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Pode ocorrer desde as primeiras fases do desenvolvimento neuropsicomotor, resultando em prejuízos na funcionalidade da criança ao longo do seu crescimento. Sua apresentação pode ter diferentes graus de disfunção, de acordo com as limitações do paciente e a necessidade de apoio, podendo ser classificada em níveis de suporte que vão do 1 (“exigindo apoio”) ao 3 (“exigindo apoio muito substancial”). Além disso, é comum que diferentes transtornos do neurodesenvolvimento e condições clínicas aconteçam de forma sobreposta, sendo necessária investigação clínica aprofundada e individualizada, com acompanhamento longitudinal e múltiplas fontes de informação¹.

As estimativas de prevalência do TEA no Brasil e no mundo apresentam variações consideráveis, o que evidencia diferenças metodológicas e contextuais sobre o transtorno. Há uma estimativa da prevalência em cerca de 1% da população mundial, com variações entre as diferentes regiões do mundo². Dados do Burden of Disease Study (2021), apontam para uma prevalência global de 61,8 milhões de indivíduos, à época, com prevalência padronizada pela idade de 788,3 por 100.000 pessoas³. Já no que diz respeito às crianças diagnosticadas com essa condição, estudos recentes apontam para valores próximos àqueles sem estratificação por faixa etária, com mediana de 100 por 10.000. No Brasil, os dados são limitados e parecem seguir a tendência global⁴. Entretanto, as campanhas de conscientização e o maior acesso à atenção especializada têm impacto progressivo nos resultados.

O transtorno do espectro autista afeta a qualidade de vida, tanto dos pacientes quanto de seus familiares e cuidadores. Esse acometimento se dá, em maior ou menor grau, devido às dificuldades

da autorregulação e do prejuízo de habilidades necessárias à autonomia^{5,6}. Além disso, famílias de crianças portadoras do transtorno enfrentam desafios financeiros e de tempo consideráveis, com impactos significativos no emprego e nas finanças dos familiares⁷. Fica evidente, portanto, a importância de intervenções capazes de controlar clinicamente os pacientes ao longo do tempo, assim como o suporte de instituições às famílias.

As intervenções medicamentosas no TEA visam o controle de sintomas desadaptativos associados (como desregulação emocional, irritabilidade e agressividade) e o tratamento de comorbidades (como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade). Antipsicóticos atípicos, como Risperidona e Aripiprazol, se mostraram eficazes no tratamento de irritabilidade e agressividade naqueles pacientes com o transtorno, tendo uso aprovado para esta finalidade de acordo com a Food and Drug Administration (FDA)^{8,9,10}. O canabidiol, proveniente do extrato da *Cannabis sativa*, surgiu como uma provável alternativa aos tratamentos farmacológicos tradicionais, com suposta melhora clínica de sintomas disruptivos e das habilidades de comunicação, associada à baixa incidência de efeitos colaterais, sobretudo endócrino-metabólicos a longo prazo^{11,12}.

A regulação e aprovação do canabidiol têm sido um tópico de crescente discussão global. A Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, por exemplo, aprovou o uso de um medicamento à base de canabidiol para o tratamento de certas formas de epilepsia refratária, como a síndrome de Lennox-Gastaut e a síndrome de Dravet¹². No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também tem avançado na regulamentação de produtos à base de canabinoides para fins medicinais, permitindo a importação e, mais recentemente, a comercialização de alguns produtos em farmácias, mediante prescrição médica¹³. Além da epilepsia, o canabidiol tem sido investigado para outras indicações clínicas, como ansiedade, dor crônica e esclerose múltipla, embora a maioria

dessas aplicações ainda esteja em fase de pesquisa e não possua aprovação regulatória ampla^{14,15,16}.

Estudos de revisão sistemática e revisões de escopo prévias têm explorado o uso de canabinoides em diversas condições neurológicas e psiquiátricas, incluindo o TEA. No entanto, a literatura ainda carece de estudos robustos e padronizados que avaliem a eficácia e segurança do canabidiol especificamente em crianças e adolescentes com TEA, o que justifica a necessidade de novas revisões que sintetizem as evidências disponíveis¹⁷.

Acredita-se que o sistema endocanabinoide (SEC) tenha papel importante em funções orgânicas, como sono, fome, dor, memória e humor, com uso para fins analgésicos, anti-inflamatórios e hipnóticos datados desde 2.900 anos a.C., na China¹⁸. Estudos em animais e humanos sugerem certa desregulação do SEC associada ao TEA, propondo regulação para cima do receptor canabinoide tipo 2 (CB2) e alterações nos níveis de anandamida, 2-aracdonilglicerol, oleoiletanolamida e palmitoiletanolamida^{19,20,21}. Dessa forma, há interesse crescente das neurociências em elucidar os prováveis benefícios dos fitocanabinoides no tratamento de sintomas centrais do transtorno do espectro autista. Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo analisar as evidências científicas sobre a eficácia e a tolerabilidade do canabidiol em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista.

