



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS  
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
BIOCIÊNCIAS**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS AGUDOS DO EXTRATO *FULL SPECTRUM* RICO EM  
CANABIDIOL NOS SINTOMAS CENTRAIS DO TEA EM ADULTOS COM  
DIAGNÓSTICO TARDIO: UMA SÉRIE DE CASOS**

**GESSICA DESTRO**

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná

2024



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS  
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
BIOCIÊNCIAS**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS AGUDOS DO EXTRATO *FULL SPECTRUM* RICO EM  
CANABIDIOL NOS SINTOMAS CENTRAIS DO TEA EM ADULTOS COM  
DIAGNÓSTICO TARDIO: UMA SÉRIE DE CASOS**

**GESSICA DESTRO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Coorientador: Prof. Dr. Elton Gomes da Silva

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná

2024

GESSICA DESTRO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS AGUDOS DO EXTRATO *FULL SPECTRUM* RICO EM  
CANABIDIOL NOS SINTOMAS CENTRAIS DO TEA EM ADULTOS COM  
DIAGNÓSTICO TARDIO: UMA SÉRIE DE CASOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento  
Coorientador: Prof. Dr. Elton Gomes da Silva

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr. Francisney Pinto do Nascimento  
Orientador  
UNILA

---

Dra. Deborah Ariza  
Examinadora  
UDC

---

Dr. Rafael Mariano Bitencourt  
Examinador  
UNISUL

Foz do Iguaçu, 30 de agosto de 2024.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação  
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - CENTRAL

D477

Destro, Gessica.

Avaliação dos efeitos agudos do extrato Full Spectrum rico em Canabidiol nos sintomas centrais do TEA em adultos com diagnóstico tardio: uma série de casos / Gessica Destro. - Foz do Iguaçu, 2024.

132 f.: il., color.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências. Foz do Iguaçu - PR, 2024.

Orientador: Francisney Pinto do Nascimento.

Coorientador: Elton Gomes da Silva.

1. Cannabis sativa. 2. Canabidiol. 3. Tetraidrocannabinol. 4. Autismo. 5. Neurodesenvolvimento. I. Nascimento, Francisney Pinto do. II. Silva, Elton Gomes da. III. Título.

CDU 633.888:616.896

## AGRADECIMENTOS

Em especial gostaria de agradecer meu orientador, Prof. Dr. Francisney P. Nascimento, que confiou em minha capacidade, assim fazendo parte de uma pesquisa tão importante quanto esta e, além disso, foi muito habilidoso ao gerenciar equipes e pessoas. Gostaria de agradecer também ao meu coorientador, Prof. Dr. Elton Gomes, por contribuir e confiar em meu trabalho, sendo um médico tão competente. Sem a equipe de pesquisa do laboratório, esta pesquisa não teria acontecido; por isso, agradeço imensamente a Profa. Dra. Micheline F. Donato, que com muita garra, força e dedicação, coordenou lindamente a pesquisa, buscou nosso patrocinador e esteve sempre por perto em todos os momentos.

Gostaria de lembrar aqui em meus agradecimentos ao amigo que me deu grande apoio para participar do laboratório, Vitor Guedes Pereira, hoje mestre e um competente profissional. Agradeço ao meu colega de pesquisa e agora médico, Wesley Meletti; por toda a ajuda e participação nas avaliações, nas trocas e no auxílio em meu conhecimento, sempre tão solícito e aberto para podermos trabalhar em equipe. Além disso, agradeço a Yasmin, que auxiliou em muitos processos burocráticos e ajustes necessários para a pesquisa. Lembrando também dos meus colegas que estiveram por perto, tirando minhas dúvidas e dando apoio: Neide, Ricardo, Taynara, Freddy, Rubén, Victória, Valéria e toda a equipe do laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciências Psicodélicas - LCP.

Gostaria de fazer um agradecimento especial a Maíra Bicca, que foi e é uma profissional admirável, dedicada, competente e sempre disponível para nos enviar todos os *papers* que precisássemos, mesmo aos finais de semana; ela estava ali, aberta e empática.

Quero agradecer a minha família, meus pais que se esforçaram muito para que eu estivesse sempre crescendo, Gilberto e Ivonir, aos meus irmãos, Geferson e Geisiele, por estarem também tão próximos da inovação e à ciência. Uma grande pessoa que merece ser lembrada é meu marido, Jeankleber; se não fosse ele me incentivando a crescer e ser uma profissional de excelência, sem dúvidas, eu não estaria aqui.

Agradeço à UNILA e ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, assim como quero agradecer a Erwin, cuja competência maior que a dele não conheço, sempre organizado, pronto para esclarecer todas as dúvidas, ajudar e se dedicar imensamente ao seu trabalho, uma referência de profissional, que me ajudou muito desde que entrei no mestrado.

Um agradecimento especial à REVIVD Brasil, pelo fornecimento de todo o extrato

utilizado neste estudo, pelos exames bioquímicos necessários e pela grande agilidade no envio do produto. Aproveito para agradecer a todos os pacientes e cuidadores que voluntariamente se disponibilizaram e se dedicaram durante todo esse tempo, permitindo mais um passo no desenvolvimento da ciência em nosso país.

*“Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido. Agora é a hora de compreender mais, para que possamos temer menos.”*

Marie Curie, s.d.

DESTRO, Gessica. 2024. **Avaliação dos efeitos agudos do extrato *full spectrum* rico em canabidiol nos sintomas centrais do TEA em adultos com diagnóstico tardio: uma série de casos.** Orientadores: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (orientador); SILVA, Elton Gomes da (coorientador). 132 f.. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

## RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) foi categorizado conforme o DSM-5-TR como um transtorno do neurodesenvolvimento. Esse transtorno é marcado por prejuízos significativos no desenvolvimento de habilidades sociocomunicativas e pela presença de comportamentos, interesses ou atividades restritas e repetitivas. Sua etiologia foi influenciada por fatores genéticos e ambientais, tornando o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica essenciais. Ainda não há tratamento farmacológico diretamente indicado ao autismo; os fármacos são prescritos para ajustar sintomas como agitação, agressividade, ansiedade, distúrbios do sono, entre outros, podendo gerar uma gama de efeitos adversos, trazendo muitas limitações no tratamento. Diante desse cenário, a *Cannabis* emerge como um potencial terapêutico devido à sua interação com o sistema endocanabinoide (SEC), que modula diferentes funções fisiológicas importantes. Estudos clínicos apontam a relação entre alterações no SEC e mudanças comportamentais no TEA, assim como resultados positivos do tratamento com canabinoides em pacientes com epilepsia refratária, condição muito presente em concomitante com o TEA, trazendo alterações comportamentais relevantes dentro do espectro autista. Entretanto, os estudos clínicos atuais foram em grande parte feitos com crianças, além de apresentarem limitações nas avaliações dos sintomas centrais do autismo. Portanto, esse estudo teve como objetivo registrar e relatar uma série de casos, investigando os efeitos farmacológicos dos canabinoides como terapia adjuvante de 13 pacientes adultos diagnosticados tardiamente com TEA, que faziam uso de outras medicações e apresentavam refratariedade ao tratamento convencional. Cada indivíduo recebeu tratamento com óleo integral de *Cannabis full spectrum* sendo a proporção de 75:1 CBD:THC com dosagem inicial de 6 gotas diárias, representando 15mg de CBD e 0,045mg de THC, via oral, administrada duas vezes ao dia, após as refeições, com titulação de dose no 4º dia de uso, fazendo isso até a obtenção de resultados esperados sem efeitos adversos indesejáveis, com dosagem máxima de 200mg/dia de CBD. O tratamento teve duração de 30 dias de administração. Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos englobando pacientes com diagnóstico de TEA de acordo com o DSM-5, excluindo aqueles com histórico de transtorno psicótico, tratamento eficaz com outro fármaco e diagnósticos diferenciais que afetaram severamente a cognição ou que tinham feito uso de *Cannabis* há pelo menos 90 dias (3 meses). As avaliações foram conduzidas por meio da escala SRS-2 (desfecho primário), Vineland-3 para avaliar desenvolvimento de habilidades adaptativas como desfecho secundário e protocolo DEMC (protocolo para avaliar a dose, efeito adverso e melhora no tratamento com *Cannabis*), avaliando assim o impacto da medicação nos sintomas centrais do autismo, comportamento adaptativo e melhoras autorrelatadas e segurança. Após 30 dias de tratamento com óleo de *Cannabis*, observou-se melhora significativa nas habilidades sociais e comportamentais dos participantes, com redução média de 14,04% nos déficits sociais e 15% nos déficits comportamentais, conforme a escala SRS-2. A escala Vineland-3 não demonstrou melhorias estatisticamente significativas nos domínios de socialização, comunicação e

atividades da vida diária, mas houve uma redução significativa de 10,14% no comportamento mal adaptado. O protocolo DEMC registrou melhorias em sintomas como sono, humor e redução da agitação, com efeitos adversos transitórios e manejáveis.

**Palavras-chave:** *cannabis sativa*; canabidiol; tetraidrocanabinol; autismo; neurodesenvolvimento.

DESTRO, Gessica. 2024. **Evaluación de los efectos agudos del extracto full spectrum rico en cannabidiol en los síntomas centrales del TEA en adultos con diagnóstico tardío: una serie de casos.** Asesores: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (asesor); SILVA, Elton Gomes da (coasesor). 132 h.. Tesis (Maestría) - PPG-BC (Programa de Posgrado en Biociencias), UNILA (Universidad Federal de Integración Latinoamericana), Foz do Iguaçu.

## **RESUMEN**

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se clasificó según el DSM-5-TR como un trastorno del desarrollo neurológico. Este trastorno se caracteriza por deterioros significativos en el desarrollo de habilidades sociocomunicativas y la presencia de conductas, intereses o actividades restringidos y repetitivos. Su etiología estuvo influenciada por factores genéticos y ambientales, por lo que el diagnóstico precoz y la intervención terapéutica son esenciales. Aún no existe ningún tratamiento farmacológico indicado directamente para el autismo; Los medicamentos se prescriben para ajustar síntomas como agitación, agresividad, ansiedad, trastornos del sueño, entre otros, y pueden generar una serie de efectos adversos, trayendo muchas limitaciones al tratamiento. Ante este escenario, el Cannabis emerge como un potencial terapéutico debido a su interacción con el sistema endocannabinoide (SEC), que modula diferentes funciones fisiológicas importantes. Los estudios clínicos apuntan a la relación entre los cambios en el SEC y los cambios de comportamiento en el TEA, así como los resultados positivos del tratamiento con cannabinoides en pacientes con epilepsia refractaria, una condición que a menudo se presenta concomitantemente con el TEA, lo que trae consigo cambios de comportamiento relevantes dentro del espectro del autismo. Sin embargo, los estudios clínicos actuales se llevaron a cabo en gran medida con niños, además de tener limitaciones a la hora de evaluar los síntomas centrales del autismo. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo registrar y reportar una serie de casos, investigando los efectos farmacológicos de los cannabinoides como terapia adyuvante en 13 pacientes adultos con diagnóstico tardío de TEA, que utilizaban otros medicamentos y eran refractarios al tratamiento convencional. Cada individuo recibió tratamiento con aceite de Cannabis de espectro completo con una proporción de 75:1 CBD:THC con una dosis inicial de 6 gotas diarias, que representan 15 mg de CBD y 0,045 mg de THC, por vía oral, administradas dos veces al día, después de las comidas, con dosis titulación al 4º día de uso, realizándose hasta obtener los resultados esperados sin efectos adversos indeseables, con una dosis máxima de 200 mg/día de CBD. El tratamiento tuvo una duración de 30 días de administración. Los criterios de inclusión y exclusión se definieron englobando a los pacientes diagnosticados de TEA según el DSM-5, excluyendo a aquellos con antecedentes de trastorno psicótico, tratamiento efectivo con otro fármaco y diagnósticos diferenciales que afectaran gravemente la cognición o que hubieran consumido Cannabis durante al menos 90 días. (3 meses). Las evaluaciones se realizaron utilizando la escala SRS-2 (resultado primario), Vineland-3 para evaluar el desarrollo de habilidades adaptativas como resultado secundario y el protocolo DEMC (protocolo para evaluar dosis, efectos adversos y mejora en el tratamiento con Cannabis), evaluando así el impacto de la medicación en los síntomas centrales del autismo, el comportamiento adaptativo y las mejoras y la seguridad autoinformadas. Después de 30 días de tratamiento con aceite de Cannabis, hubo una mejora significativa en las habilidades sociales y conductuales de los participantes, con una reducción promedio del 14,04% en los déficits sociales y del 15% en los déficits conductuales, según la escala

*SRS-2. La escala Vineland-3 no demostró mejoras estadísticamente significativas en los dominios de socialización, comunicación y actividades de la vida diaria, pero hubo una reducción significativa del 10,14% en el comportamiento desadaptativo. El protocolo DEMC registró mejoras en síntomas como el sueño, el estado de ánimo y la reducción de la agitación, con efectos adversos transitorios y manejables.*

**Palabras clave:** *cannabis sativa; canabidiol; tetraidrocanabinol; autismo; neurodesarrollo.*

DESTRO, Gessica. 2024. ***Evaluation of the acute effects of full-spectrum cannabidiol-rich extract on the core symptoms of ASD in adults with late diagnosis: a case series.*** Advisors: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (advisor); SILVA, Elton Gomes da (co-advisor). 132 s.. *Dissertation (Master's) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University for Latin American Integration), Foz do Iguaçu.*

## **ABSTRACT**

*Autism Spectrum Disorder (ASD) is categorized according to the DSM-5-TR as a neurodevelopmental disorder. This disorder is characterized by significant impairments in the development of social communication skills and the presence of restricted and repetitive behaviors, interests, or activities. Its etiology is influenced by genetic and environmental factors, making early diagnosis and therapeutic intervention essential. There is still no pharmacological treatment directly indicated for autism; medications are prescribed to manage symptoms such as agitation, aggression, anxiety, sleep disturbances, among others, which can lead to a range of adverse effects, posing many limitations in treatment. In this context, Cannabis emerges as a potential therapeutic option due to its interaction with the endocannabinoid system (ECS), which modulates various important physiological functions. Clinical studies highlight the relationship between ECS alterations and behavioral changes in ASD, as well as positive outcomes from cannabinoid treatment in patients with refractory epilepsy, a condition frequently concomitant with ASD, leading to relevant behavioral changes within the autistic spectrum. However, current clinical studies have been largely conducted with children and present limitations in evaluating core autism symptoms. Therefore, this study aimed to document and report a case series investigating the pharmacological effects of cannabinoids as adjunctive therapy in 13 adults with a late diagnosis of ASD, who were using other medications and were refractory to conventional treatment. Each individual received treatment with full-spectrum Cannabis oil at a 75:1 CBD ratio, with an initial daily dose of 6 drops, representing 15mg of CBD and 0.045mg of THC, administered orally twice a day after meals, with dose titration on the 4th day of use, continuing until the desired results were achieved without undesirable adverse effects, with a maximum dose of 200mg/day of CBD. The treatment lasted for 30 days. Inclusion and exclusion criteria were defined, encompassing patients diagnosed with ASD according to the DSM-5, excluding those with a history of psychotic disorders, effective treatment with another drug, and differential diagnoses that severely affected cognition or who had used Cannabis within at least 90 days (3 months). Assessments were conducted using the SRS-2 scale (primary outcome), Vineland-3 to assess the development of adaptive skills as a secondary outcome, and the DEMC protocol (protocol for evaluating dose, adverse effects, and improvement in Cannabis treatment), thus evaluating the impact of the medication on core autism symptoms, adaptive behavior, self-reported improvements, and safety. After 30 days of treatment with Cannabis oil, significant improvement in the participants' social and behavioral skills was observed, with an average reduction of 14.04% in social deficits and 15% in behavioral deficits, according to the SRS-2 scale. The Vineland-3 scale did not show statistically significant improvements in the domains of socialization, communication, and daily living activities, but there was a significant reduction of 10.14% in maladaptive behavior. The DEMC protocol recorded improvements in symptoms such as sleep, mood, and reduced agitation, with transient and manageable adverse effects.*

**Keywords:** cannabis sativa; cannabidiol; tetrahydrocannabinol; autism; neurodevelopment.

## ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>Figura 1.</b> Subespécies de Cannabis sativa: C. sativa, C. indica e C. ruderalis.....	40
<b>Figura 2.</b> Tricomas em folhas que produzem os compostos ativos da Cannabis.....	41
<b>Figura 3.</b> Metabolismo e regulação dos endocanabinoides no sistema nervoso central e imunológico.....	48
<b>Figura 4.</b> Fluxograma do protocolo utilizado no estudo.....	53
<b>Gráfico 1.</b> Avaliação global dos sintomas centrais característicos do TEA – SRS-2.....	65
<b>Gráfico 2.</b> Avaliação do domínio social SRS-2.....	66
<b>Gráfico 3.</b> Avaliação do domínio comportamento SRS-2.....	67
<b>Gráfico 4.</b> Avaliação do comportamento adaptativo no domínio de socialização Vineland-3 .....	68
<b>Gráfico 5.</b> Avaliação do domínio de atividades de vida diária – Vineland-3..... .....	68
<b>Gráfico 6.</b> Avaliação do domínio comunicação – Vineland-3.....	69
<b>Gráfico 7.</b> Melhora Global – Vineland-3.....	69
<b>Gráfico 8.</b> Avaliação do comportamento mal adaptado - Vineland-3.....	70
<b>Gráfico 9.</b> Aspectos de melhoras observadas.....	72
<b>Gráfico 10.</b> Efeitos adversos.....	74