Métodos

Trata-se de uma revisão de escopo, com a finalidade de identificar, selecionar, avaliar e analisar as evidências científicas sobre o tema para identificar seus principais conceitos, características e lacunas de conhecimento e, assim, estabelecer metas para estudos futuros. A construção desta revisão de escopo apoia-se no método do Joanna Briggs Institute (JBI).

Optou-se pela realização de uma revisão de escopo, e não uma revisão sistemática, em virtude da escassez de estudos clínicos consolidados e da heterogeneidade metodológica das publicações encontradas sobre o uso de canabidiol em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. Esse cenário não permitiria uma síntese quantitativa robusta ou avaliação de risco de viés com critérios uniformes.

Utilizou-se o acrônimo PCC para elaboração da pergunta da pesquisa, sendo P de população

alvo; C de conceito; e C de contexto do objeto de estudo. Nesta pesquisa, P: população crianças e adolescentes, C: canabidiol e C: uso de canabidiol no tratamento do autismo. Assim, a pergunta da revisão considerou a seguinte questão de pesquisa: “O uso de canabidiol contribui no tratamento do transtorno do espectro autista, em crianças e adolescentes?”

Foram incluídos estudos originais sobre a temática, publicados no período de janeiro de 1970 a dezembro de 2024. A coleta dos dados foi realizada em dezembro de 2024, sem restrição de idiomas, disponíveis eletronicamente, com texto na íntegra.

Adotou-se como critérios de exclusão dissertações, teses, cartas ao editor, editorial, manuais, relato de casos, artigos de revisão (escopo, integrativa, sistemática, narrativas e metanálise). Como se trata de uma revisão de escopo, a avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos não é obrigatória. Para a elaboração da revisão, definiu-se as recomendações do checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – extension for Scoping Review (PRISMA-ScR).

A busca ocorreu sistematicamente em quatro bases de dados eletrônicas da Biblioteca Medicine National Institutes of Health (PubMed), Embase, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram utilizados os termos de acordo os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Utilizou-se como estratégias de buscas as variações terminológicas na língua inglesa, “autism” AND “child” AND “adolescent” AND “cannabidiol”, visando a possibilidade de identificar uma maior quantidade de artigos, em comparação às buscas com descritores nos outros idiomas, bem como o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Os dados foram extraídos dos artigos elegíveis na revisão de escopo por dois pesquisadores independentes, com expertise na área e as inconsistências encontradas foram solucionadas por um terceiro pesquisador até o consenso.

Considerando as diretrizes metodológicas do PRISMA-ScR, recomenda-se o registro do protocolo da revisão em plataformas públicas como o Open Science Framework (OSF), o que contribui para a transparência e reprodutibilidade do estudo. O protocolo desta revisão foi registrado no Open Science Framework (OSF) sob o DOI: 10.17605/OSF.IO/GFE4Z.

Resultados

Dos 142 registros identificados nas buscas, 4 estudos foram incluídos e compõem o corpo desta revisão (figura 1). As informações foram extraídas a partir dos critérios de inclusão e exclusão e

tabuladas em um banco de dados do Excel® com descrição de sua identificação – título, autores, ano de publicação, país, objetivo, tipo de estudo, amostra, resultados e conclusão. As pesquisas investigaram o uso de canabidiol no tratamento de crianças e adolescentes com TEA, totalizando 350 participantes, de ambos os sexos (quadro 1).

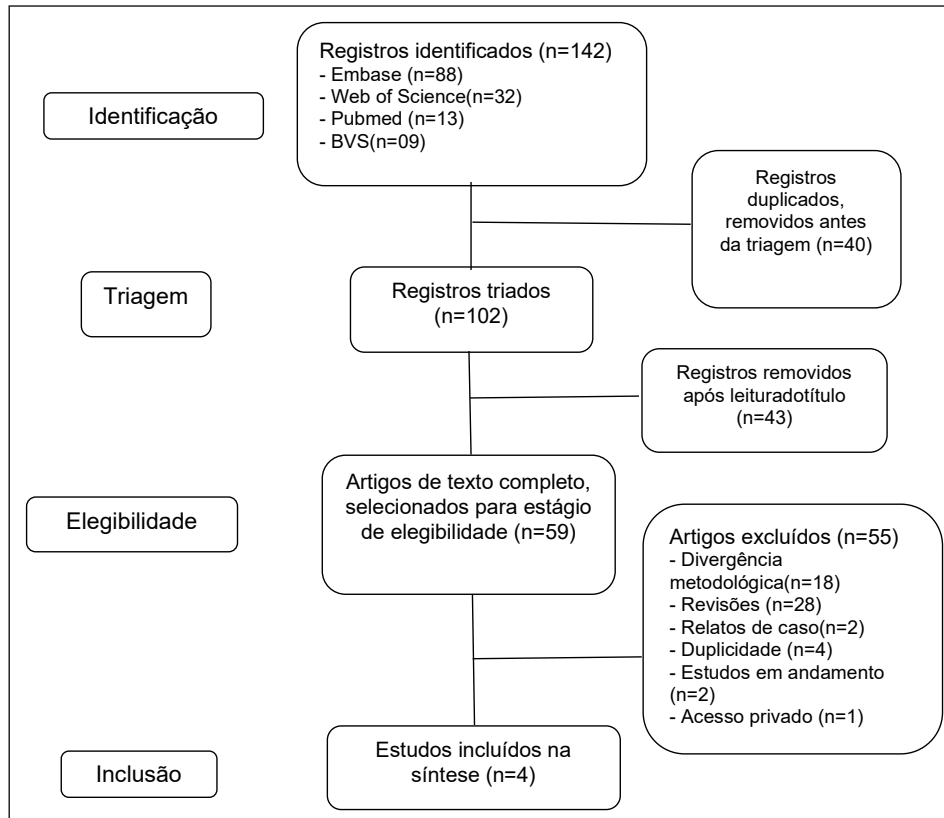


Figura 1. Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão, conforme recomendações do PRISMA-ScR