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características sociodemográficas da amostra.....	62
<b>Tabela 2.</b> Prevalência de comorbidades em pacientes da amostra com Transtorno do Espectro Autista (TEA) diagnosticados tardiamente (fase adulta).....	63
<b>Tabela 3.</b> Medicamentos que os pacientes da amostra fazem uso.....	63
<b>Tabela 4.</b> Dosagem administrada por paciente T30.....	64
<b>Tabela 5.</b> Autorrelato de melhora pelo DEMC.....	72
<b>Tabela 6.</b> Efeitos adversos relatados no DEMC.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	<i>2-araquidonoilglicerol</i>
5-HT	Neurotransmissor Serotoninérgico
5-HT1A	Receptor Serotoninérgico
ABA	Análise Comportamental Aplicada
ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i>
ADOS	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>
AEA	Anandamida
APA	Associação Americana de Psiquiatria
cAMP	AMP Cíclico
CB1	Receptor canabinoide tipo 1
CB2	Receptor canabinoide tipo 2
CBC	Cannabicromeno
CBD	Canabidiol
CBG	Cannabigerol
CBN	Cannabinol
DEMC	Formulário de registro Dose, Efeito e Melhora no tratamento com <i>Cannabis</i>
DSM-I	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, First Edition</i>
FAAH	Hidrolase de amida de ácido graxo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABAR	Receptor de ácido gama-aminobutírico
GPR55	Receptor Acoplado à Proteína G 55
ISRSs	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
JZL184	Inibidor da degradação do 2-araquidonoilglicerol
MAGL	Lipase monoacilglicerol
NMDA	N-metil-D-aspartato
PF3845	Inibidor da degradação da anandamida
QSD	Questionário de Situações Domésticas
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SEC	Sistema Endocanabinoide
SNC	Sistema Nervoso Central
SOP	Síndrome do ovário policístico
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
TCD	Terapia Comportamental Dialética
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TEACCH	Tratamento e Educação para Crianças Autistas e com outros prejuízos na comunicação
THC	Delta9-tetrahidrocannabinol
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TRPV1	Receptor Vaniloide
URB597	Inibidor da degradação da anandamida

## SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	xi
ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS.....	xii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1 Referencial teórico.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1.1 O transtorno do espectro autista (TEA).....</b>	<b>17</b>
1.1.1.1 Histórico do TEA.....	17
1.1.1.2 Classificação diagnóstica do TEA.....	21
1.1.1.3 Etiologia do transtorno do espectro autista.....	23
1.1.1.3.1 Fatores genéticos.....	23
1.1.1.3.1.1 Genes de suscetibilidade.....	24
1.1.1.3.1.2 Mutações de novo.....	25
1.1.1.3.1.3 Variações no número de cópias (CNVs).....	26
1.1.1.3.2 Fatores ambientais.....	27
1.1.1.4 Fisiopatologia do TEA.....	28
1.1.1.5 Epidemiologia do autismo.....	30
1.1.1.6 O autismo na vida adulta.....	31
1.1.1.7 Tratamento do transtorno do espectro autista.....	35
<b>1.1.2 A planta <i>Cannabis sativa</i> e os fitocanabinoides como perspectiva terapêutica</b> .....	<b>37</b>
1.1.2.1 Composição química da <i>Cannabis sativa</i> .....	39
1.1.2.2 Principais compostos da <i>Cannabis sativa</i> .....	42
1.1.2.3 Efeito entourage “entourage effect”.....	43
<b>1.1.3 O sistema endocanabinoide.....</b>	<b>44</b>
<b>1.1.4 Canabinoides como terapêutica no transtorno do espectro autista.....</b>	<b>46</b>
<b>1.2 Justificativa.....</b>	<b>48</b>
<b>1.3 Hipóteses.....</b>	<b>50</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>51</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>51</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>52</b>
<b>3.1 Desenho experimental.....</b>	<b>52</b>
<b>3.2 Cenário de pesquisa.....</b>	<b>54</b>
<b>3.3 Público-alvo.....</b>	<b>54</b>
<b>3.4 Critérios de inclusão e de exclusão.....</b>	<b>54</b>
3.4.1 Critérios de inclusão.....	54
3.4.2 Critérios de exclusão.....	55

3.5 Coleta de dados.....	55
3.6 Tratamento.....	55
3.7 Ferramentas de coletas de dados.....	56
3.7.1 Escala de Responsividade Social (SRS-2).....	56
3.7.2 Escala de comportamento adaptativo: Vineland-3.....	58
3.7.3 Avaliação de ajuste de dose, protocolo DEMC (dose, efeito adverso e melhora com Cannabis).....	59
3.8 Análise dos dados.....	60
3.9 Aspectos éticos.....	60
3.10 Segurança da dose.....	60
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>62</b>
4.1 Clínicos.....	62
4.1.1 Dados epidemiológicos e sociodemográficos.....	62
4.1.2 Dados farmacológicos do estudo.....	63
4.1.3 Escala de Responsividade Social SRS-2.....	64
4.1.4 Escala de comportamento adaptativo Vineland-3.....	67
4.1.5 Protocolo DEMC.....	70
4.1.5.1 Aspectos de melhora com a titulação de dose a partir de autorrelato.....	72
4.1.5.2 Efeitos adversos.....	73
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>75</b>
5.1 Tratamentos, considerações clínicas e relação com nossos achados.....	83
5.2 Limitações do estudo.....	86
5.3 Integração do tratamento com Cannabis e psicoterapia para adultos com TEA: potencializando resultados.....	86
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>89</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>122</b>
Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.....	122
Anexo B – Anamnese.....	126
Anexo C – SRS-2: Escala de responsabilidade social - 2.....	128
Anexo D – Vineland-3.....	129
Anexo E – Protocolo DEMC.....	130

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Referencial teórico

### 1.1.1 O transtorno do espectro autista (TEA)

#### 1.1.1.1 Histórico do TEA

O termo "autismo" foi cunhado pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler em 1908. Originalmente, ele utilizou o termo para descrever uma condição subjacente à esquizofrenia, caracterizada pelo isolamento social extremo. O entendimento moderno do autismo começou a se desenvolver com a psiquiatra russa Grunya Sukhareva, que em 1924 descreveu um conjunto de características comportamentais que hoje são reconhecidas como autismo. Essas descrições precederam as publicações de Leo Kanner em 1943 e Hans Asperger em 1944, que são frequentemente citadas como os primeiros trabalhos sobre o autismo (Jackman; Zwaigenbaum, 2023).

No decorrer da década de 40, o psiquiatra Leo Kanner realizou estudos de crianças com características neurológicas, socialização e comportamentais atípicas, o que levou à descrição do que ele chamou de "distúrbio autista do contato afetivo". Em seu artigo seminal de 1943, Kanner descreveu 11 casos de crianças que exibiam um padrão de comportamento caracterizado por um desejo aparentemente extremo por solidão e uma preocupação obsessiva com a rotina e padrões pessoais. Essas crianças também demonstravam dificuldades significativas na comunicação social e na interação interpessoal, além de exibir interesses restritos e repetitivos (Rosen; Lord; Volkmar, 2021).

O caso 1 descrito por Kanner, conhecido como "Donald T.", foi especialmente marcante. Donald T. era uma criança de 5 anos que apresentava uma capacidade intelectual acima da média, mas que exibia um comportamento altamente rígido, ritualístico e repetitivo. A obsessão por números era tão alta que Donald T. passava horas repetindo sequências numéricas e realizando cálculos complexos, era uma fixação incomum por esse tipo de informação (Waltz, 2023). Donald T. era extremamente sensível a mudanças em sua rotina e ambiente. Qualquer alteração mínima em sua rotina diária ou em seu ambiente físico podia desencadear uma reação intensa e adversa, perdendo o controle. Essas reações muitas vezes incluíam explosões de raiva, agitação e comportamentos agressivos, demonstrando a dificuldade de Donald T. em lidar com a falta de previsibilidade sobre seu ambiente (Golt; Kana, 2022).

Concomitante aos estudos de Kanner, Hans Asperger, no ano de 1944, publicou

descrevendo o termo "psicopatia autista" ou "distúrbio psicopático da interação social", no artigo intitulado "*Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter*" ("Os psicopatas autistas na infância"). Em contraste com a descrição de Kanner, Asperger observou crianças com habilidades intelectuais normais ou até acima da média, que compartilhavam dificuldades semelhantes nas interações sociais, descrevendo essas crianças como tendo dificuldades em compreender nuances sociais, manter amizades e em se engajar com outras crianças (Tatzer; Maleczek; Waldhauser, 2023).

Leo Kanner e Hans Asperger conduziram suas pesquisas de forma independente, em locais distintos e em momentos diferentes, sem terem conhecimento do estudo um do outro. Kanner realizou seus estudos nos Estados Unidos, sendo professor de psiquiatria infantil na Universidade Johns Hopkins, em Baltimore, Maryland. Em 1943, publicou seu artigo seminal descrevendo o autismo infantil. Por outro lado, Asperger realizou suas pesquisas na Áustria, onde trabalhava no Hospital Infantil Universitário de Viena, em plena segunda guerra mundial.

Uma crítica comum à teoria inicial de Leo Kanner sobre o autismo é que sua descrição inicial enfatizava muito a ideia de que o autismo era causado por mães emocionalmente frias e distantes, conhecida como "teoria da mãe geladeira". Kanner sugeriu que as mães dessas crianças eram emocionalmente retraídas, o que supostamente levava à falta de desenvolvimento emocional e social em seus filhos. Essa teoria foi amplamente desacreditada e considerada altamente prejudicial, pois culpabilizava as mães pelas características autistas de seus filhos, causando estigma e sofrimento (Rosen; Lord; Volkmar, 2021).

Hans Asperger também foi alvo de críticas, especialmente relacionadas ao seu suposto envolvimento com o regime nazista durante a Segunda Guerra Mundial. Embora não existam evidências diretas de participação ativa nas práticas nazistas, algumas fontes indicam que ele pode ter se beneficiado pelos nazistas para se beneficiar em sua carreira (Gillberg, 2023). Essas revelações levantaram questões éticas sobre o legado de Asperger e sua contribuição para a compreensão do autismo, especialmente considerando que suas observações e trabalhos foram realizados durante a segunda guerra mundial no epicentro dela. Essa crítica levanta questões éticas e morais importantes sobre as práticas científicas na Áustria naquele período (Boven, 2021).

Quase uma década depois em 1952, a conceitualização do autismo infantil, descrita inicialmente por Leo Kanner, foi incorporada a primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-I) publicado através da

Associação Americana de Psiquiatria (APA). A condição foi classificada na categoria de "reações esquizofrênicas" e Kanner descreveu como um conjunto de características atípicas em crianças, que demonstravam um desejo extremo por solidão, preocupação obsessiva com a manutenção da ordem e da rotina, dificuldades acentuadas na comunicação social e interesses restritos e repetitivos (Kadiri, 2022).

A inclusão do autismo infantil no DSM-I e posteriormente, no DSM-II, publicado em 1968, o autismo ainda foi classificado sob "reações esquizofrênicas", refletindo a visão limitada e a compreensão incompleta do transtorno naquela época, que levava a confusão entre o autismo e a esquizofrenia, além disso ambos os diagnósticos compartilhavam sintomas centrais parecidos como isolamento social e comportamento repetitivo. Essa classificação imprecisa contribuía para diagnósticos errôneos e tratamentos inadequados (Schilbach, 2022).

Foi somente com a publicação do DSM-III, em 1980, que o autismo foi reconhecido como uma categoria diagnóstica distinta. Nesse manual, o "Transtorno Autista" foi formalmente separado das "psicoses infantis" e categorizado sob os "Transtornos Invasivos do Desenvolvimento" (Golt; Kana, 2022). Esta mudança significativa refletiu uma melhor compreensão do autismo como uma condição neurológica distinta, com critérios diagnósticos mais específicos, que incluíam a presença de déficits na comunicação social e comportamentos repetitivos e restritivos (Golt; Kana, 2022).

Com a publicação do DSM-III, na década de 80, pela primeira vez o autismo foi classificado como uma categoria própria. As pesquisadoras responsáveis por essas mudanças foram Lorna Wing e Judith Gould chamando de "Transtorno Autista" sendo retirado do agrupamento das "psicoses infantis" e categorizado sob os "Transtornos Invasivos do Desenvolvimento" além de apresentar critérios diagnósticos mais específicos (Milton; Waldock; Keates, 2023).

A psiquiatra e pesquisadora Lorna Wing, foi decisiva para a introdução do conceito que hoje é amplamente utilizado "espectro autista" que engloba uma gama de condições relacionadas ao autismo com diferentes graus de gravidade e diversas combinações de (Lombardo; Mandelli, 2022). Seus trabalhos ajudaram a diferenciar o autismo de outras condições psiquiátricas e a reconhecer a ampla variabilidade de apresentações do transtorno. A pesquisas epidemiológicos que foram fundamentais para a compreensão moderna do autismo, também foram realizadas por Juntas Judith Gould e Lorna Wing, na região de Camberwell, no sul de Londres, durante os anos 1970 e 1980, que ajudaram a redefinir a prevalência e a natureza do autismo (Crespi, 2022).

Um dos estudos mais influentes que realizaram foi o "*Camberwell Case Register Study*", revelando que o autismo era muito mais comum do que se pensava anteriormente e destacou a ampla variedade de manifestações do TEA (Golt; Kana, 2022). Outro importante pesquisa realizada pelas mesmas pesquisadoras levaram à criação do termo "*Triade de Impairments*" (Tríade de Comprometimentos), que descreve as três principais áreas de dificuldade para pessoas com autismo: interação social, comunicação, e comportamento repetitivo e interesses restritos (Milton; Waldock; Keates, 2023).

Já no ano de 1994, foi publicado o DSM-IV, as principais mudanças a partir das pesquisas de Lorna Wing e Judith Gould, foi então em homenagem a Hans Asperger incluído o termo Síndrome de Asperger no agrupamento dos Transtorno Invasivo do Desenvolvimento. Isso ajudou a reconhecer a variedade de manifestações do espectro autista, destacando que nem todas as pessoas com autismo apresentam comprometimento no desenvolvimento e atrasos na linguagem. Também foram introduzidos critérios diagnósticos mais específicos e detalhados para o autismo, incluindo a necessidade de prejuízos significativos na comunicação social e na interação social, além de comportamentos repetitivos e restritos (Rebecchi, 2024).

O DSM-IV-TR (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição, Texto Revisado) foi publicado em 2000 como uma revisão do DSM-IV original, com mudanças expressivas na classificação diagnóstica do TEA, agora sendo classificado dentro dos Transtornos Globais do Desenvolvimento, englobando várias condições, como Autismo Infantil, Síndrome de Asperger, Transtorno Desintegrativo da Infância e Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação. Esta categorização foi mantida para reconhecer a diversidade de apresentações dentro do espectro autista (Rosen; Lord; Volkmar, 2021).

A psicóloga e pesquisadora Catherine Lord contribuiu para as mudanças na classificação diagnóstica do autismo, na quarta edição revisada do DSM, além disso ela desenvolveu e validou instrumentos de avaliação para o diagnóstico do autismo hoje amplamente utilizados, como o ADOS (*Schedule for Autism Diagnostic Observation*) e o ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) (Lebersfeld *et al.*, 2021). Outro pesquisador que contribuiu para o DSM-IV-TR foi Michael Rutter reconhecido por suas pesquisas sobre fatores genéticos e ambientais no autismo (Rutter; Werker, 2021).

A Associação Americana de Psiquiatria (APA) em 2013 apresentou importantes atualizações na classificação e nos critérios diagnósticos do autismo e transtornos relacionados. O autismo foi reorganizado e passou a ser denominado TEA sendo

categoria diagnóstica única, que engloba várias condições que antes eram consideradas separadamente, como o Autismo Infantil, a Síndrome de Asperger e o Transtorno Global do Desenvolvimento sem outra especificação então apresentadas no DSM-IV-TR. Dentro do TEA, o DSM-V descreve três níveis de gravidade com base na necessidade de apoio: Nível 1: Requer apoio; Nível 2: Requer apoio substancial; Nível 3: Requer apoio muito substancial (Rebecchi, 2024).

### 1.1.1.2 Classificação diagnóstica do TEA

O manual de referência mundial publicado pela *American Psychiatric Association* (APA), o DSM-5-TR (2022), mantém os critérios diagnósticos de autismo estabelecidos no DSM-5 (2014), incorporando apenas ajustes textuais (APA, 2022). Esses critérios são divididos em dois domínios principais, exigidos para o diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA):

- déficits persistentes em comunicação social e interação social em diversos contextos: para atender a esse critério, o indivíduo deve apresentar todas as seguintes características, observáveis no presente ou em seu histórico clínico:
  - déficits em reciprocidade social e emocional, incluindo dificuldades em trocas sociais normais, falha em responder a interações sociais, compartilhar emoções ou reagir a sinais sociais de outras pessoas;
  - déficits em comportamentos de comunicação não verbal, com dificuldades significativas no uso e interpretação de gestos, expressões faciais, postura e contato visual, que são essenciais para a comunicação não verbal;
  - dificuldades em estabelecer, manter e compreender relacionamentos, apresentando problemas em ajustar comportamentos para se adaptar a diferentes contextos sociais, dificuldades em fazer amigos ou falta de interesse por pares.
- padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades: manifestados por pelo menos dois dos seguintes critérios:
  - movimentos, uso de objetos ou fala estereotipados e repetitivos, como comportamentos motores repetitivos, uso ritualístico de objetos ou fala idiossincrática;
  - adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal, caracterizada por extrema dificuldade com mudanças e

dependência de rotinas diárias;

- interesses altamente restritos, anormais em intensidade ou foco, como fascinação limitada a objetos ou assuntos específicos, frequentemente incomum em foco ou intensidade;
- hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou ao ambiente, com respostas anormais a sensações como sons, texturas ou luzes, podendo incluir indiferença à dor/temperatura ou fascinação por luzes ou movimentos.