Quadro 1. Características dos artigos selecionados

Título, autores e ano	País	Objetivo	Tipo de estudo	Nº amostra	Resultados	Conclusão
Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial ¹⁶ Adi Aran, Moria Harel, Hanoch Cassuto, Lola Polyansky, Aviad Schnapp, Nadia Wattad, Dorit Shmueli, Daphna Golan, F. Xavier Castellanos 2021	Israel	Hipotetizar que o extrato de planta inteira (BOL-DP-O-01-W), pelo efeito entourage, é mais eficaz que o placebo para comportamentos disruptivos Avaliar a eficácia de canabinoides puros, que são mais padronizáveis e reprodutíveis do que os extratos de planta inteira, e, portanto, mais adequados para a farmacoterapia	Prova de conceito, randomizada, duplo-cega, controlada por placebo, em centro único 12 semanas de acompanhamento, seguidas por 4 semanas de "wash-out" e outras 12 semanas de acompanhamento, com troca de intervenções em cada grupo (modelo cruzado) Grupo 1: Placebo oral Grupo 2: Extrato de planta inteira da cannabis (CBD 20:THC 1) Grupo 3: CBD e THC puros, na mesma proporção	150 crianças e adolescentes 5,1-20,8 anos Média de 11,8 ± 4,1 anos Mediana de 11,25 anos 80% garotos Diagnóstico pelo DSM-5 e CGI-S ≥ 4 (moderado a grave)	Sonolência foi o único efeito adverso com significância estatística relacionado ao uso de canabidiol (p valor < 0,001) Houve redução estatisticamente significativa da escala de responsividade social (SRS-2) na comparação extrato de planta inteira vs placebo (p valor < 0,009) e melhora dos comportamentos disruptivos na escala CGI-I (p valor = 0,05)	Extrato de planta inteira melhora comportamentos disruptivos em uma das duas medidas de resultados primários e em um resultado secundário, com eventos adversos aceitáveis (contribui, inclusive, para redução do IMC)
Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study ¹⁷ Micha Hacoheh, Orit E. Stolar, Matitiah Berkovitch, Odelia Elkana, Elkana Kohn, Ariela Hazan, Eli Heyman, Yael Sobol, Danel Waissengreen, Eynat Gal, Ilan Dinstein 2022	Israel	Expandir o conhecimento existente, realizando um estudo aberto de eficácia do tratamento com cannabis rica em CBD Quantificar os efeitos do tratamento separadamente para comunicação social, comportamentos restritos e repetitivos, comportamentos adaptativos e habilidades cognitivas, comparando avaliações clínicas e relatos dos pais	Ensaio clínico aberto, não-controlado Avaliação clínica (ADOS-2), coleta de relato dos pais (Vineland) e preenchimento de questionários (SRS-2) após recrutamento Uso de extrato de planta inteira (CBD 20:THC 1) de uma gota a 400/20 mg/dia ou 10/0,5 mg/kg/dia Entrevista telefônica quinzenal Nova avaliação completa após 6 meses	110 participantes 5 a 25 anos Idade média de 9,2 anos 65 homens Avaliação por especialista: diagnóstico pelo DSM-5 e comportamento disruptivo	82 participantes concluíram o estudo 75 concluíram a avaliação ADOS após recrutamento e aos 6 meses Grandes melhorias do afeto social e melhorias fracas do comportamento restritivo e repetitivo no escore de gravidade total calibrado do ADOS Participantes com sintomas iniciais mais graves (CSS ADOS-2) exibiram melhorias maiores Idade e dosagem final não tiveram relação com a melhora Melhora significativa nas pontuações totais de Vineland (comunicação, vida diária e socialização)	O extrato de planta-inteira da cannabis rico em CBD demonstra benefício nas habilidades de comunicação social, particularmente em participantes com alta gravidade inicial dos principais sintomas de TEA
Clinical and family implications of cannabidiol (CBD)-dominant full-spectrum phytocannabinoid extract in children and adolescents with moderate to severe non-syndromic autism spectrum disorder (ASD): an observational study on neurobehavioral management ¹⁸ Jeanne Alves de Souza Mazza, Lisiane Seguti Ferreira, Alice de Faria Martins-Vieira, Doris Day Lopes Beserra, Victor Alves Rodrigues, Renato Malcher-Lopes e Fabio V. Caixeta 2024	Brasil	Avaliar os efeitos do óleo de CBD de espectro total, contendo THC em uma proporção de 33:1, e seu potencial valor terapêutico para crianças e adolescentes não-sindrômicos com TEA	Coorte retrospectiva, observacional e transversal Avaliação neuropsicológica no início do tratamento Uso do extrato de canabidiol full-spectrum (CBD 33:THC 1) com dose inicial de 1 mg/kg/dia de CBD e titulação individualizada Avaliação clínica de comportamento adaptativo e de padrões restritos e repetitivos por meio de questionários antes do tratamento, bem como nos meses 1, 3 e 6 Entrevistas semiestruturadas com os pais no fim do tratamento	30 voluntários 5 a 18 anos Idade média de 11,2 anos 24 homens Pacientes em acompanhamento prévio no Hospital Universitário da Universidade de Brasília, com diagnóstico de TEA moderado a grave e uso de, pelo menos, um tipo de tratamento medicamentoso prévio (diferente do CBD) Excluídos pacientes com suspeita ou diagnóstico de síndromes genéticas ou neurometabólicas, bem como epilepsia	2 voluntários interromperam o tratamento antes dos 6 meses por efeitos adversos No geral, efeitos mais positivos na cognição social do que nos padrões repetitivos/restritos e disfuncionais Maior porcentagem de grande melhora, na avaliação clínica, em linguagem expressiva, atividades de vida diária, agressividade contra outros e irritabilidade Já na avaliação dos familiares, houve maior porcentagem de grande melhora na qualidade de vida do paciente e da família, bem como na comunicação e na interação pessoal Os efeitos adversos mais relatados foram irritabilidade (3), agitação (2) e agressividade (2)	Os achados corroboram que o tratamento com extrato de canabidiol full-spectrum, combinado a um regime de dosagem gradual e individualizado, é seguro e eficiente para o tratamento mais amplo de sintomas centrais e comórbidos relacionados ao TEA



Título, autores e ano	País	Objetivo	Tipo de estudo	Nº amostra	Resultados	Conclusão
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 ¹⁹ Estácio Amaro da Silva Junior, Wandersonia Moreira Brito Medeiros, João Paulo Mendes dos Santos, João Marçal Medeiros de Sousa, Filipe Barbosa da Costa, Katiúscia Moreira Pontes, Thaís Cavalcanti Borges, Carlos Espinola Neto Segundo, Ana Hermínia Andrade e Silva, Eliane Lima Guerra Nunes, Nelson Torro Alves, Marine Diniz da Rosa, Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque 2022	Brasil	Avaliar a eficácia e a segurança do extrato de Cannabis rico em canabidiol em crianças com TEA	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo 12 semanas de acompanhamento Randomização e estratificação por gravidade Dose inicial de 3 gotas a cada 12 horas (5 mg/ml de CBD, na proporção 9 CBD:THC 1) até 70 gotas/dia Entrevista semiestruturada, aplicada aos cuidadores no início e no fim do ensaio, e avaliação laboratorial antes do início do estudo	60 crianças de 5 a 11 anos 52 do sexo masculino Idade média de 7,68 anos Recrutamento por meio de divulgações em instituições de apoio ao autismo, palestras e postagens em redes sociais Avaliação sociodemográfica e Childhood Autism Rating Scale (CARS) ≥ 15 pontos Excluídos participantes com comorbidades clínicas ou que usaram produtos a base de Cannabis até 2 meses antes do estudo	4 crianças abandonaram o acompanhamento (3 no grupo placebo e 1 no grupo tratamento) por dificuldade de locomoção Melhora significativa na agitação psicomotora, na aceitação alimentar e, sobretudo, na interação social Redução nos níveis de ansiedade Melhora da concentração em pacientes com TEA leve 3 crianças no grupo de tratamento tiveram efeitos colaterais (tontura, insônia, cólica e ganho de peso)	O extrato de Cannabis rico em CBD foi considerado seguro até 70 gotas/dia Também é eficaz, a curto prazo, na interação social, na agitação psicomotora e na ansiedade O aumento do número de refeições pode estar relacionado ao melhor controle do quadro ansioso

"Nº amostra": número de pacientes incluídos no estudo; "tipo de estudo": delineamento, hipótese e metodologia empregadas em cada estudo.

A análise dos resultados obtidos aconteceu de forma descritiva, com elaboração de uma síntese de cada estudo primário incluído nesta revisão. O rigor da extração e análise de dados foi garantido com discussões aprofundadas e críticas entre os pesquisadores envolvidos no estudo.

Discussão

Os estudos incluídos nesta revisão de escopo sugerem potenciais efeitos benéficos do uso do canabidiol (CBD) em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA), especialmente na redução de sintomas disruptivos, como irritabilidade, agressividade e dificuldades na interação social. Entretanto, os achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a heterogeneidade dos estudos incluídos limita a generalização dos resultados.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão de escopo, o de Aran e colaboradores²² é o que conta com maior robustez metodológica. Nele, há um questionamento acerca da maior eficácia de extrato da planta inteira de *Cannabis*, em detrimento de canabinoides isolados, no controle dos sintomas

disruptivos do TEA. Acredita-se que a combinação de canabidiol, tetrahydrocannabinol, canabinoides menores, terpenos e flavonoides tenha um efeito sinérgico e autorregulador no sistema endocanabinoide – chamado de “efeito entourage”. Foi elaborado, então, um desenho de ensaio clínico, randomizado e duplo-cego, com avaliações primárias de sintomas disruptivos e secundárias de responsividade social, de estresse parental e de efeitos adversos.

Os grupos receberam duas intervenções distintas, intercaladas por um período de 4 semanas de *wash-out*. Foram utilizadas doses iniciais de 1 mg/kg/dia de canabidiol, associadas a 0,5 mg/kg/dia de tetrahydrocannabinol. Os aumentos ocorreram progressivamente até as doses de 10 mg/kg/dia de canabidiol para pacientes de 20 a 40 kg, e 7,5 mg/dia, para aqueles com mais de 40 kg, divididas em três administrações diárias por via oral. Optou-se por manter todas as medicações prescritas com a mesma finalidade, de forma associada. As avaliações se deram a partir de escalas, aplicadas aos pacientes e aos seus cuidadores, periodicamente. O único efeito adverso com significância estatística quando se comparou o placebo e o uso de canabinoides (isoladamente ou em associação), foi a sonolência. Não houve evento adverso grave em

qualquer um dos grupos de estudo. Por outro lado, o índice de massa corporal (IMC) de pacientes com maiores valores no início do acompanhamento teve redução significativa nos grupos de composto ativo. A resposta, por fim, foi identificada em 49% dos pacientes que utilizaram extrato de planta inteira, frente a 21% naqueles pacientes em uso de placebo ($p = 0,0005$). Por fim, não houve diferença de eficácia entre o uso do extrato de planta inteira e de canabinoides isolados.

Já o segundo estudo israelense elencado nesta revisão, conduzido por Micha Hacoen e colaboradores²³, recrutou 110 participantes da comunidade, por meio de anúncios, submetendo-os à avaliação de um especialista. Aqueles pacientes com quadros compatíveis ao TEA e com comportamentos disruptivos, como agressividade, foram incluídos no estudo (82). Os critérios de exclusão, em contrapartida, visaram mitigar qualquer fator confundidor, como comorbidades clínicas e síndromes genéticas, além de não expor indivíduos com maior risco de psicose ao THC. Além das avaliações clínicas e as coletas de informações dos cuidadores, padronizadas por escalas, os participantes também foram submetidos a subtestes para quantificação da inteligência. O acompanhamento da intervenção durou 6 meses, com entrevistas telefônicas quinzenais que investigaram irritabilidade, agressividade, hiperatividade, distúrbios do sono e efeitos adversos. A dose inicial foi de uma gota ao dia de extrato da planta inteira da Cannabis (5,7 mg de CBD e 0,3 mg de THC), com ajuste individualizado e tendo, como dose máxima, 10 mg/kg/dia de CBD e 0,5 mg/kg/dia de THC. Os resultados concluíram que pacientes com sintomas mais graves exibiram melhora mais relevante, sendo que idade e dosagem final não tiveram relação com melhor resposta. Os pais, por sua vez, relataram melhora da responsividade social, da comunicação, da autonomia e da socialização, com certa discrepância em relação às avaliações clínicas. Isso evidencia a necessidade de avaliações mais objetivas dos sintomas.