Esses critérios são acompanhados por especificadores relacionados ao nível de suporte necessário e à presença de comorbidades.

Além do DSM-5-TR, outro manual relevante para diagnósticos clínicos é a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 11ª Revisão (CID-11). Publicado em 2024, o CID-11 mantém um foco semelhante ao do DSM-5-TR (Kamp-Becker, 2024), definindo o TEA por meio de critérios que enfatizam dificuldades persistentes em comunicação social e comportamentos restritos. A CID-11 apresenta a seguinte estrutura diagnóstica:

- comunicação social e interação social: requer a presença de pelo menos uma das seguintes dificuldades:
  - déficits em reciprocidade social, que se manifestam por problemas em iniciar ou responder a interações sociais de forma apropriada;
  - déficits em comportamentos de comunicação não verbal, com dificuldades em usar e interpretar comportamentos não verbais padrão durante interações sociais;
  - dificuldades em desenvolver e manter relacionamentos apropriados, incluindo incapacidade de formar amizades e relacionamentos adequados à idade e ao contexto cultural.
- padrões restritos e repetitivos de comportamento: são necessários para o diagnóstico e devem se apresentar por pelo menos uma das seguintes características:
  - comportamentos motores ou verbais repetitivos, como ecolalia, movimentos repetitivos (ex.: balançar-se) ou bater objetos;
  - adesão a rotinas ou rituais, demonstrada por extrema dificuldade em lidar com mudanças e dependência de rotinas fixas;
  - interesses intensos e restritos, caracterizados por foco exclusivo em interesses específicos, muitas vezes com profundidade excepcional.

Esses sintomas devem ser evidentes desde a primeira infância, ainda que possam não ser plenamente reconhecidos até que as demandas sociais superem as capacidades sociais do indivíduo. Adicionalmente, é relevante considerar que comportamentos em mulheres podem ser mais mascarados, interferindo no número de diagnósticos existentes.

### 1.1.1.3 Etiologia do transtorno do espectro autista

O TEA é uma condição neurobiológica complexa com uma etiologia multifatorial. As causas do TEA ainda não são totalmente compreendidas, existem muitas pesquisas que apontam múltiplos fatores, interações entre a genética e a biologia, ambiente e epigenética que contribuem para sua etiologia (Eisenstat *et al.*, 2023; Thapar; Rutter, 2021). Uma pesquisa de 2019 com 2.001.631 indivíduos, incluindo 22.156 diagnosticados com TEA. Apresentou de resultado forte relação encontrada com fatores genéticos (81.2% de influência genética e influência menos robusta de fatores maternos como a existência de síndrome do ovário policístico (SOP). Fatores ambientais não compartilhados também mostraram contribuição consistente para o risco de TEA (26.5% entre os países nórdicos) (Tseng *et al.*, 2022). Idades avançadas dos genitores no momento da concepção estão associadas a um risco aumentado de TEA nos filhos. Por exemplo, um estudo mostrou um risco ajustado de 1,41 vezes mais prevalente para mães mais velhas e 1,55 vezes para pais mais velhos (Yoon *et al.*, 2020).

#### 1.1.1.3.1. Fatores genéticos

O autismo é fortemente influenciado por fatores genéticos, conforme evidenciado por estudos em gêmeos e famílias (Khogeer *et al.*, 2022). Variações genéticas, incluindo mutações de novo e variantes herdadas, desempenham um papel crítico na predisposição ao transtorno. Mais de 600 genes estão associados aos transtornos do neurobiológicos como um todo, incluindo o autismo, apontando assim a heterogeneidade e complexidade do espectro (Khogeer *et al.*, 2022).

Este número de 600 genes pode incluir uma variedade de genes associados a uma ampla gama de distúrbios do neurodesenvolvimento, não apenas o autismo. Esses genes podem estar envolvidos em condições como TDAH, esquizofrenia, síndrome de Down, entre outras, além do autismo (Eisenstat *et al.*, 2023). O apontamento deste número expressivo de genes aponta a inclusão de genes que afetam o cérebro e o

desenvolvimento neurológico de formas que podem não ser exclusivamente autistas, mas que compartilham algumas vias biológicas comuns (Garrido-Torres *et al.*, 2024).

Além disso existe a plataforma *Simons Foundation Autism Research Initiative (Human Gene Module – Sfari Gene, 2024)*, que é específica para o autismo e cataloga genes com base em uma rigorosa revisão da literatura e avaliações que consideram evidências diretas de associação com o autismo (*Human Gene Module – Sfari Gene, 2024*). O número de 212 genes refere-se especificamente a genes que foram identificados como tendo uma ligação com o autismo através de estudos bem fundamentados e que atendem a critérios rigorosos de inclusão (*Human Gene Module – Sfari Gene, 2024*).

Os genes no SFARI são categorizados com base na força das evidências que os associam ao autismo. Estas categorias variam de genes de alta confiança (Categoria 1) a genes com evidências mínimas (Categoria S). Ainda a plataforma fornece informações detalhadas sobre cada gene, incluindo mutações conhecidas, fenótipos associados e mecanismos biológicos potenciais.

#### 1.1.1.3.1.1 Genes de suscetibilidade

Os genes de suscetibilidade são aqueles que, quando mutados ou variados, aumentam a probabilidade de uma pessoa fechar diagnóstico para o autismo. Esses genes estão envolvidos em diferentes funções biológicas, como o desenvolvimento e a função dos neurônios, a formação de sinapses, e a transmissão de sinais entre as células cerebrais, a heritabilidade do autismo, em estudos de gêmeos e estimada entre 50% e 90% (Khogeer *et al.*, 2022). Os principais genes de suscetibilidade ao TEA pesquisados até o presente momento são:

- SHANK3: este gene é responsável para o desenvolvimento e a função das sinapses no cérebro. Mutações no SHANK3 são uma das causas mais bem estudadas do autismo (Monteiro; Feng, 2018) (Huang; Qi; Xu, 2023; Monteiro; Feng, 2018);
- os genes da neuroligina, NLGN3 e NLGN4: estão envolvidos na formação de sinapses. Mutações nesses genes foi associada ao autismo, destacando a importância da função sináptica adequada para a neurologia típica (Sindi, 2023; Toya *et al.*, 2023);
- o gene MECP2: associado à síndrome de Rett, um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta principalmente meninas pode também estar associado ao TEA, inclusive a prevalência de TEA e síndrome de Rett é recorrente.

MECP2 desempenha função da regulação da expressão de outros genes e na manutenção da função neuronal (Khogeer *et al.*, 2022);

- o gene CNTNAP2, que codifica uma proteína envolvida na interação celular no sistema nervoso, tem sido associado ao autismo em alguns estudos. Variações em CNTNAP2 também estão relacionadas a diferenças na linguagem e capacidades cognitivas (Jang *et al.*, 2022; Scott *et al.*, 2020); e
- FMR1 primariamente associado à síndrome do X frágil, a coexistência dessa síndrome e de TEA é comum. Mutações neste gene também podem contribuir para características autistas. A proteína FMRP, produzida pelo gene FMR1, é importante para a regulação da transmissão sináptica e o desenvolvimento cerebral (Fyke; Velinov, 2021).

Os genes de suscetibilidade no autismo geralmente não devem ser apontados como causa direta ou exclusiva, eles contribuem para um risco aumentado de autismo em combinação com outros fatores genéticos e ambientais. Uma mesma variação genética pode levar a diferentes manifestações do transtorno, assim mostrando-se heterogêneo, dependendo de outros genes com os quais interage e de influências ambientais.

#### 1.1.1.3.1.2 Mutações de novo

A origem das *Mutações de Novo*, dentro do espectro autista, assim como em outras condições, pode ocorrer durante a formação do óvulo, espermatozoide ou embrião, resultando em uma variação genética que é única em cada pessoa e não precedente do genoma dos genitores. Essas mutações podem ocorrer em qualquer momento da formação do gameta ou nas primeiras etapas do desenvolvimento embrionário (Mohiuddin; Kooy; Pearson, 2022).

É apontado que entre 5% e 15% dos indivíduos com TEA possuem *Mutações de Novo*. A utilização do sequenciamento de exoma e genoma, permite com que essa investigação seja feita, demonstrando sua prevalência em famílias com um único indivíduo com o diagnóstico, em comparação com aquelas com histórico (Kim *et al.*, 2022).

Genes como CHD8, estão implicados em processos de desenvolvimento neural, têm sido associadas ao TEA. Essas mutações resultam em alterações significativas na função e estrutura das células cerebrais, contribuindo diretamente para as manifestações do autismo (An *et al.*, 2020; Shiraishi *et al.*, 2024). Além disso os genes de *Mutação de*

Novo associados ao TEA incluem: ADNP, presente em deficiências intelectuais e atrasos no desenvolvimento, já o gene DYRK1A, pode causar impacto significativo no desenvolvimento cognitivo e motor, o gene GRIN2B, codifica uma subunidade do receptor NMDA, leva a alterações na função sináptica. Já o gene da *Mutação de Novo*, SCN2A, que codifica um canal de sódio neuronal, têm sido ligados a diagnósticos do desenvolvimento neurológico. Já o gene PTEN, sua alteração pode estar ligada a macrocefalia e autismo, com uma ampla gama de expressão fenotípica, existem outros genes que podem estar ligados ao autismo como, ANKRD11, ARID1B e ARID1B (Mohiuddin; Kooy; Pearson, 2022).

#### 1.1.1.3.1.3 Variações no número de cópias (CNVs)

Alterações no número de cópias de genes como duplicações ou deleções, também podem estar relacionadas ao TEA. As deleções do DNA são perdas de segmentos do genoma, levando a perda de um ou mais genes inteiros, o que pode interromper vias metabólicas ou regulatórias, levando a defeitos no desenvolvimento ou doenças (Lin *et al.*, 2022).

As duplicações de DNA, que são ganhos de segmentos do genoma, levam a um excesso de expressão gênica, causando desequilíbrios na homeostase celular e alterações fenotípicas devido ao aumento do número de genes. As inversões, outro tipo de alteração que pode ocorrer, acontece quando um segmento de DNA é invertido dentro do genoma. Embora as inversões não alterem o número de cópias, podem ter impactos significativos na regulação dos genes ou interromper elementos regulatórios importantes (Lowther *et al.*, 2023).

Translocações são trocas de material genético entre cromossomos não homólogos. Assim como nas inversões, as translocações não mudam o número de cópias, mas podem ter efeitos sobre a expressão gênica e a função celular, especialmente se alterarem a arquitetura cromossômica ao redor de genes importantes. Essas alterações podem impactar a função cerebral e contribuir para os sintomas do TEA, como dificuldades na comunicação e comportamentos repetitivos (Khogeer *et al.*, 2022).

É possível ainda ocorrer efeitos combinados os CNVs podem envolver combinações complexas de duplicações, deleções e outras alterações, essa complexidade pode resultar em fenótipos inesperados ou severos, presente em casos de autismo com maior nível de suporte (Thapar; Rutter, 2021).

### 1.1.1.3.2 Fatores ambientais

Um dos fatores de risco ambientais é a infecção materna durante a gravidez, decorrentes dos efeitos teratogênicos de infecções maternas como rubéola, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii*. Estes achados estão bem estabelecidos. Pesquisas com modelos animais documentaram a conexão entre infecção pré-natal e comportamentos semelhantes ao autismo na prole (Ohkawara *et al.*, 2015).

Uma meta-análise recentemente publicada indica que a infecção materna durante a gravidez está associada a um aumento de 12% nas chances de TEA na estimativa combinada, com vários efeitos de confusão considerados (Jiang *et al.*, 2016; Luhach *et al.*, 2023). O risco de TEA foi encontrado entre pacientes que necessitaram de hospitalização para o tratamento da infecção materna durante a gravidez (Luhach *et al.*, 2023).

Um estudo de coorte de base populacional usando o *Taiwan Maternal and Child Health* de 2004–2008, com 916.315 indivíduos. Um total de 9.474 (1,0%) crianças foram diagnosticadas com TEA, entre as quais 1.594 (16,8%) tinham deficiência intelectual (DI) concomitante. A idade gestacional mais baixa apresentou maiores chances de TEA com DI. Foi demonstrado que a idade gestacional e o grau pequeno para a idade gestacional (PIG), estão ambos associados à suscetibilidade ao TEA, com ou sem DI concomitante (Luhach *et al.*, 2023).

Complicações como hemorragia cerebelar, hipóxia intraparto e histórico de cuidado intensivo neonatal aumentam o risco de TEA. Indivíduos prematuros com volume cerebelar reduzido, sem lesão no cerebelo, apresentaram pontuações mais altas no M-CHAT, um instrumento que investiga características de Autismo (Atladóttir *et al.*, 2010; Luhach *et al.*, 2023).

Uma meta-análise de 29 estudos de coorte, incluindo 5.100 bebês, examinou o impacto do uso de medicamentos antiepilépticos durante a gravidez ou amamentação no neurodesenvolvimento de bebês, apresentando que o único fármaco que se mostrou de risco foi o valproato de sódio, associado a um maior número de crianças com atraso no desenvolvimento cognitivo em comparação com controles (Hodges; Fealko; Soares, 2020).

#### 1.1.1.4 Fisiopatologia do TEA

A fisiopatologia do TEA ainda não está elucidada de forma completa, multifatorial, envolve alterações significativas no funcionamento cerebral, que são evidenciadas por diversos achados em estudos neurobiológicos. Essas alterações são primariamente observadas na organização e na função das redes neurais, influenciando a comunicação e o processamento cerebral (Hodges; Fealko; Soares, 2020).

No TEA, padrões variados de conectividade cerebral têm um impacto significativo nas manifestações clínicas do transtorno. A subconectividade, é uma característica mais amplamente observada em pesquisas, apresentando-se predominantemente em conexões corticais e subcorticais de longa distância, ao contrário das conexões corticais de curta distância. Esse padrão de conectividade reduzida é especialmente evidente em contextos que requerem o processamento de funções cognitivas e sociais de forma ampla, mas não é tão pronunciado em tarefas sensoriais e perceptivas de baixo nível (Kana; Libero; Moore, 2011).

A subconectividade funcional no TEA pode ser atribuída a anormalidades anatômicas subjacentes, como problemas na integridade da substância branca (Kana; Libero; Moore, 2011). Essas anormalidades estruturais comprometem a eficácia das redes neurais em sustentar comunicações neurais, comprometendo a execução de muitas funcionalidades neurológicas (Carroll *et al.*, 2021).

Como resposta a essas limitações, o cérebro no TEA pode desenvolver estratégias compensatórias. Uma dessas estratégias é a superconectividade, observada principalmente nas áreas frontal e posterior do cérebro (Kana *et al.*, 2014). Essa superconectividade pode ser interpretada como uma tentativa de compensar a subconectividade, mas pode levar a desequilíbrios funcionais, manifestando-se como déficits em tarefas que exigem uma integração eficiente entre as regiões frontal e parietal (Carroll *et al.*, 2021).

Estes achados destacam a complexidade da rede neural no TEA e sugerem que tanto as interrupções na conectividade quanto as tentativas de compensação do cérebro contribuem para as características comportamentais e cognitivas do transtorno. Além dos fatores genéticos e outras abordagens fisiopatológicas têm sido exploradas no TEA, incluindo disfunções neurotransmissoras, alterações na conectividade cerebral e desequilíbrios hormonais. Essas áreas de pesquisa estão em constante evolução, buscando uma compreensão mais abrangente da fisiopatologia do TEA (Benabdallah *et*

*al.*, 2022).

Pesquisas de espectroscopia de ressonância magnética identificaram uma concentração reduzida de glutamato no estriado de adultos com TEA idiopático e em modelos de camundongos, especialmente nos que possuem mutações no gene SHANK3 e no complexo *neuroligina-neurexina*. Paralelamente, reduções no neurotransmissor inibitório GABA foram detectadas, variando conforme a idade, em áreas funcionais críticas como as regiões motora, visual, auditiva, somatossensorial e na região *perisylviana* do hemisfério esquerdo, contribuindo para o processamento anormal de informações (Benabdallah *et al.*, 2022; Purcell *et al.*, 2001).

Recentemente, avanços na espectroscopia de ressonância magnética (RM) têm permitido uma análise mais detalhada das dinâmicas neuroquímicas subjacentes a este transtorno, particularmente no que tange aos sistemas GABAérgico e glutamatérgico. Além disso, mutações no gene MECP2, conhecidas por provocarem a síndrome de Rett e outros transtornos neuropsiquiátricos, incluindo sintomas autistas, têm sido associadas a uma disfunção GABAérgica específica. Essa disfunção é caracterizada pela redução nos níveis de descarboxilase-1 e -2 do ácido glutâmico e diminuição da imunorreatividade do GABA, impactando diretamente a fisiologia sináptica e contribuindo para os comportamentos repetitivos e características da síndrome de Rett e do autismo (Feige *et al.*, 2021; Pejhan; Rastegar, 2021).