Um estudo brasileiro, publicado em 2024 e redigido por Mazza e colaboradores¹¹, também foi objeto de estudo da presente revisão. Trata-se de uma coorte retrospectiva, com 30 participantes de 5 a 18 anos e uma duração média do acompanhamento de 6,6 meses. Visando maior homogeneidade, não foram incluídos pacientes com diagnóstico ou suspeita de condições clínicas, genéticas ou neurometabólicas. Foi utilizado extrato de planta

inteira da Cannabis, contendo CBD e THC na proporção de 33:1, com dose inicial de 1 mg/kg/dia de CBD. A titulação ocorreu de forma progressiva e individualizada, a partir dos parâmetros de resposta e de tolerabilidade, com dose média final de 3,11 mg/kg/dia de CBD e 0,09 mg/kg/dia de THC. Os padrões de interação social, comunicação e comportamento foram avaliados por um questionário fixo, elaborado a partir dos critérios do DSM-V e aplicado antes do início do tratamento e, posteriormente, com 1, 3 e 6 meses de tratamento. Ao fim do tratamento, pais e cuidadores também foram entrevistados, pessoalmente ou por telefone, com um formulário composto por questões de múltipla escolha e perguntas abertas. Efeitos mais positivos foram avaliados na cognição social, em detrimento do padrão de funcionamento repetitivo ou restrito. Dentre os efeitos adversos identificados, os mais comuns foram relacionados à piora do comportamento disruptivo (irritabilidade, agitação e agressividade). Outros sintomas provenientes do uso de canabinoide incluem alterações do trato gastrointestinal e do sono, bem como intensificação da compulsão alimentar e de sintomas obsessivo-compulsivos. Todos estes, contudo, foram corrigidos após redução da dose. 27 participantes faziam uso prévio de outros psicotrópicos, com redução de dose ou suspensão de pelo menos uma medicação em 20 deles. Em 4 casos, foi necessário aumento de dose e, em 3, associação de uma nova medicação. Neste estudo, os relatos dos pais corroboram os achados clínicos.

Por fim, Silva e colaboradores²⁴ executaram um estudo intervencionista, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo na população brasileira. Além da avaliação sintomatológica, o ensaio clínico também investigou as condições sociodemográficas dos participantes e de seus familiares, da mesma forma em que levantou alguns pontos sobre o impacto da pandemia de COVID-19 no desenvolvimento dos pacientes com TEA. Apesar da divulgação do estudo se dar em âmbito populacional, sem restrições, a participação massiva de indivíduos do sexo masculino (86,67%) chamou a atenção dos autores. Formula-se que a maior prevalência do transtorno nessa população se dê por um “efeito protetor feminino” que exige maior “carga etiológica” para manifestação fenotípica. No que tange à sintomatologia, os resultados apontam para uma melhora expressiva no padrão de interação social ($p = 0,000268$) no grupo de tratamento, associa-

da à melhora da agitação psicomotora ($p = 0,002$), da ansiedade ($p = 0,01$) e aumento do número de refeições diárias ($p = 0,04$). A concentração também foi uma habilidade avaliada, na qual pacientes com quadros leves tiveram melhora, atribuída ao menor comprometimento cognitivo. Os efeitos adversos foram considerados como leves e remitiram após ajuste de dose no grupo de intervenção.

Os autores citados convergem ao ponto em que o extrato de canabidiol full-spectrum, quando titulado individualmente, apresentou perfil de segurança aceitável e possível eficácia para sintomas do TEA em curto prazo. Entretanto, é importante reforçar que, enquanto o estudo de Aran se destaca pela sua robustez metodológica (ensaio clínico randomizado e duplo-cego), os demais estudos incluídos nesta revisão são predominantemente abertos, observacionais ou com amostras reduzidas, o que limita a comparabilidade e a generalização de seus achados. Essa heterogeneidade metodológica é uma lacuna importante na literatura atual sobre o tema.

Em virtude das diferenças metodológicas, há certa divergência na avaliação de exposições e desfechos. A ausência de padronização entre as apresentações dos canabinoides resulta em intervenções distintas e ainda não há indícios de superioridade do extrato de planta inteira da *Cannabis*, em detrimento de componentes isolados. Os estudos que fazem parte desta revisão avaliaram formulações combinadas de CBD e THC, em maior ou menor proporção.

Apesar de certa segurança a curto prazo – eventos adversos, em sua maior parte, leves –, não se investigou os riscos do uso contínuo por anos. Esta é uma limitação importante do estudo, tendo em vista o maior risco teórico de quadros psicóticos na vigência de exposição contínua ao tetrahydrocannabinol^{25,26}. Além disso, ainda não é possível dizer se os fitocannabinoides cursam com menor risco metabólico e cardiovascular, visto em tratamentos tradicionais com antipsicóticos atípicos. Por mais que os estudos apontem para uma possibilidade de redução de dose ou até suspensão de medicações associadas ao canabidiol, seu emprego em monoterapia carece de maiores investigações. Isso possibilitaria melhor compreensão do perfil de tolerabilidade e de efeitos adversos de forma isolada.

Nesse mesmo sentido, existem poucos dados sobre interações medicamentosas do canabidiol, o que pode ser atribuído ao início recente de sua comercialização. Contudo, são conhecidas interações

medicamentosas importantes com anticonvulsivantes, como Clobazam, Diazepam e Topiramato, opioides e antidepressivos. Essas propriedades requerem maior vigilância por parte dos clínicos assistentes, por se tratar de medicações frequentemente prescritas para comorbidades comuns no TEA^{27,28}.

A fim de obter análises específicas para o uso de canabidiol em crianças e adolescentes com TEA, esta revisão incorporou apenas estudos que dispunham de participantes sem qualquer outra comorbidade. O uso de fitocannabinoides em condições como a epilepsia refratária é bem consolidada, tendo sua prescrição aprovada pela FDA em síndromes genéticas com acometimento neurológico. Conjectura-se, inclusive, que a epilepsia e o transtorno de espectro autista tenham uma base neurodesenvolvimental comum, compartilhando mecanismos biológicos e moleculares^{29,30}. Sendo assim, estudos que avaliam populações com tal comorbidade sugerem taxa de resposta satisfatória³¹.

Este artigo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Primeiramente, a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos dificulta comparações diretas e a generalização dos achados. A ausência de padronização nas formulações de canabidiol utilizadas, bem como nas doses e nos esquemas de administração, representa um desafio para avaliar a verdadeira eficácia e segurança do tratamento. Além disso, a maioria dos estudos analisados avaliou apenas o uso de curto prazo do CBD, não sendo possível determinar os efeitos de seu uso prolongado, especialmente em populações pediátricas. A falta de consenso sobre a superioridade entre extratos de planta inteira e compostos isolados de CBD também limita a compreensão sobre quais formulações seriam mais indicadas. Finalmente, há escassez de estudos robustos que abordem potenciais interações medicamentosas entre o CBD e tratamentos concomitantes, o que é particularmente relevante dada a alta prevalência de comorbidades no transtorno do espectro autista. Pesquisas futuras com maior rigor metodológico, amostras amplas e acompanhamento em longo prazo são essenciais para elucidar essas questões e orientar o uso clínico seguro e eficaz do canabidiol no TEA.

Conclusão

Esta revisão de escopo mapeou as evidências científicas disponíveis sobre o uso de canabidiol em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. Os achados sugerem que o canabidiol apresenta potencial terapêutico para sintomas comportamentais do TEA, como irritabilidade, agressividade e dificuldades na interação social. No entanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos, a ausência de padronização nas formulações e dosagens, e a carência de pesquisas de longo prazo representam lacunas significativas no conhecimento atual.