A análise de biomarcadores plasmáticos em crianças com TEA revelou alterações significativas nos níveis de GABA e glutamato. Observou-se uma elevação do GABA plasmático e da razão glutamato/glutamina, enquanto os níveis de glutamina plasmática e as razões glutamato/GABA apresentaram-se reduzidos em comparação com controles (Benabdallah *et al.*, 2022).

A correlação da inflamação na fisiopatologia do autismo é apontada em várias pesquisas (Abdallah *et al.*, 2013; Devi *et al.*, 2015; Turcotte *et al.*, 2016). O principal papel da micróglia e dos astrócitos ao detectarem alterações no ambiente neural, como danos aos neurônios ou invasão patogênica, respondem liberando citocinas e quimiocinas. Essas moléculas atuam como mediadores de sinalização que regulam a comunicação entre as células imunes residentes e periféricas, coordenando uma resposta inflamatória sistemática.

Estes achados são vistos como possíveis etiologias do autismo, mas também os funcionamentos fisiopatológicos do diagnóstico. Em humanos foi estabelecido que a infecção durante a gravidez induz a ativação imunológica materna que afeta o sistema

nervoso dos descendentes. As correlações entre astrócitos, ativação microglial, neuroinflamação causada pela microbiota intestinal e desregulação imune em pacientes com TEA também estão envolvidos no mecanismo patológico (YU; Stronach; Harrison, 2020; MILLER et al., 2013).

Outro mecanismo que tem atraído muita atenção é o comprometimento funcional de regiões cerebrais e circuitos neurais. Autópsias de pacientes com TEA revelaram mudanças estruturais significativas em seus cérebros, incluindo proporções alteradas de matéria cinzenta/branca, aumento do número de neurônios, diminuição do volume do corpo neuronal, aumento do número de células gliais e alterações nas espinhas dendríticas e nos vasos sanguíneos cerebrais (SU *et al.*, 2021).

Do ponto de vista neuroanatômico e neurofisiológico, áreas cerebrais com circuito neural oriundo de falhas na poda neural e com crescimentos atípicos estão relacionadas às funções sociais e de linguagem. Estruturalmente, há células neuronais menores e em maior densidade no hipocampo, sistema límbico, córtex entorrinal e amígdalas, sendo que partes do cérebro como o cerebelo possuem células de *Purkinje* menores e em menor quantidade. No sistema límbico parecem estar acomodadas em menor densidade, e no córtex frontal estão organizadas em minicolunas sendo menores e mais isoladas entre si. As implicações quanto ao tamanho são que algumas regiões são maiores ou crescem mais durante o período de formação, enquanto outras partes do encéfalo são menores ou regridem em tamanho com funcionalidade reduzida durante o crescimento. Quanto às fibras de conexão, estas se apresentam mais esparsas (HASHEM *et al.*, 2020; PONTON *et al.*, 2020).

#### 1.1.1.5 Epidemiologia do autismo

As primeiras estimativas da prevalência de autismo que ocorreu na década de 60 apontava que 1 a cada 10.000 indivíduos tivesse o diagnóstico, já 20 anos depois na década de 80 apontava que 72 a cada 10.000 pessoas pudesse ter o diagnóstico, logo após os anos 2000, aumentando para 1% da população. Estudos recentes relatam prevalência de mais de 2% da população americana, os dados americanos são amplamente utilizados, por ter um órgão regulador amplamente validado, com mensurações de diversas condições (Rosen; Lord; Volkmar, 2021) (Zeidan *et al.*, 2022).

Em 2020, a prevalência TEA em crianças de 8 anos nos Estados Unidos 1 em 36 crianças de até 8 anos (Maenner *et al.*, 2023). Essa estimativa representa um aumento

em relação aos anos anteriores (2000-2018), quando a prevalência variou de 1 em 150 nos anos 2000 e 1 em 44 crianças de até 8 anos, no ano de 2018 (Van't Hof *et al.*, 2021).

Utilizando banco de dados mundiais, foi apontado que a prevalência de TEA, investigado por uma meta-análise de 74 estudos publicados entre 2008 e 2021, foi estimada em 0,6%. A prevalência variou conforme cada continente, sendo 0,4% na Ásia, 1% na América, 0,5% na Europa, 1% na África e 1,7% na Austrália (Lord *et al.*, 2020).

A prevalência de autismo é maior entre os meninos do que entre as meninas, com uma proporção de 3,8 meninos para cada 1 menina. A prevalência global de TEA entre os meninos foi de 1 a cada 23, enquanto entre as meninas foi de 1 em 88 meninas (Diemer; Gerstein; Register, 2022). A relação comparando grupos étnicos, encontrou prevalência do Autismo menor entre crianças brancas não hispânicas apontando a proporção de 1 a cada 41 e crianças de duas ou mais raças com 1 a cada 44 em comparação com crianças negras não hispânicas, hispânicas e asiáticas ou das ilhas do Pacífico não hispânicas, 29,3% de crianças negras não hispânicas, 31,6% de crianças hispânicas e asiáticas e 33,4% ilhas do pacífico por 1.000 (Van't Hof *et al.*, 2021).

#### 1.1.1.6 O autismo na vida adulta

O autismo em crianças e em adultos de acordo com a classificação diagnóstica é exatamente a mesma, porém adultos apresentam características que diferem significativamente das características observadas na infância, o que veio limitando tanto o diagnóstico quanto o tratamento (Huang *et al.*, 2024). O diagnóstico de TEA quando se trata de adultos é muitas vezes tardio, com muitos indivíduos recebendo o diagnóstico após anos de dificuldades sociais, emocionais e profissionais com muitas dificuldades e incompreensão do seu perfil de funcionamento (Huang *et al.*, 2020).

Entre os sinais mais comuns de TEA em adultos estão as dificuldades em interpretar e entender o que os outros estão pensando ou sentindo chamado de Teoria da Mente, o que pode levar a mal-entendidos e interações sociais que acabam limitando a comunicação assertiva. A ansiedade em situações sociais ou também uma forte sobrecarga após interações sociais que estão fora de seu foco de interesse, o que contribui para uma tendência ao isolamento ou uma preferência por atividades dentro de áreas de interesse. Esses adultos muitas vezes parecem contundentes ou desinteressados, mesmo sem essa intenção, devido à dificuldade em expressar emoções e compreender as sutilezas da comunicação não verbal, além da dificuldade em manter o

fluxo do diálogo (Moore; Cassidy; Rodgers, 2024).

O comportamento observado em adultos é a necessidade de manter rotinas rígidas e a dificuldade em lidar com mudanças, caso não seja do seu interesse. Além disso, muitos adultos com TEA interpretam as coisas de forma literal, o que pode dificultar a compreensão de metáforas ou expressões idiomáticas, e tendem a evitar o contato visual e outros tem contato visual atípico, o que pode ser percebido como falta de interesse (Ridgway et al., 2024).

O *hiperfoco* ou chamado *flow* é uma característica frequentemente associada a adultos dentro do espectro, refere-se à capacidade de concentração intensa em um único interesse ou atividade por longos períodos, perdendo a noção do tempo, muitas vezes alterando as percepções fisiológicas como sono ou fome. Estudos indicam que essa habilidade é mais prevalente em indivíduos com TEA do que em outras populações, como aqueles com TDAH, e pode ser tanto uma vantagem quanto uma limitação dependendo do contexto (Dupuis et al., 2022; Rapaport et al., 2023). Enquanto o *hiperfoco* pode permitir que adultos autistas alcancem altos níveis de especialização em áreas específicas, ele também pode levar à negligência de outras responsabilidades e dificuldades em mudar de tarefa. Pesquisas mostram que cerca de 30% a 50% dos indivíduos com TEA relatam experiências regulares de *hiperfoco*, muitas vezes ligadas a padrões repetitivos de comportamento e atenção ao detalhe (Dupuis et al., 2022). Embora o termo *hiperfoco* tenha conotações negativas devido à sua associação com dificuldade de flexibilidade cognitiva, ele compartilha muitas semelhanças com o conceito de *flow*, um estado positivo de absorção total na tarefa, mas sem os mesmos desafios de transição de foco (Geurts; Corbett; Solomon, 2009).

O mascaramento do autismo, também conhecido como “*masking*” camuflagem, é uma estratégia comportamental na qual indivíduos autistas ajustam ou escondem suas características para se conformar às normas sociais, frequentemente com o intuito de evitar o estigma ou facilitar interações sociais (Hull; Petrides; Mandy, 2020). Estudos indicam que cerca de 70% dos adultos autistas utilizam alguma forma de camuflagem em seu cotidiano, sendo esta prática mais prevalente entre mulheres, possivelmente contribuindo para o diagnóstico tardio nessa população (Cook et al., 2021). Embora o mascaramento possa temporariamente melhorar a aceitação social, ele está associado a consequências psicológicas adversas, como aumento significativo de estresse, exaustão emocional (Moore; Cassidy; Rodgers, 2024). Dados recentes sugerem que indivíduos que mascaram suas características têm maior probabilidade de experimentar sintomas de

burnout correlacionado ao autismo, uma condição caracterizada por esgotamento extremo, dificuldades em funcionar e uma diminuição na qualidade de vida (Raymaker *et al.*, 2020).

A alexitimia é uma condição subclínica caracterizada pela dificuldade em identificar e descrever as próprias emoções, sendo altamente prevalente em adultos com autismo. Estudos indicam que cerca de 50% a 55% dos adultos autistas apresentam traços alexitímicos, em comparação com aproximadamente 4% na população neurotípica (Albantakis *et al.*, 2020). A dificuldade em reconhecer e regular emoções pode exacerbar os desafios de interação social e contribuir para um aumento na vulnerabilidade a alterações emocionais e comportamentais.

Após exposição a ambientes disfuncionais, saída da rotina, exposição a ambientes sensoriais muito intensos, com muito barulho ou cheiros muito diferentes, também após eventos que sejam necessários mascaramentos, cerca de 50 a 70% das pessoas com TEA tem respostas intensas e involuntárias, chamadas de *shutdown* e *meltdown*. Um *shutdown* é uma reação em que o indivíduo se retira ou se "desliga" como uma forma de proteção contra o excesso de estímulos; isso pode se manifestar como imobilidade, silêncio ou incapacidade de responder ao ambiente (Phung *et al.*, 2021). Em contraste, um *meltdown* é uma explosão emocional caracterizada por comportamentos intensos, como gritos, choros, ou atos físicos de descontrole, resultante da incapacidade de processar e lidar com uma sobrecarga extrema (Lewis; Stevens, 2023). Esses episódios são desencadeados por fatores como alterações inesperadas na rotina, ambientes sensorialmente sobrecarregados, ou situações emocionalmente estressantes. Estudos indicam que aproximadamente 50% a 70% dos adultos autistas relatam experiências regulares de shutdowns ou meltdowns, com impactos significativos na qualidade de vida e funcionalidade diária (Kerns; Newschaffer; Berkowitz, 2015; Samson *et al.*, 2015).

O mascaramento das limitações que adultos com autismo apresentam, muitas vezes resultam em um diagnóstico tardio ou falta de diagnóstico, o que, por sua vez, desencadeia desafios contínuos, incluindo uma maior incidência de comorbidades como ansiedade, depressão, risco de suicídio, síndrome do pânico e dificuldades na regulação emocional. Estudos indicam que aproximadamente 50% a 80% dos adultos com TEA sofrem de algum transtorno de ansiedade, sendo que o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma das comorbidades mais comuns, afetando cerca de 40% desses indivíduos (Hollocks *et al.*, 2014). A depressão também é prevalente, com taxas que variam de 30% a 50% entre adultos autistas, sendo muitas vezes exacerbada pela

falta de suporte social e o estigma associado ao TEA (Thiel *et al.*, 2024). Além disso, o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) coexiste em cerca de 20% a 40% dos casos, complicando ainda mais o manejo do TEA (Yoshida *et al.*, 2024).

Transtornos obsessivo-compulsivos (TOC) são diagnosticados em aproximadamente 17% a 37% dos adultos autistas, uma taxa significativamente superior à observada na população geral, refletindo a tendência desses indivíduos a desenvolver rituais e comportamentos repetitivos como mecanismo de regulação (Russell *et al.*, 2022). O Transtorno de humor Bipolar também é uma comorbidade relevante, presente em cerca de 7.5% dos casos, e a psicose ocorre em torno de 9.5% dentro de adultos com TEA (Varcin *et al.*, 2022).

A prevalência de ideação suicida e tentativas de suicídio entre adultos autistas é significativamente alta e preocupante. Pesquisas realizadas por Cassidy *et al.* (2014) revelaram que 66% dos adultos recentemente diagnosticados com autismo relataram ter considerado o suicídio em algum momento de suas vidas. Além disso, 35% desses indivíduos afirmaram que chegaram a planejar ou tentar suicídio (Blanchard *et al.*, 2021).

A avaliação clínica de TEA em adultos envolve uma abordagem multidisciplinar tanto o psiquiatra pode identificar sintomas sugestivos e encaminhar o paciente para uma avaliação mais detalhada por um neuropsicólogo, ou o próprio indivíduo ou familiares percebem essa hipótese e buscam o neuropsicólogo, para fazer uma avaliação neuropsicológica (R. Bradbury *et al.*, 2022). A avaliação neuropsicológica é um processo que busca avaliar as características de funcionamento através de ferramentas padronizadas e validadas para delinear o perfil cognitivo, avaliando cognição, humor, funções executivas, personalidade, memória, atenção e vários outros constructos do funcionamento neurológico, emocional e comportamental, para assim gerar um laudo com a conclusão se existe a hipótese de um diagnóstico, como também se são traços e as características apresentadas neste exato momento. Essa ferramenta ajuda a identificar possibilidade diagnóstica de condições de humor, neurodesenvolvimento e diversas outras condições clínicas, assim como identificar comorbidades (Haigh *et al.*, 2020).

As abordagens terapêuticas para adultos geralmente envolvem uma combinação de intervenções psicoterapêuticas, farmacológicas e de suporte social, todas visando não apenas o manejo dos sintomas centrais do TEA, mas também o tratamento das comorbidades associadas, como ansiedade, depressão e desregulação emocional (Camm-Crosbie *et al.*, 2019).

A Terapia Comportamental Dialética (DBT) é uma das abordagens

psicoterapêuticas que tem mostrado resultados promissores em adultos autistas, que apresentem características de desregulação emocional e comportamentos autolesivos. Um estudo recente demonstrou que aproximadamente 65% dos participantes experimentaram uma redução significativa na desregulação emocional após a DBT, com melhorias mantidas em até quatro meses de seguimento (Bemmouna *et al.*, 2021).

O tratamento farmacológico direcionado diretamente aos adultos dentro do espectro, uso de antidepressivos e ansiolíticos é prevalente para o tratamento das comorbidades de ansiedade e depressão. Estudos mostram que entre 40% e 60% dos adultos autistas utilizam alguma forma de medicação para gerenciar esses sintomas. Embora os medicamentos possam ser eficazes, há uma variação considerável na resposta individual, o que demonstra a necessidade de um acompanhamento médico personalizado e contínuo (Pérez Miguel *et al.*, 2023). Por exemplo, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são frequentemente prescritos, mas cerca de 30% dos indivíduos relatam efeitos colaterais significativos, como agitação ou sonolência excessiva, que podem limitar o uso prolongado desses medicamentos (Camm-Crosbie *et al.*, 2019).

Além das abordagens clínicas, o suporte social desempenha um papel essencial no tratamento de adultos com TEA. Programas de inclusão social que oferecem apoio no desenvolvimento de habilidades sociais e no ambiente de trabalho são fundamentais. Dados indicam que aproximadamente 50% dos adultos autistas enfrentam desafios significativos no ambiente de trabalho, e programas de suporte têm mostrado melhorar as taxas de retenção no emprego em até 20% (Nicholas; Klag, 2020).

A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é amplamente utilizada para ajudar adultos autistas a lidar com a ansiedade e depressão, além de melhorar as habilidades de resolução de problemas. Estudos indicam que a TCC pode reduzir os sintomas de ansiedade em até 50% dos casos, com melhorias significativas nas habilidades sociais e de enfrentamento. A eficácia da TCC está ligada a intervenções que incluem a adaptação dos princípios terapêuticos às necessidades individuais dos adultos com TEA (Anderson; Morris, 2006; Camm-Crosbie *et al.*, 2019).

#### *1.1.1.7 Tratamento do transtorno do espectro autista*

O tratamento do TEA é composto de várias abordagens comportamentais e farmacológicas. As intervenções comportamentais, como a Análise Comportamental

Aplicada (ABA) (Da Silva Medeiros *et al.*, 2021), têm forte embasamento científico para o tratamento, focando no desenvolvimento de habilidades sociais, de comunicação e de aprendizagem desde a infância. Modelos de tratamento abrangentes e intervenções focadas são aplicados com base nas necessidades específicas do indivíduo (Chahin *et al.*, 2020).