É fundamental que futuras pesquisas se concentrem em ensaios clínicos randomizados e controlados, com amostras maiores e acompanhamento de longo prazo, para avaliar de forma mais robusta a eficácia e a segurança do canabidiol no TEA. Além disso, estudos que investiguem a relação entre diferentes formulações de canabinoides e seus efeitos específicos, bem como o perfil de segurança em populações pediátricas, são essenciais para subsidiar a tomada de decisão clínica e o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition, text revised. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2022.
2. Fombonne E, MacFarlane H, Salem AC. Epidemiological surveys of ASD: advances and remaining challenges. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 Apr 17; 51.
3. Santomauro DF, Erskine HE, Mantilla AM, Miller PA, Shadid J, Hagins H, et al. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2024 Dec 1;12(2). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(24\)00363-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(24)00363-8/fulltext)
4. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global Prevalence of autism: a Systematic Review Update. *Autism Research* [Internet]. 2022;15(5): 778–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238171/>
5. Bolbocean C, Andújar FN, McCormack M, Suter B, Holder JL. Health-Related Quality of Life in Pediatric Patients with Syndromic Autism and their Caregivers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 May 3; 52(3): 1334–45.
6. Nelson MA, Shaffer RC, Schmitt LM, Coffman MC, Horn PS, Reisinger DL, et al. Health Related Quality of Life in Autistic Youth and Their Families. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2023 Aug 29;
7. Kogan MD, Strickland BB, Blumberg SJ, Singh GK, Perrin JM, van Dyck PC. A National Profile of the Health Care Experiences and Family Impact of Autism Spectrum Disorder Among Children in the United States, 2005-2006. *PEDIATRICS*. 2008 Dec 1; 122(6): e1149–58.
8. de Pablo GS, Jordá CP, Vaquerizo-Serrano J, Moreno C, Cabras A, Arango C, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* [Internet]. 2022 Apr 22; 62(2). Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856722001988#:~:text=Some%20pharmacological%20interventions%20\(particularly%20risperidone](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856722001988#:~:text=Some%20pharmacological%20interventions%20(particularly%20risperidone)
9. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. *Jama*. 2023 Jan 10; 329(2): 157–68.
10. Choi H, Kim JH, Yang HS, Kim JY, Cortese S, Smith L, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions for irritability in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis with the GRADE assessment. *Molecular autism*. 2024 Jan 23;15(1).
11. Mazza JA de S, Ferreira LS, Martins-Vieira A de F, Beserra DDL, Rodrigues VA, Malcher-Lopes R, et al. Clinical and Family Implications of Cannabidiol (CBD)-Dominant Full-Spectrum Phytocannabinoid Extract in Children and Adolescents with Moderate to Severe Non-Syndromic Autism Spectrum Disorder (ASD): An Observational Study on Neurobehavioral Management. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2024 May 27; 17(6): 686–6. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/6/686>
12. FDA. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Q&A [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Ministério da Saúde do Brasil; 2019.
14. Devinsky O, Jones NA, Cunningham MO, Jayaskera BAP, Devore S, Whalley BJ. Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. *Physiological Reviews* [Internet]. 2023 Oct 26; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37882730/>
15. Williams CM, Stephens GJ. Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2020 Oct 27; 177(24): 5509–17. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.15274>
16. Murni W, Umar TP, Tandarto K, Simatupang A, Hasugian AR, Purwoko RY, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children with cerebral palsy: a systematic review. *Einstein* [Internet]. 2023 Jan 1; 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10691312/>
17. Rodrigues D da S, Soares ASB, Bueno CDF. The use of cannabinoids in children with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2023 Aug 1; 145: 109330. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505023002494#:~:text=In%20general%2C%20the%20use%20of>



18. Jawed B, Esposito JE, Pulcini R, Zakir SK, Botteghi M, Gaudio F, et al. The Evolving Role of Cannabidiol-Rich Cannabis in People with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2024 Nov 20; 25(22): 12453–3. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/12453>
19. Siniscalco D, Sapone A, Giordano C, Cirillo A, de Magistris L, Rossi F, et al. Cannabinoid Receptor Type 2, but not Type 1, is Up-Regulated in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Children Affected by Autistic Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2013 Apr 13; 43(11): 2686–95.
20. Schiavi S, Manduca A, Carbone E, Buzzelli V, Rava A, Feo A, et al. Anandamide and 2-arachidonoylglycerol differentially modulate autistic-like traits in a genetic model of autism based on FMR1 deletion in rats. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023 May 1; 48(6): 897–907. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-022-01454-7>
21. De Pol M, Kolla NJ. Endocannabinoid markers in autism spectrum disorder: A scoping review of human studies. *Psychiatry Research*. 2021 Dec; 306: 114256.
22. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*. 2021 Feb 3; 12(1).
23. Hacoen 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* [Internet]. 2022 Sep 9; 12(1): 375. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085294/>
24. Silva EA da, Medeiros WMB, Santos JPMD, Sousa JMM de, Costa FB da, Pontes KM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* [Internet]. 2022 May 26; 44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617670/>
25. Robinson T, Ali MU, Easterbrook B, Hall W, Jutras-Aswad D, Fischer B. Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2022 Mar 24; 53(9): 1–11.
26. Colizzi M, Weltens N, McGuire P, Lythgoe D, Williams S, Van Oudenhove L, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases striatal glutamate levels in healthy individuals: implications for psychosis. *Molecular Psychiatry*. 2019 Feb 15; 25(12): 3231–40.
27. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Aug 6; 58(9): 1586–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13852>
28. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *Journal of General Internal Medicine*. 2021 Jan 29; 36(7).
29. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *European Journal of Neuroscience*. 2017 May 17; 47(6): 534–48.
30. Specchio N, Di Micco V, Trivisano M, Ferretti A, Curatolo P. The epilepsy–autism spectrum disorder phenotype in the era of molecular genetics and precision therapy. *Epilepsia*. 2021 Nov 6; 63(1): 6–21.
31. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, da Silva LCR, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Frontiers in Neurology*. 2019 Oct 31; 10.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.