O tratamento farmacológico do TEA envolve uma ampla variedade de fármacos psicotrópicos para os sintomas associados à condição, contudo, não existe tratamento direcionado aos sintomas centrais. Os únicos fármacos especificamente aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) são antipsicóticos atípicos (Lord *et al.*, 2020). Estes são prescritos principalmente para tratar sintomas de irritabilidade severa em crianças e adolescentes com TEA (Styles *et al.*, 2020). Os dois medicamentos são a risperidona, aprovada para uso em crianças e adolescentes com idades entre 5 e 16 anos para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, incluindo sintomas de agressividade, autolesão, acessos de raiva e humor rapidamente flutuante. Outro antipsicótico atípico é o aripiprazol, aprovado para crianças e adolescentes com idades entre 6 e 17 anos para os mesmos sintomas que a risperidona (Persico *et al.*, 2021).

Estes fármacos são aprovados especificamente para tratar sintomas comportamentais graves e não tratam as causas subjacentes do TEA ou outros sintomas centrais do transtorno, como problemas de comunicação social e comportamentos repetitivos. Com limitações decorrentes dos possíveis efeitos colaterais graves, incluindo ganho de peso, desenvolvimento de diabetes e movimentos involuntários (Zhou *et al.*, 2021).

Tratamentos com antidepressivos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) ou *Selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), como sertralina, fluoxetina e escitalopram, têm sido utilizados para tratar ansiedade, depressão e comportamentos repetitivos, mas os resultados são mistos, em algumas publicações apontam uma melhora expressiva e em outras não tem significância estatística. O tratamento com antidepressivos mostra-se insuficiente já que os sintomas centrais do autismo vão além de comportamentos repetitivos, precisando fazer o uso de polifarmácia (Zhou *et al.*, 2021). É frequente a prescrição de estimulantes usados principalmente para sintomas de TDAH, condição comorbidade frequente, como metilfenidato e anfetaminas. Eles apresentam efeitos rápidos, mas os benefícios no contexto do TEA são menos evidentes (Rodrigues *et al.*, 2020).

Recentemente, a *Cannabis sativa* tem sido estudada como uma possível

alternativa terapêutica para o tratamento de sintomas associados ao TEA, especialmente devido à sua interação com o sistema endocanabinoide (SEC). O SEC desempenha um papel crucial na regulação de funções neurológicas e comportamentais, como humor, memória e resposta ao estresse. Composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), endocanabinoides e enzimas, o SEC pode ser modulado por fitocanabinoides, como o tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que são os principais componentes da *Cannabis* (Russo, 2016).

Estudos recentes sugerem que o CBD, um componente não psicoativo da planta, pode ter efeitos terapêuticos em sintomas relacionados ao TEA, como irritabilidade, ansiedade e comportamentos repetitivos, sem os efeitos colaterais severos associados aos antipsicóticos e antidepressivos tradicionais (Poleg *et al.*, 2019). Além disso, sua ação anti-inflamatória e ansiolítica pode contribuir para a regulação da hiperatividade neural frequentemente observada em pessoas com TEA (Aran *et al.*, 2019a). Os mecanismos de ação do CBD estão relacionados à modulação dos receptores CB1, predominantemente encontrados no sistema nervoso central, e dos receptores CB2, presentes no sistema imunológico.

Ensaio clínicos iniciais têm demonstrado resultados promissores, com redução significativa de sintomas comportamentais e melhora na qualidade de vida dos indivíduos tratados com extratos ricos em CBD, embora ainda haja a necessidade de mais pesquisas controladas para definir as dosagens, segurança a longo prazo e eficácia em diferentes populações (Barchel *et al.*, 2019). Esses achados sugerem que o tratamento à base de *Cannabis* pode representar uma opção complementar ou alternativa ao uso de fármacos psicotrópicos tradicionais, particularmente para aqueles que não respondem bem às terapias convencionais ou que apresentam efeitos colaterais adversos significativos.

### **1.1.2 A planta *Cannabis sativa* e os fitocanabinoides como perspectiva terapêutica**

A *Cannabis sativa* tem uma longa história de uso tanto no tratamento de diversas condições quando para uso medicinal, recreativo e na manufatura (Hand *et al.*, 2016). As primeiras evidências arqueológicas sugerem que a planta foi cultivada inicialmente na Ásia Central, por volta de 2.500 a.C. A partir desta região, seu uso e cultivo se expandiram para outras partes do mundo antigo. Na China, a *Cannabis* foi uma das primeiras plantas a serem cultivadas, seu uso medicinal é registrado em textos antigos (Andre; Hausman; Guerriero, 2016). O Imperador *Shen Nung*, é frequentemente citado em textos antigos, incluído a *Cannabis* em seus livros de ervas medicinais, o *Pen Ts'ao*

*Ching*, datado de cerca de 2.700 a.C. A planta era utilizada para tratar diversas condições, como dores reumáticas, constipação, malária e até mesmo problemas menstruais (Fordjour *et al.*, 2023).

Além de seus usos medicinais, a *Cannabis* também foi valorizada na China por suas fibras, que eram utilizadas para fabricar tecidos, cordas e papel (McPartland; Hegman; Long, 2019). O cânhamo, obtido das fibras da *Cannabis*, foi uma das principais matérias-primas na confecção de roupas, especialmente para as classes mais pobres, além disso era utilizado na produção de papel, que foi fundamental para a disseminação da escrita (Hand *et al.*, 2016). Na Índia, a *Cannabis* possui uma rica tradição tanto medicinal quanto espiritual. A planta é mencionada nos textos védicos, datados de cerca de 1.500 a.C., onde é chamada de "*bhang*". Era utilizada em rituais religiosos, também como medicamento para tratar uma variedade de condições, incluindo dores, insônia, e problemas gastrointestinais (Crocq, 2020).

Um fator impactou grandemente a utilização da planta e seu avanço científico, a proibição da *Cannabis*, que foi inicialmente formalizada nos Estados Unidos com o *Marihuana Tax Act* de 1937, foi uma medida impulsionada por fatores políticos e econômicos, e não por uma base científica robusta. Harry Anslinger, o primeiro comissário do Departamento Federal de Narcóticos, foi responsável pela campanha para criminalizar a planta, utilizando propaganda para associá-la à criminalidade e ao comportamento desviante, especialmente entre minorias étnicas. A narrativa construída por Anslinger, sem respaldo científico, levou à classificação da *Cannabis* como uma substância de Classe I nos Estados Unidos em 1970, por meio da Lei de Substâncias Controladas (*Controlled Substances Act*), o que a colocou ao lado de drogas como a heroína, sem qualquer reconhecimento de valor medicinal e cultural (Patton, 2020).

Essa classificação rígida teve repercussões globais, influenciando políticas internacionais e impedindo que cientistas tivessem acesso à planta para estudos. O impacto foi particularmente prejudicial no campo da medicina, onde o potencial terapêutico da *Cannabis* permaneceu inexplorado por décadas (Pertwee, 2006). Foi apenas na década de 1990 que a ciência começou a desvendar o sistema endocanabinoide, uma descoberta que revolucionou a compreensão de como os compostos da *Cannabis* interagem com o corpo humano e abriu caminho para a pesquisa terapêutica (Crocq, 2020).

Apesar das pesquisas, dos resultados científicos, o acesso à *Cannabis* medicinal continuou restrito, criando uma lacuna significativa entre o que a ciência estava

começando a revelar e as políticas públicas em vigor. Pacientes com condições como epilepsia refratária, esclerose múltipla e dor crônica foram privados de tratamentos baseados em evidências que poderiam melhorar significativamente sua qualidade de vida. (Appendino, 2020) Pesquisadores como Raphael Mechoulam, pioneiro no estudo dos canabinoides, enfrentaram dificuldades em acessar e estudar a planta, o que atrasou avanços que poderiam ter sido realizados muito antes (Mechoulam; Parker, 2013).

Com a mudança de atitude em alguns países e estados nos últimos anos, houve uma flexibilização das leis que permitiu um aumento na pesquisa e no uso medicinal da *Cannabis*. No entanto, os resquícios da proibição ainda afetam a ciência e a saúde pública (Maccarrone, 2022). As restrições continuam a dificultar o acesso a fontes de alta qualidade de *Cannabis* para pesquisa, e muitos pacientes ainda enfrentam barreiras legais e burocráticas para obter medicamentos derivados da planta. Essa situação evidencia a necessidade urgente de reavaliar as políticas de controle da *Cannabis*, com base em evidências científicas atuais e com o objetivo de corrigir os danos históricos causados pela proibição (Russo, 2011; Russo 2014).

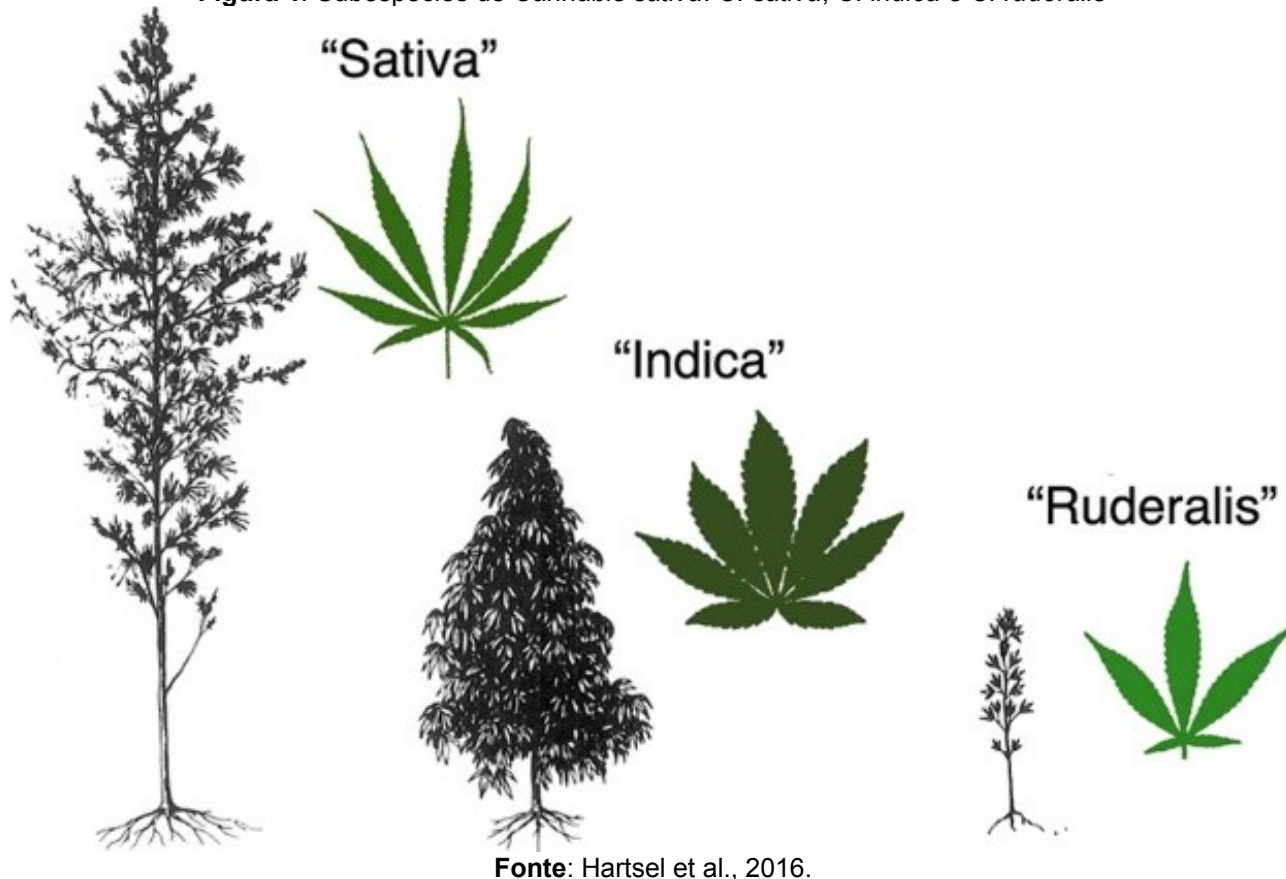
A revisão dessas políticas permitiria que a ciência avançasse de maneira mais rápida e eficaz, possibilitando a descoberta de novos tratamentos que poderiam beneficiar milhões de pessoas ao redor do mundo. Além disso, uma abordagem baseada em evidências na regulação da *Cannabis* garantiria que os pacientes tenham acesso seguro e legal a tratamentos que podem melhorar sua qualidade de vida, contribuindo para uma saúde pública mais justa e eficiente (Mechoulam; Parker, 2013).

#### 1.1.2.1 Composição química da *Cannabis sativa*

A planta *Cannabis sativa* é uma espécie da família *Cannabaceae*. Em latim, "*Cannabis*" significa "*cânhamo*". Existem duas explicações sobre a classificação do mesmo grupo de plantas. A visão politépica que consideram múltiplas espécies ou subespécies dentro do gênero *Cannabis*, enquanto a visão monotípica vê todas essas variações como diferentes expressões de uma única espécie, *Cannabis sativa* L. Segundo a visão politépica, o número de espécies do gênero *Cannabis* ainda não é totalmente definido, embora alguns estudiosos afirmem que existem três subespécies: *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam. (*Lamarck*) e *Cannabis ruderalis* (Hand *et al.*, 2016). De acordo com a visão monotípica, considera-se que *Cannabis*, consiste em uma única espécie, *Cannabis sativa* L. Essa perspectiva é suportada por evidências genéticas e

morfológicas que sugerem uma alta plasticidade fenotípica dentro da espécie, permitindo sua adaptação a diversos ambientes (Fordjour *et al.*, 2023) (Figura 1).

**Figura 1.** Subespécies de *Cannabis sativa*: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*



Fonte: Hartsel *et al.*, 2016.

A *Cannabis sativa* é predominantemente dioica, onde as plantas separadas em masculinas e femininas. As plantas femininas produzem flores que contêm os compostos bioativos, como os fitocanabinoides, enquanto as plantas masculinas produzem pólen. A diferenciação sexual é um fator relevante no cultivo para produção de fibras e sementes, tanto as plantas masculinas quanto as femininas são importantes. Já para a produção de compostos bioativos, como os fitocanabinoides, o foco é nas plantas femininas, pois são elas que produzem as flores ricas nesses compostos (Pisanti; Bifulco, 2019).

A planta *Cannabis* pode ser classificada em três subtipos distintos com base na concentração de canabinoides. Tipo I, que se caracteriza-se por ter altos níveis de THC, geralmente acima de 0,5%, e níveis mais baixos de CBD. Este tipo é predominantemente usado para fins recreativos e medicinais devido aos efeitos psicotométicos do THC (Fordjour *et al.*, 2023).

Já o tipo II, apresenta uma relação mais equilibrada entre THC e CBD, onde o CBD

é ligeiramente superior ao THC, com concentrações de THC tipicamente até 0,3%. Este tipo é valorizado por suas propriedades terapêuticas, proporcionando benefícios medicinais sem os intensos efeitos psicotomimético associados ao THC elevado (Andre; Hausman; Guerriero, 2016). É no Tipo III: conhecido como *cânhamo* ou *hemp*, contém predominantemente CBD ou CBG (*cannabigerol*) com apenas traços de THC, geralmente abaixo de 0,3%. Devido ao baixo teor de THC, este tipo não possui efeitos psicotomiméticos significativos (Bonini *et al.*, 2018).

A *Cannabis sativa* é uma planta com uma composição química ampla, até o ano de 2024, foram identificados mais de 550 compostos químicos na planta, incluindo mais de 100 fitocanabinoides, sintetizados predominantemente nos tricomas (Figura 2), que são estruturas glandulares especializadas localizadas principalmente nas flores e nas folhas superiores da planta (Turner *et al.*, 2017) Esses compostos variam amplamente e incluem canabinoides, terpenos (Figura 2), flavonoides, e outros metabólitos secundários (Hancock; Livingston; Samuels, 2024). Os fitocanabinoides são os compostos mais notáveis na *Cannabis sativa*, conhecidos por suas propriedades terapêuticas e efeitos psicoativos (Turner *et al.*, 2017).

**Figura 2.** Tricomas em folhas que produzem os compostos ativos da *Cannabis*



Fonte: Worth, 2019.

### 1.1.2.2 Principais compostos da *Cannabis sativa*

O fitocanabinoide THC, sendo o principal composto psicotomimético da planta, interage com os receptores CB1 no sistema nervoso central, levando a efeitos eufóricos e alterações na percepção sensorial e cognição. Além disso, o THC possui propriedades medicinais, como alívio da dor, estimulação do apetite e redução de náuseas (Henson; Vitetta; Hall, 2022; Bloomfield *et al.*, 2016). O uso crônico da cannabis rico em THC de forma recreativa, aumenta a liberação de dopamina e a atividade neuronal sendo associado à diminuição da função dopaminérgica, assim um aumento no risco de desenvolver transtornos mentais como psicose, depressão, comprometimento cognitivo e amotivação (Bloomfield *et al.*, 2016).

Já o fitocanabinoide CBD é um composto não psicotomimético. Ao contrário do THC, é o composto com o maior foco de estudo para diversas aplicações medicinais. Suas propriedades incluem, efeitos anti-inflamatório (Anil; Peeri; Koltai, 2022), anticonvulsivante (Goldstein, 2016), ansiolítico (Han *et al.*, 2024), neuroprotetor (Kachru; Perry-Lunardo; Thompson, 2021), entre outros.

O CBD interage com vários tipos de receptores no corpo humano, tanto canabinoides quanto não canabinoides, embora o CBD tenha pouca afinidade pelos receptores CB1, localizados predominantemente no sistema nervoso central, ele interage principalmente com os receptores CB2, sendo um modulador alostérico do receptor CB1 e agonista inverso do receptor CB2, esses receptores podem modular a resposta imune e inflamatória do corpo (Nyland; Moyer, 2022).

O CBD também interage com outros receptores, como o serotoninérgico (5-HT<sub>1A</sub>), atuando como agonista parcial, contribuindo para seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Os receptores vaniloides (TRPV1) estão envolvidos na percepção da dor e na regulação da temperatura corporal, podendo dessensibilizar esses receptores, o que contribui para seus efeitos analgésicos (Han *et al.*, 2024). Já os receptores Receptor Acoplado à Proteína G 55 (GPR55), estão envolvidos na regulação da pressão arterial e da densidade óssea, e o CBD pode atuar como um antagonista desses receptores.

Outro fitocanabinoide amplamente estudado é o *Cannabigerol* (CBG) considerado o precursor de outros fitocanabinoides, o CBG é convertido em THC e CBD durante o crescimento da planta. Possui propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e neuroprotetoras. *Cannabicromeno* (CBC): Este fitocanabinoide possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, além de contribuir para a neurogênese. *Cannabinol* (CBN):

Resultante da degradação do THC, o CBN é conhecido por suas propriedades sedativas e é frequentemente encontrado em plantas de cannabis envelhecidas (Dawidowicz; Olszowy-Tomczyk; Typek, 2021).

Outros compostos importantes além dos fitocanabinoides, são os terpenos (Figura 2), compostos aromáticos como mirceno, limoneno e pineno, que possuem propriedades terapêuticas próprias, incluindo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antimicrobianos.

A *Cannabis sativa* contém flavonoides que contribuem para a cor e o sabor das plantas em todo reino vegetal. Dentro dessa classe, as canflavinas A e B são flavonoides conhecidos por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Rea *et al.*, 2019). A quercetina, antioxidante, auxilia na saúde cardiovascular, ele também é encontrado em muitas frutas e vegetais. O Kaempferol, este flavonoide possui atividades além de antioxidante, pode ter efeitos anticancerígenos e neuroprotetores (Devi *et al.*, 2015; Imran *et al.*, 2019; M. Calderon-Montano *et al.*, 2011).

### 1.1.2.3 Efeito *entourage* “*entourage effect*”

O conceito de efeito *entourage* ou efeito comitiva, foi publicado pela primeira vez em 1998 por Raphael Mechoulam, Ben-Shabat e seus colegas (Ben-Shabat *et al.*, 1998a). Durante seus estudos sobre o endocanabinoide 2-araquidonoilglicerol (2-AG), eles descobriram que, nos tecidos de camundongos, 2-AG era frequentemente encontrado junto com outros compostos como 2-linoleoilglicerol e 2-palmitoilglicerol. Esses compostos, embora não se ligassem diretamente aos receptores canabinoides, potencializavam a capacidade do 2-AG de se ligar aos receptores CB1 e CB2, aumentando os efeitos biológicos, como a analgesia (Ben-Shabat *et al.*, 1998; Cogan, 2020).

A partir desses achados dos anos 90, o conceito de efeito *entourage* foi expandido para incluir a interação entre diversos componentes da *Cannabis*. Observou-se que a combinação de THC com outros compostos, como o CBD e terpenos, poderia reduzir efeitos adversos como a psicose induzida pelo THC, ao mesmo tempo em que potencializava os efeitos terapêuticos desejados, como a analgesia e a redução da ansiedade (Simei *et al.*, 2023; Russo, 2011).

Estudos recentes continuam a investigar o efeito *entourage*, uma meta-análise realizada no Brasil, por Pamplona e seus colegas, em 2018 estudou 670 pessoas com epilepsia resistente ao tratamento, que receberam CBD purificado ou extratos de

*Cannabis* ricos em CBD, os resultados apontaram que 71% daqueles que tomaram os extratos *full spectrum*, que é o extrato da planta inteira, relataram uma melhora na frequência das convulsões, em comparação com 46% das pessoas que receberam CBD purificado. No entanto, não houve diferença significativa na proporção de pessoas que viram pelo menos uma redução de 50% na frequência das convulsões (Pamplona; Da Silva; Coan, 2018).

Cabe ressaltar que o conceito de efeito *entourage* também foi antecipado pelo pesquisador brasileiro, figura com marcante contribuição científica Elisaldo Carlini (*in memoriam*). Carlini ainda na década de 1970, destacou a importância da interação entre diferentes fitocanabinoides para maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar os efeitos colaterais (Bitencourt; Takahashi; Carlini, 2021). As observações de Carlini, muito anteriores à formalização do conceito, mostraram que o uso de extratos completos de *Cannabis* era mais eficaz e apresentava maior segurança do que o uso de compostos isolados. Dessa forma, Carlini contribuiu para a construção do entendimento sobre as interações entre os componentes da planta, assim também a fundamentação do conceito moderno de efeito comitiva.

### **1.1.3 O sistema endocanabinoide**

A origem do sistema endocanabinoide se inicia antes mesmo de compreender como ele age em nosso corpo, ainda em 1964 Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni isolaram e sintetizaram o THC, o principal composto psicotomimético da *Cannabis sativa* (De Petrocellis; Di Marzo, 2009). Esta descoberta marcou o início do entendimento dos efeitos canabinoides no organismo humano. Então no ano de 1988, Howlett e Devane identificaram o primeiro receptor canabinoide do que foi chamado de SEC, denominado CB1, no cérebro de ratos (Lu; Mackie, 2021). Localizado predominantemente no sistema nervoso central (SNC), principalmente em áreas do cérebro, como o hipocampo, córtex cerebral, cerebelo e gânglios da base, local relevante para as funções cognitivas, coordenação motora, memória e processos de recompensa (Crocq, 2020).

Em 1990 a clonagem do receptor CB1 investigado pela equipe de Lisa Matsuda, permitindo uma compreensão mais detalhada de sua estrutura e função, corroborando assim com que o receptor CB1 atua regulando a percepção da dor ao nível do SNC. Sua ativação reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios, diminuindo a sensação de dor. Já no hipotálamo, seu papel é estimular o apetite e a ingestão alimentar,

influenciando o equilíbrio energético do organismo, assim atuando no metabolismo (Mir; Giorgini; Di Marzo, 2023).

O receptor CB1 é um receptor acoplado à proteína G (GPCR) que, quando ativado por ligantes como o THC, um agonista parcial e os endocanabinoides anandamida (AEA) também se ligando como agonista parcial e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) se ligando como agonista total, regula atividades de várias enzimas e canais iônicos, inibindo a adenilato ciclase, diminuindo os níveis de AMP cíclico (cAMP) e modulando a liberação de neurotransmissores como GABA e glutamato. O receptor CB1 é responsável pela regulação da excitotoxicidade, processo patológico onde neurônios são degradados devido à superativação dos receptores de glutamato, levando ao influxo excessivo de íons cálcio ( $Ca^{2+}$ ) nas células. A ativação do CB1 reduz a liberação de glutamato, limitando a excitotoxicidade e protegendo os neurônios contra a sobrecarga de  $Ca^{2+}$  que pode levar à apoptose celular, além de ter um papel importante na ação anti-inflamatória e redução do processo pró inflamatório (Morris *et al.*, 2021).

Cronologicamente, o cientista Raphael Mechoulam em 1992 descobriu o primeiro endocanabinoide, a AEA, um ligante endógeno que se liga aos receptores canabinoides CB1 e CB2 (Biringer, 2021). O nome "anandamida" deriva da palavra sânscrita "ananda", que significa "felicidade" (Sulcova; Mechoulam; Fride, 1998). A AEA é formada a partir de N-acilfosfatidiletanolaminas (NAPEs), que são intermediários de membrana. As NAPEs são convertidas em NAEs, por ação de enzimas como a fosfolipase D específica para NAPE (NAPE-PLD). Atua como moduladora do apetite e a ingestão alimentar através de sua ação nos receptores CB1 no hipotálamo (Liu *et al.*, 2006). Ativa o receptor CB1 e produz efeitos analgésicos, diminuindo a percepção da dor além disso a ativação do receptor CB2 modula a resposta imunológica e inflamatória, contribuindo para a regulação da inflamação e a resposta imunológica (Di Marzo *et al.*, 2002).

O receptor CB2 foi descoberto em 1993, quando Munro *et al.* clonaram e caracterizaram este receptor a partir de células do sistema imunológico. Ao contrário do CB1, que é predominantemente encontrado no sistema nervoso central, o CB2 é principalmente expressado em células do sistema imunológico, incluindo linfócitos, macrófagos e micróglia, apesar CB2 ser menos expresso no sistema nervoso central o CB2 ainda desempenha um papel importante na neuroproteção (Munro; Thomas; Abu-Shaar, 1993).

O receptor CB2 é responsável pela diminuição dos níveis de cAMP pode levar à supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Essas

citocinas são mediadores-chave na resposta inflamatória e imunológica (Turcotte *et al.*, 2016). O segundo endocanabinoide foi reconhecido em 1995 por Mechoulam e Shimon Ben-Shabat, intitulado 2-AG, atua como um agonista completo dos receptores canabinoides CB1 e CB2 (Sugiura *et al.*, 1995). O 2-AG é sintetizado principalmente a partir de fosfolipídios de membrana através da ação de enzimas específicas. A fosfolipase C (PLC) cliva o fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2) em diacilglicerol (DAG). Em seguida, a diacilglicerol lipase (DAGL) converte DAG em 2-AG (Devi *et al.*, 2015).

Já no início dos anos 2000, foi compreendido que os endocanabinoides são produzidos "sob demanda" e não são armazenados em vesículas sinápticas como neurotransmissores clássicos. Eles são rapidamente sintetizados e degradados por enzimas específicas, como a FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) e a MAGL (monoacilglicerol lipase) (Marzo, 2002; Wiley; Martin, 2002).

A identificação do papel do sistema endocanabinoide na modulação do apetite através de receptores CB1 foi detalhado no estudo por Cota *et al.*, em 2003, que explorou como o sistema endocanabinoide afeta o controle da fome e da saciedade. O estudo analisou camundongos geneticamente modificados para não expressar o receptor CB1 e comparou seu comportamento alimentar e fenótipo corporal com camundongos selvagens. Os resultados apontaram que a falta do receptor CB1 estava associado a redução na ingestão de alimentos e, conseqüentemente, a um fenótipo mais magro devido à diminuição da massa gorda total (Cota *et al.*, 2003).

#### **1.1.4 Canabinoides como terapêutica no transtorno do espectro autista**

O TEA é uma condição caracterizada por dificuldades significativas na comunicação social e comportamentos restritos e repetitivos. Estudos recentes sugerem um papel dos canabinoides no tratamento de fenótipos associados ao TEA, além de sua fisiologia ligada ao SEC (Zamberletti; Gabaglio; Parolaro, 2017; Zou *et al.*, 2021).

A conexão entre o uso de *Cannabis* e o TEA começou a ser explorada após observações em pacientes com epilepsia refratária, onde já se sabe que a comorbidade com o TEA é prevalente (Lamb; Green; Olorunju, 2019). Muitos pacientes tratados com canabinoides para controlar crises epiléticas mostraram melhorias significativas em comportamentos tipicamente associados ao autismo, como melhor interação social e redução de comportamentos repetitivos (Pamplona; Da Silva; Coan, 2018).

No cérebro, este sistema participa da regulação da neurotransmissão,

neuroplasticidade e proteção neural, e está envolvido em processos como aprendizagem, memória e modulação emocional. Já que o SEC é essencial para modular a função sináptica, inibindo a liberação de neurotransmissores de neurônios pré-sinápticos em especial a via glutamatérgica (Pietropaolo *et al.*, 2020). Além da teoria da transmissão sináptica prejudicada e da interrupção da conectividade neural, também existem consistente evidência acerca da influência genética e ambiental no desencadeamento do transtorno, e muitos casos são idiopáticos, sendo impossível estabelecer a etiologia específica. Sabe-se que há fatores de riscos ambientais e genéticos, necessitando de maiores esclarecimentos quanto aos mecanismos neurais (Bhandari; Paliwal; Kuhad, 2020).

Há alteração das substâncias endógenas, evidenciado em estudos concernentes aos níveis séricos circulantes mensurados de compostos endocanabinoides que quando dosados, estão em menores níveis nas crianças com TEA em relação ao grupo controle (Aran *et al.*, 2019b). Há um desequilíbrio quanto aos neurotransmissores excitatórios mediados por L-glutamato, e inibitórios mediados pelo GABA. Estudos de cérebros de autistas sugerem que há anormalidades quanto à expressão de receptores de glutamato e GABA, e exames por espectroscopia de prótons por ressonância magnética evidencia mudanças nos níveis de glutamato no córtex e gânglio basal de crianças e gânglios basais em adultos com TEA (Pretzsch, Charlotte M. *et al.*, 2019a).

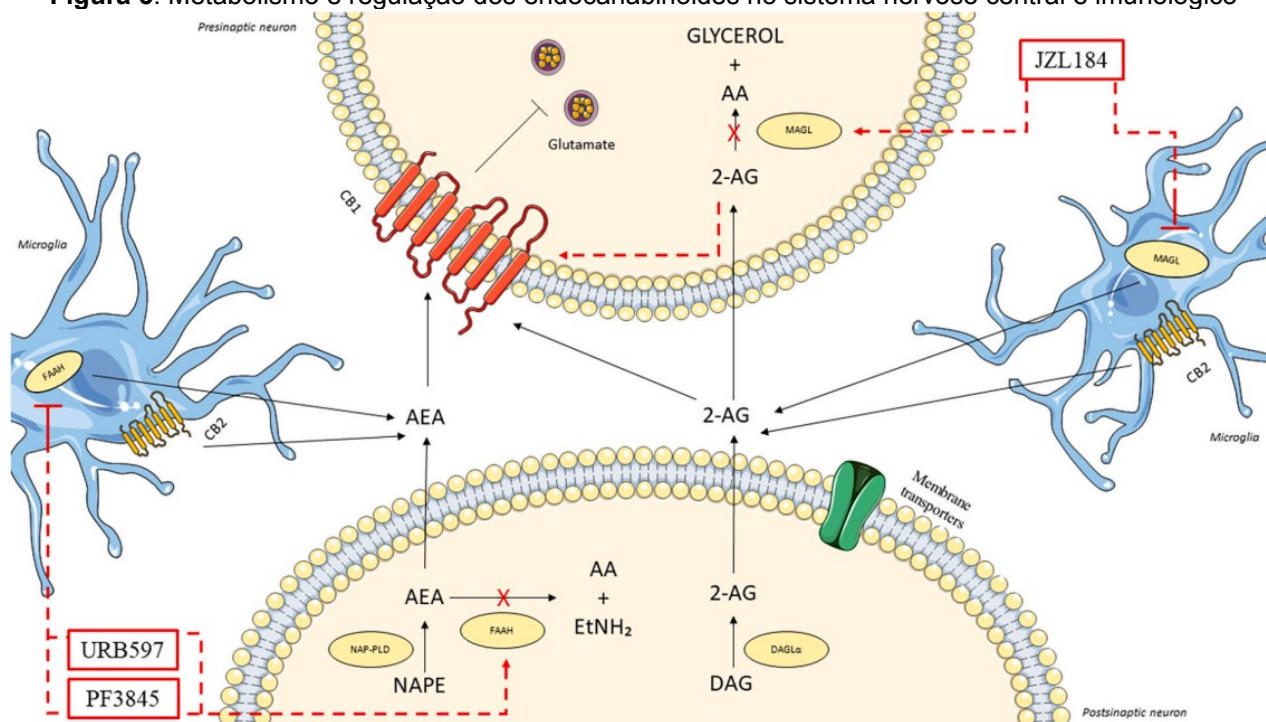
Disfunções no SEC, que inclui os receptores CB1 e CB2, enzimas de síntese e degradação de endocanabinoides e os próprios endocanabinoides, foram observadas em indivíduos com TEA. Estudos indicam que estas disfunções podem estar relacionadas às dificuldades na regulação emocional e comportamental observadas dentro do espectro autista (Aran *et al.*, 2019a; Silva Junior *et al.*, 2022; Marini *et al.*, 2023; Mostafavi; Gaitanis, 2020).

O estudo conduzido pela equipe de Purcell em 2001 forneceu um dos primeiros achados para o entendimento do envolvimento do SEC no TEA através da análise de cérebros post-mortem de pacientes autistas. Este estudo identificou uma expressão reduzida do receptor CB1, um dos principais componentes do SEC (Figura 3), no cérebro desses indivíduos (Purcell *et al.*, 2001).

A presença e função do SEC nos mamíferos, tanto no SNC quanto no sistema imunológico, com predomínio do receptor CB2 (Figura 3), é compreendido por que muitas condições são tratadas com extrato de *Cannabis Sativa*. O SEC que como já citado, consiste nos endocanabinoides AEA e 2-AG, que se ligam aos principais receptores deste

sistema, CB1 e CB2, pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G. A produção desses endocanabinoides ocorre sob demanda do organismo. A administração de inibidores enzimáticos PF3845, URB597 e JZL184 no SEC pode fornecer estratégias terapêuticas para o tratamento do TEA devido à estabilização de sinais e sintomas relacionados a distúrbios comportamentais e cognitivos, ansiedade e déficits de comunicação e interação social. A administração do JZL184 (inibidor farmacológico da MAGL) melhora a sinalização do 2-AG, reduzindo o alto componente inflamatório presente no espectro, enquanto os inibidores enzimáticos da FAAH promovem o aumento dos níveis de AEA, resultando na liberação de neurotransmissores aminoácidos excitatórios e inibitórios (Su *et al.*, 2021).

**Figura 3.** Metabolismo e regulação dos endocanabinoides no sistema nervoso central e imunológico



Fonte: Su *et al.*, 2021.

## 1.2 Justificativa

A *Cannabis* tem sido utilizada por milênios em diversas culturas ao redor do mundo para tratar uma ampla gama de condições médicas. Documentada inicialmente em textos antigos da China e da Índia, era empregada tanto por suas propriedades psicoativas quanto terapêuticas, incluindo o alívio de dores e o tratamento de convulsões. Na medicina tradicional islâmica, a *Cannabis* foi utilizada para uma variedade de condições, desde dores de cabeça até o alívio da ansiedade. No Ocidente, a planta foi incorporada à

farmacopeia no século XIX, com médicos prescrevendo-a para doenças como a neuralgia e para mitigar dores de várias origens. Entretanto, ao longo do século XX, a *Cannabis* enfrentou períodos de estigmatização e proibição legal em muitos países, o que restringiu sua pesquisa e uso médico. Recentemente, contudo, tem havido um renascimento no interesse pela *Cannabis*, impulsionado por evidências científicas crescentes e pela mudança nas leis, levando a uma nova era de reconhecimento médico e legal em várias partes do mundo (Bonini *et al.*, 2018).

O SEC é um sistema biológico que regula uma variedade de funções fisiológicas, incluindo humor, apetite, dor, memória e neuroinflamação, através de receptores como CB1 e CB2, que são ativados por endocanabinoides produzidos pelo corpo. Estudos recentes sugerem que disfunções no SEC podem estar associadas ao TEA, fornecendo uma base teórica para a exploração terapêutica da *Cannabis* nesse contexto. No TEA, alterações no funcionamento do SEC podem contribuir para alterações de expressão dos endocanabinóides endógenos e disfunções na comunicação neuronal, afetando o comportamento, cognição social e a capacidade de processamento sensorial (Lu; Mackie, 2021; Marini *et al.*, 2023).

Os fitocanabinoides como o THC e o CBD, pode interagir com o SEC, potencialmente ajudando a regular essas disfunções, fazendo papel de modulador neurológico (Wei, 2017). Além disso, o CBD tem demonstrado afinidade para outros receptores no cérebro, como os receptores de serotonina (5-HT<sub>1A</sub>), que desempenham um papel em transtornos de ansiedade, um sintoma comum no TEA. O CBD, em estudos preliminares ao modular os receptores CB1 e CB2, reduzindo a neuroinflamação e promovendo um efeito neuroprotetor. Essa interação pode ajudar a restabelecer um equilíbrio mais funcional no cérebro, potencialmente mitigando os sintomas do TEA (Kachru; Perry-Lunardo; Thompson, 2021).

Não existe tratamento farmacológico específico para o TEA, e os psicotrópicos utilizados usados buscam apenas para tratar sintomas como agitação, agressividade, comportamento obsessivo-compulsivo, ansiedade e distúrbios do sono, entre outros, podendo gerar uma gama de efeitos adversos, muitas vezes sem sucesso no tratamento, afetando aproximadamente 40% dos indivíduos dentro do espectro do TEA (Hirota; King, 2023).

Pesquisas apontam que o extrato de *Cannabis* rico em CBD, pode reduzir a neuroinflamação ao inibir a produção de citocinas inflamatórias por micróglia ativada, as células imunes, visto que já é consolidado o perfil inflamatório dos pacientes dentro do

espectro autista (Siani-Rose *et al.*, 2023).

Diante deste cenário, a *Cannabis* vem sendo apresentada como um potencial terapêutico devido à sua interação com o sistema endocanabinoide (SEC), que modula diferentes funções fisiológicas importantes.(Aran; Cayam Rand, 2024) Além disso, já havia evidências científicas clínicas que apontavam a melhora da sintomatologia central e das comorbidades associadas ao TEA.(Aran *et al.*, 2023) Contudo, os estudos clínicos se limitavam à administração de doses fixas, sem ajuste na titulação, e/ou com o uso apenas do CBD como fitocanabinoide guia, a maior parte das pesquisas é feita com crianças, além disso apresentam limitações na metodologia, por seguir avaliando os sintomas isolados do autismo e alterações de humor, deixando de lado uma avaliação padronizada direcionada ao autismo (Campos *et al.*, 2024).

Visto isso buscou-se investigar as evidências clínicas os efeitos dos fitocanabinoides na perspectiva do efeito comitiva, utilizando os extratos integrais (*full spectrum*) da planta, com titulação de dosagem para buscar assim o melhor resultado da dose versus efeito (Aran; Cayam Rand, 2024).

### 1.3 Hipóteses

- Hipótese nula (H0): o extrato *full spectrum de Cannabis sativa* não produz efeitos sobre a condição do TEA.
- Hipótese alternativa (H1): o extrato *full spectrum de Cannabis sativa* produz efeitos reduzindo nível de prejuízo dos sintomas centrais do TEA, como comunicação social, reciprocidade socioemocional e comportamentos restritos e repetitivos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos farmacológicos dos canabinoides como terapia principal ou adjuvante em casos específicos de pacientes adultos diagnosticados tardiamente dentro do TEA, que façam uso ou não de outras medicações, e preferencialmente apresentem alguma refratariedade ao tratamento já utilizado pelo paciente.

### 2.2 Objetivos específicos

- avaliar os efeitos de um extrato de *Cannabis full spectrum* rico em canabidiol nos sintomas centrais do autismo;
- avaliar o efeito de um extrato de *Cannabis full spectrum* rico em canabidiol no comportamento adaptativo; e
- verificar o perfil de segurança da administração de um extrato de *Cannabis full spectrum* rico em canabidiol em indivíduos dentro do Transtorno do Espectro Autista; através do protocolo DEMC (Dose, Efeito adverso e Melhora com *Cannabis*).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho experimental

Considerando o objetivo de investigar os efeitos clínicos do uso de extrato de *Cannabis full spectrum* em pacientes adultos diagnosticados tardiamente com TEA, foi conduzido um estudo de série de casos. Este tipo de estudo foi adequado para explorar a eficácia terapêutica e a segurança de intervenções em populações específicas, especialmente em condições em que os tratamentos padrão é frequentemente ineficaz ou insatisfatório, e com elevada chance de desenvolver outras comorbidades, como ansiedade, depressão, transtornos do sono, etc.

O estudo envolveu 13 pacientes adultos com idades entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos e com diferentes níveis de suporte, casos refratários a tratamentos convencionais. A inclusão de uma faixa etária ampla e de diferentes níveis de suporte permitiu uma avaliação abrangente da eficácia do tratamento com o óleo de *Cannabis full spectrum* rico em CBD em diversos níveis de suporte do TEA (Hacohen *et al.*, 2022). As avaliações da escala SRS-2 e Vineland-3 foram conduzidas em dois momentos, antes do início do tratamento (T0), após 30 dias de tratamento (T30). Já a avaliação pelo protocolo DEMC (Dose, Efeito e Melhora no tratamento com *Cannabis*) ocorreu a cada ajuste de dosagem, respondida pelo participante em formulário *on-line*.

O monitoramento dos sintomas foi realizado a cada 4 dias utilizando o protocolo DEMC, a cada titulação de dose. Este protocolo inclui, registro da dose administrada, registro de qualquer evento adverso observado, registro das melhorias nos sintomas centrais e/ou secundários do TEA. Os registros do protocolo DEMC foram feitos pelos próprios pacientes ou cuidadores e enviados por formulário de resposta automático. Esse método de comunicação permite um acompanhamento personalizado e em tempo real, auxiliando na determinação da dose adequada.

Os participantes receberam administração oral de óleo de *Cannabis full spectrum* rico em CBD com a dose inicial para todos os participantes de aproximadamente 16,62mg de CBD e 0,021mg de THC sendo 6 gotas diárias, dividida em duas administrações. A dose foi aumentada gradualmente em 2 gotas/dia a cada 4 dias, até a dose máxima de 200mg/dia de CBD. Esse regime de titulação gradual foi projetado para minimizar o risco de efeitos adversos e identificar a dose mínima eficaz para cada paciente.

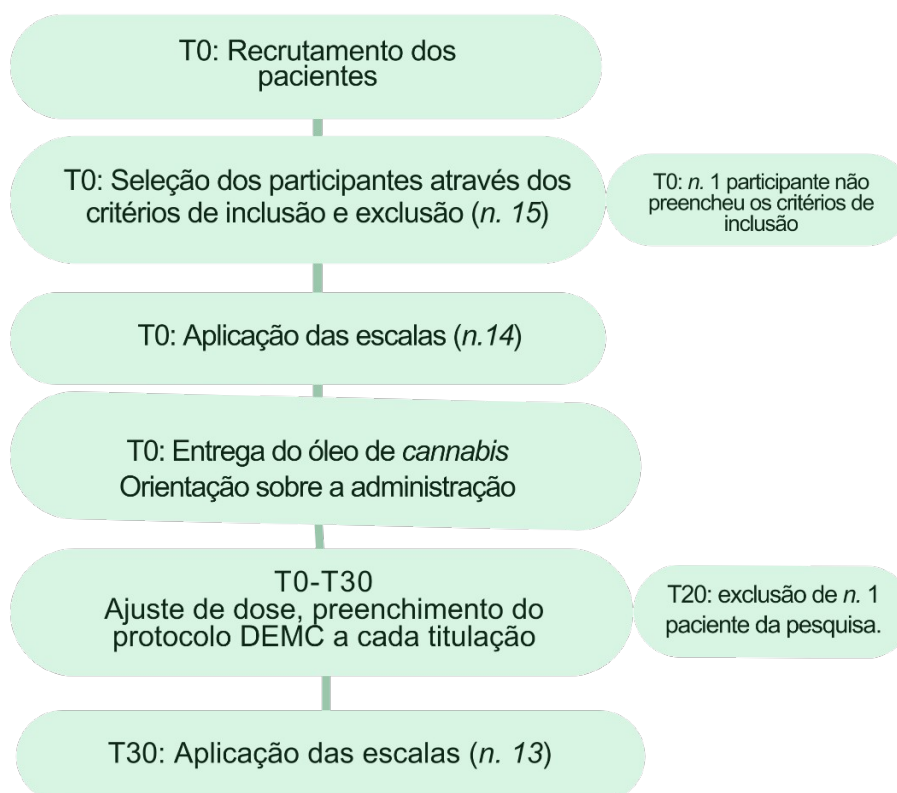
O óleo utilizado contém, além do CBD, uma quantidade mínima de THC, respeitando o limite de até 0,14mg de THC por mL conforme regulamentado pela RDC n°

327/2019, resultando em um total de até 9mg de THC em todo o frasco de 30mL. Devido a essa concentração, o produto pode ser prescrito mediante uma receita médica comum, sem a necessidade de uma receita de controle especial (como a Receita Amarela).

O produto de *Cannabis* foi fornecido por meio de doação de uma instituição autorizada pela ANVISA, conforme a RDC n° 660/2022, sem exclusividade sobre o estudo. O óleo integral de *Cannabis Whole (Full Spectrum)* é formulado com uma concentração de 3000mg de CBD em um frasco de 30mL, o que equivale a 100mg de CBD por mL, com 40 gotas por mL.

A dosagem foi estabelecida com base em evidências relatadas em estudos com crianças diagnosticadas com autismo, utilizando produtos na proporção de 75:1 de CBD:THC. Essa escolha considerou o perfil de segurança do extrato e foi adequada às normas nacionais, garantindo conformidade com os padrões de tratamento recomendados (Fleury-Teixeira *et al.*, 2019).

**Figura 4.** Fluxograma do protocolo utilizado no estudo



**Fonte:** dos autores, 2024.

Na construção da amostra foram avaliados 15 pacientes com diagnóstico prévio de Transtorno do Espectro Autista de diferentes níveis de suporte, sendo eles casos

refratários ao tratamento e diagnóstico tardio. O recrutamento ocorreu por meio da convocação em redes sociais e contatos diretos. Dos 15 pré-selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo, 1 participante não foi incluído, totalizando 13 participantes do estudo (Figura 4).

### **3.2 Cenário de pesquisa**

As atividades do estudo foram realizadas no *campus* Jardim Universitário, no Laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciências Psicodélicas – LCP, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA). A supervisão e orientação foi feita pelos pesquisadores participantes do estudo, com supervisão do médico Neurologista responsável Dr. Elton Gomes da Silva CRM 32033 PR - RQE: 17566; coordenadora do projeto Profa Dra Micheline Donato, coordenador do laboratório e orientador Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento.

### **3.3 Público-alvo**

A população estudada foi composta por participantes adultos previamente diagnosticados com o TEA independentemente do nível de suporte. A busca por participantes foi realizada através da divulgação do projeto de pesquisa pelas redes sociais do Laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciências Psicodélicas - LCP (@lab.Cannabis), bem como por outros meios de divulgação (grupos em mídias sociais). Uma vez que o candidato apresentou diagnóstico de TEA, este foi confirmado pelo médico neurologista Dr. Elton Gomes da Silva (CRM 32033 PR - RQE 17566).

### **3.4 Critérios de inclusão e de exclusão**

Para conseguir testar a hipótese e corresponder aos objetivos propostos associados à metodologia desenvolvida, estabeleceram-se os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **3.4.1 Critérios de inclusão**

- pacientes ambulatoriais entre 18 e 60 anos de idade, ambos os sexos;

- ser diagnosticado com TEA de acordo com DSM-5; e
- obter na Escala de Impressão Clínica Global - Escala de Gravidade (CGI-S) pontuação > 4 ou superior na triagem.

### **3.4.2 Critérios de exclusão**

- possuir histórico de transtorno psicótico;
- estar com tratamento atual ou anterior de produtos à base de *Cannabis*;
- possuir condições sistêmicas que comprovadamente afetem cognição, como hipotireoidismo, sífilis e infecção com HIV;
- possuir uma condição médica (como distúrbios cardíacos, hepáticos, renais ou hematológicos) que afetem a capacidade do paciente de participar do estudo ou tornar o sujeito predisposto aos eventos adversos graves;
- possuir condições induzidas por substâncias, tais como medicamentos, drogas ou terapêuticos declaradas pelos informantes; e
- pacientes que tiveram mudanças nos tratamentos farmacológicos, educacionais ou comportamentais por 4 semanas antes do início do tratamento ou mudanças planejadas na intervenção existente para duração do estudo.

### **3.5 Coleta de dados**

Os participantes foram convocados pelos diferentes meios de divulgação de informação citados acima e o estudo foi realizado no *campus* Jardim Universitário, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), no laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciências Psicodélicas (LNC), na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná. A coleta de material biológico foi realizada num Laboratório de Análises Clínicas, com todas as diretrizes para boas práticas de laboratório, por técnicos habilitados.

### **3.6 Tratamento**

O médico responsável pelo estudo prescreveu o tratamento para os pacientes de acordo com a legislação vigente (normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA). A medicação prescrita para cada paciente foi um óleo de extrato integral de *Cannabis (full spectrum)* rico em CBD administrado por via oral com dose diária

fracionada em 02 (duas) vezes ao dia, sendo a primeira após o café da manhã e a segunda após o jantar, conforme descrito detalhadamente anteriormente.

A escolha do produto administrado por via oral foi um óleo de *Cannabis Full Spectrum* rico em CBD. A dose inicial para todos os participantes foi de 16,62mg de CBD e 0,021mg de THC, administrada em 6 gotas diárias, divididas em duas administrações. A dose foi aumentada gradualmente em 2 gotas/dia a cada 4 dias, até a dose máxima de 200mg/dia de CBD. Esse regime de titulação gradual foi projetado para minimizar o risco de efeitos adversos e identificar a dose mínima eficaz para cada paciente.

O óleo utilizado contém, além do CBD, uma quantidade mínima de THC, respeitando o limite de até 0,14mg de THC por mL conforme regulamentado pela RDC nº 327/2019 de até 0,2mg/ml, resultando em um total de até 9 mg de THC em todo o frasco de 30mL. Devido a essa concentração, o produto pode ser prescrito mediante uma receita médica comum, sem a necessidade de uma receita de controle especial (como a Receita Amarela).

O produto de *Cannabis* foi fornecido por meio de doação de uma instituição autorizada pela ANVISA, conforme a RDC nº 660/2022, sem exclusividade sobre o estudo. O óleo integral de *Cannabis Whole (Full Spectrum)* é formulado com uma concentração de 3000mg de CBD em um frasco de 30mL, o que equivale a 100mg de CBD por mL, com 40 gotas por mL.

A dosagem foi estabelecida com base em evidências relatadas em estudos com crianças diagnosticadas com autismo, utilizando produtos na proporção de 75:1 de CBD:THC. Essa escolha considerou o perfil de segurança do extrato e foi adequada às normas nacionais, garantindo conformidade com os padrões de tratamento recomendados (Fleury-Teixeira *et al.*, 2019).

### **3.7 Ferramentas de coletas de dados**

#### **3.7.1 Escala de Responsividade Social (SRS-2)**

A Escala de Responsividade Social (SRS-2) (ANEXO III) foi utilizada como desfecho primário para mensurar os sintomas centrais característicos do TEA. A SRS-2 é um instrumento validado e amplamente utilizado para fazer investigação diagnóstica e avaliar a evolução de tratamentos e intervenções, desde crianças até adultos com TEA, sendo a escala mais recente adaptada ao manual de diagnóstico dos transtornos mentais (DSM-5) (Bezemer; Blijd-Hoogewys; Meek-Heekelaar, 2021).

A escala consiste em 65 itens, cada item é classificado em uma escala de quatro pontos, variando de "nunca" a "frequentemente", refletindo a frequência com que o comportamento é observado, apresentando pontuação máxima bruta total de 195 pontos. Essa escala fornece uma medida quantitativa da gravidade dos sintomas sociais do TEA, com pontuações mais altas indicando maiores limitações, consistindo em (Barbosa *et al.*, 2015):

- **Interação Social Recíproca:** avalia a capacidade de iniciar e responder às interações sociais, compartilhar interesses e emoções, e demonstrar reciprocidade social;
- **Consciência Social:** percepção de pistas sociais: Capacidade de perceber e interpretar expressões faciais, linguagem corporal e tom de voz. Compreensão das emoções: Habilidade de identificar e entender as emoções dos outros. Resposta emocional: Adequação das reações emocionais em situações sociais. Empatia: Capacidade de se colocar no lugar do outro e entender seus sentimentos;
- **Cognição Social (CogS):** Teoria da mente: Habilidade de inferir os estados mentais dos outros (crenças, desejos, intenções). Compreensão de regras sociais: Conhecimento e aplicação de normas sociais em diferentes contextos. Flexibilidade cognitiva: Capacidade de adaptar o pensamento e comportamento a situações novas ou inesperadas. Resolução de problemas sociais: Habilidade de identificar e solucionar problemas interpessoais;
- **Comunicação Social (ComS):** Comunicação verbal: Uso da linguagem para expressar ideias, sentimentos e necessidades. Comunicação não verbal: Uso de gestos, expressões faciais e contato visual para complementar a comunicação verbal. Compreensão da linguagem: Habilidade de entender a linguagem literal e figurada. Uso social da linguagem: Adequação da linguagem ao contexto social e ao interlocutor;
- **Motivação Social (MotS):** Iniciação de interações: Frequência e qualidade das interações sociais iniciadas pelo indivíduo. Reciprocidade social: Capacidade de responder às interações sociais de forma adequada. Interesse pelos outros: Nível de interesse e curiosidade em relação aos outros. Prazer nas interações: Grau de satisfação e prazer obtido nas interações sociais;
- **Interesses Restritos e Comportamentos Repetitivos (InterRCompRep):** interesses restritos: Intensidade, frequência e natureza dos interesses (ex.: fixação em um tema específico). Comportamentos repetitivos: Presença de movimentos corporais

repetitivos, uso repetitivo de objetos ou fala estereotipada. Rotinas e rituais: Aderência a rotinas rígidas e dificuldade em lidar com mudanças. Sensibilidade sensorial: Reações incomuns a estímulos sensoriais (ex.: hipersensibilidade a sons ou texturas).

### **3.7.2 Escala de comportamento adaptativo: Vineland-3**

Como desfecho secundário foi avaliado comportamento adaptativo através da escala Vineland-3, chamada de *Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition* (VABS-3) (Yang; Paynter; Gilmore, 2016), que é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar habilidades adaptativas em indivíduos desde a infância até a idade adulta. A Vineland-3 foi projetada para medir o desempenho em atividades diárias que são essenciais para uma vida independente e adequada ao contexto social do indivíduo. A escala é composta por domínios:

- o domínio de comunicação avalia a capacidade de entender e utilizar a linguagem de forma eficaz em diferentes contextos. Este domínio é subdividido em receptiva, expressiva e escrita, abrangendo a compreensão de instruções, habilidade de expressar pensamentos e necessidades de maneira apropriada;
- o domínio de vida diária foca nas habilidades práticas necessárias para uma vida independente, nos constructos de cuidados pessoais, domésticos e comunitários. Este domínio examina como o indivíduo cuida de si mesmo, lida com tarefas domésticas e se envolve em atividades comunitárias;
- o domínio de socialização avalia a interação social e habilidades de relacionamento, dividindo-se em interpessoal, jogos e lazer e habilidades de *coping*. Este domínio busca entender como forma e mantém relacionamentos, participa de atividades recreativas e lida com desafios sociais;
- o domínio de comportamento mal adaptado, que é agrupado em três subdomínios, internalizante, como ansiedade, depressão e retraimento social. Comportamento externalizante: agressividade, hiperatividade e adaptação em regras sociais além de avaliar itens críticos, buscando mensurar comportamento impulsivo, restrito, obsessivo e comportamento de risco ou desajustado.

### **3.7.3 Avaliação de ajuste de dose, protocolo DEMC (dose, efeito adverso e melhora com Cannabis)**

O protocolo DEMC é uma metodologia de avaliação projetada para estudar a segurança e eficácia do tratamento com extratos de *Cannabis* em indivíduos com quadros de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo o autismo (ANEXO IV). Este protocolo aborda três componentes:

- dose - definição: estabelece as quantidades específicas do extrato de *Cannabis* a serem administradas, incluindo a concentração de CBD e outros canabinoides. Ajuste de dose: Permite ajustes baseados na resposta do paciente e na tolerância ao tratamento ao longo do tempo. Considerando a individualização da resposta terapêutica ao tratamento com *Cannabis*;
- efeitos indesejáveis - monitoramento: registro sistemático de quaisquer efeitos adversos ou indesejáveis experimentados pelos participantes, que podem incluir sonolência, alterações de apetite, náuseas, entre outros. Classificação: os efeitos são classificados em termos de gravidade e frequência, proporcionando *insights* sobre o perfil de segurança do tratamento. Ações corretivas: estratégias para manejar e reduzir efeitos indesejáveis, ajustando a dose ou o regime de tratamento conforme necessário;
- melhorias - avaliação de sintomas: avaliar as melhorias nos sintomas do autismo, como comportamento social, comunicação, interesses e atividades repetitivas, através de respostas de autopercepção em cada ajuste. Relatório de progresso: documenta a evolução dos sintomas ao longo do tempo, proporcionando uma base para avaliar a eficácia do tratamento. Este protocolo tem como objetivo a compreensão clara dos efeitos terapêuticos e dos riscos no tratamento com extrato de *Cannabis* em adultos com autismo, apoiando decisões clínicas informadas e aprimorando a base de conhecimento sobre o uso terapêutico da *Cannabis*.

O protocolo DEMC foi desenvolvido utilizando como base utilizadas as escalas de efeitos adversos, algoritmo de *Naranjo* (Berk *et al.*, 2008). Além da Escala de Impressão Clínica Global Severidade (CGI-S) e Escala de Impressão Clínica Global (Costa Lima *et al.*, 2021). O protocolo foi produzido por *link online*, onde respondiam perguntas com cada um dos itens citados acima, o preenchimento ocorria a cada ajuste de dose, para que os pesquisadores possam acompanhar os efeitos causados.

### 3.8 Análise dos dados

Os dados serão expressos como pontuação bruta, comparando os valores de T0 ao T30. Para comparar as pontuações entre dois momentos de avaliação foi utilizado o programa *GraphPad Prism*, versão 8.0.2, com os seguintes testes estatísticos:

- teste *T* de *Student* Não-Pareado: este teste foi utilizado para comparar as pontuações dos mesmos indivíduos em dois momentos diferentes (T0 e T30), determinando se há uma diferença estatisticamente significativa entre as médias antes e após o tratamento;
- também foi utilizado o teste ANOVA *Two Way*, com pós-teste de Sidak para comparação múltipla dos constructos.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando apresentaram valores acima de  $p < 0,05$ .

### 3.9 Aspectos éticos

Antes do início do recrutamento para a pesquisa, o projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil e aguardou a aprovação pelo Instituto ILACVN da UNILA, além de obter a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Esse projeto de pesquisa foi aprovado através do CAAE: 79093524.3.0000.0107.

Os seguintes documentos estão anexados: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I), Anamnese (Anexo II), Escala SRS-2 (Anexo III), Vineland-3 (Anexo IV) e Protocolo DEMC (Anexo V).

Este trabalho também respeitou a Resolução RDC nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece normas para pesquisas envolvendo seres humanos ou documentos privados. Isso inclui o uso e sigilo das informações, bem como o esclarecimento e consentimento dos participantes envolvidos. Os procedimentos adotados garantiram que os direitos e a privacidade dos participantes fossem respeitados em todas as etapas do estudo.

### 3.10 Segurança da dose

O perfil de segurança do CBD já está bem estabelecido de diversas maneiras.

Estudos indicam que a administração aguda de CBD, seja via oral, inalatória ou endovenosa, bem como sua administração crônica por via oral em voluntários saudáveis e em diversas outras condições, não produz qualquer efeito adverso significativo. Estes achados confirmam estudos prévios realizados em modelos animais, demonstrando que o CBD é um composto seguro para administração em seres humanos em uma ampla faixa de dosagem (Nyland; Moyer, 2022).

Há um crescente corpo de evidências científicas sugerindo o potencial terapêutico da *Cannabis*, facilitado pelo fato de que certos fitocanabinoides, como o CBD, em doses mais altas de até 1.500mg por dia foram utilizadas em estudos clínicos sem apresentar efeitos adversos graves. Estas doses são geralmente usadas em condições específicas, como epilepsia refratária, e sob supervisão médica., foram extensivamente estudados, mostrando-se bem tolerados e seguros em humanos, mesmo em doses elevadas e com uso prolongado. Doses superiores a 1.500mg por dia de CBD, ainda estão sendo estudadas, e a segurança a longo prazo dessas doses ainda não é completamente compreendida (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019).

Por outro lado, o THC, principal composto psicotomimético da *Cannabis*, começa a apresentar efeitos adversos em doses acima de 30mg por dia, semelhantes aos observados com ansiolíticos benzodiazepínicos, como tonturas, baixa concentração e distúrbios na coordenação motora fina (Rozanc *et al.*, 2024). Efeitos adversos mais graves, associados a crises de abstinência, como irritabilidade, alterações de humor e sono, e perda de apetite, estão ligados ao uso crônico (diário por pelo menos 20 dias) em doses cerca de 5 a 6 vezes maiores (150 - 180mg) (Rozanc *et al.*, 2024).

Em contrapartida, estudos recentes demonstram efeitos benéficos e protetores dos canabinoides no SNC em doses baixas, na ordem de miligramas (Currais *et al.*, 2016). Nosso grupo recentemente conduziu estudos de caso clínico utilizando extratos integrais (*full spectrum*) de *Cannabis* em pacientes com espasticidade, Parkinson e doença de Alzheimer. Os resultados mostraram melhorias clínicas significativas com baixas doses e ausência de efeitos adversos (Gundugurti *et al.*, 2024).

Adicionalmente, não há registros na literatura de mortes ou intoxicações graves induzidas por substâncias derivadas da *Cannabis*. Este perfil de segurança, aliado aos benefícios terapêuticos observados, justifica o uso de extratos de *Cannabis* em pacientes com TEA, sugerindo uma abordagem terapêutica promissora e segura para esta população (Silva Junior *et al.*, 2024a; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Silva Junior *et al.*, 2024b; Gundugurti *et al.*, 2024; Nyland; Moyer, 2022).

## 4 RESULTADOS

Na coleta de dados utilizando as ferramentas SRS-2, Vineland-3 e protocolo DEMC, que avalia dose, efeito e melhora através de formulário online, foi realizada uma análise estatística baseada nos dados brutos, com todos os dados normalizados.

Para a análise dos dados de melhora global, utilizou-se o Teste T de *Student* pareado, que indicou uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos comparados.

### 4.1 Clínicos

Na coleta de dados com o uso das ferramentas SRS-2, Vineland-3 em dois tempos, T0 que foi antes da administração do produto e T30 no 30º dia de administração, estando com 12 gotas, e Protocolo DEMC em 3 tempos: T3, T15 e T30 dias foi possível obter um escore para cada paciente. Já para a análise estatística trabalhou-se com um valor definido denominado delta, que é o valor do escore de cada paciente no respectivo tempo de tratamento, subtraído o escore em T3 (*base line* - início do tratamento).

#### 4.1.1 Dados epidemiológicos e sociodemográficos

Os dados epidemiológicos e sociodemográficos coletados são apresentados a seguir, nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas da amostra

Variáveis	Grupo tratamento (n.13)	
	n.	%
<b>Idade (anos)</b>	20.69±39.69	
<b>Nível de suporte</b>		
Nível 1	12	92,3
Nível 2	1	7,7
<b>Gênero</b>		
Masculino	8	61,5
Feminino	3	23,1
Não Binário	2	15,4
<b>Etnia</b>		
Branco	6	46,2
Preto	3	23,1

Pardo/mestiço	4	30,8
<b>Nível educacional</b>		
Ensino médio incompleto	1	7,7
Ensino médio completo	2	15,4
Superior incompleto	4	30,8
Superior completo	3	23,1
Pós-graduação completa	3	23,1
<b>Renda mensal (R\$)</b>		
1-2 salários-mínimos	6	46,2
2-7 salários-mínimos	7	53,8

**Nota:** distribuição das características sociodemográficas dos 13 participantes diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista (TEA) em fase adulta.

**Fonte:** dos autores, 2024.

**Tabela 2.** Prevalência de comorbidades em pacientes da amostra com Transtorno do Espectro Autista (TEA) diagnosticados tardiamente (fase adulta)

<b>Comorbidades</b>	<b>n. 13 (%)</b>
Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade - TDAH	8 (61,5)
Transtorno de Ansiedade Generalizada – TAG	7 (53,8)
Depressão	5 (38,5)
Transtorno de Humor Bipolar – TAB	1 (7,7)
Epilepsia	1 (7,7)
Fobia Social	1 (7,7)
Superdotação/ Altas Habilidades	1 (7,7)
Não Possui Comorbidades	1 (7,7)

**Nota:** prevalência de comorbidades psiquiátricas e médicas entre os pacientes com diagnóstico tardio de TEA.

**Fonte:** dos autores, 2024.

#### 4.1.2 Dados farmacológicos do estudo

Os dados farmacológicos coletados são apresentados a seguir, nas tabelas 3 e 4.

**Tabela 3.** Medicamentos que os pacientes da amostra fazem uso

<b>Medicamento que paciente faz uso</b>	<b>n. 13 (%)</b>
Venlafaxina	3 (23,08)
Escitalopram	2 (15,38)
Atomoxetina	2 (15,38)
Não faz uso de medicamentos contínuos	2 (15,38)
Quetiapina	2 (15,38)
Metilfenidato	1 (7,69)
Pregabalina	1 (7,69)
Lisdexanfetamina	1 (7,69)
Melatonina	1 (7,69)
Lamotrigina	1 (7,69)

ácido valpróico

1 (7,69)

**Nota:** lista de medicamentos em uso pelos participantes do estudo.**Fonte:** dos autores, 2024.**Tabela 4.** Dosagem administrada por paciente T30

ID	Gênero	Idade	CBD mg/dia	THC mg/dia
1	M	26	66,48	0,084
2	M	23	66,48	0,084
3	F	43	66,48	0,084
4	M	34	66,48	0,084
5	M	43	66,48	0,084
6	M	39	66,48	0,084
7	F	26	66,48	0,084
8	M	49	66,48	0,084
9	F	18	22,16	0,028
10	M	25	66,48	0,084
11	M	32	66,48	0,084
12	F	21	66,48	0,084
13	M	40	66,48	0,084

**Nota:** regime de dosagem do extrato *full spectrum* de CBD administrado aos pacientes, com titulação gradual até a dose máxima de 200 mg/dia. Inclui informações sobre a quantidade de gotas, concentração de CBD e THC, e ajustes de dose ao longo do tratamento de 30 dias."

**Fonte:** dos autores, 2024.

#### 4.1.3 Escala de Responsividade Social SRS-2

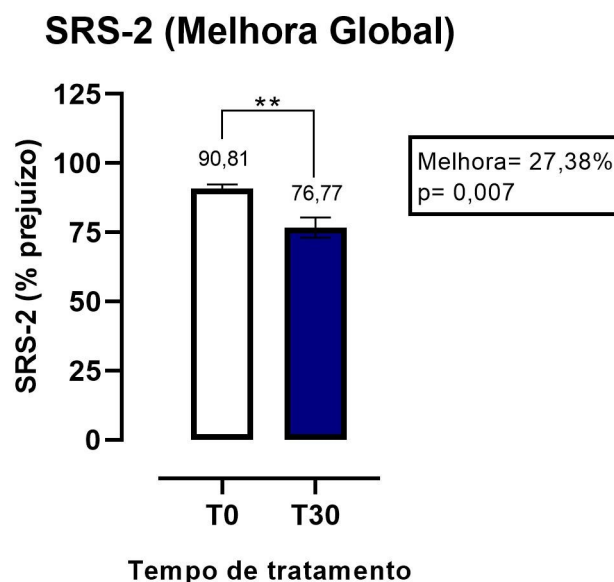
Para mensurar os efeitos do tratamento com extrato de *Cannabis full spectrum*, foi utilizada a SRS-2, que avalia cinco domínios principais: Consciência social (ConsS), Cognição social (CogS), Motivação social (MotS) e Interesses restritos e comportamentos repetitivos (Barbosa *et al.*, 2015).

De acordo com o Gráfico 1, foi observada uma redução significativa no prejuízo social dos participantes após o tratamento com extrato de *Cannabis full spectrum* rico em CBD, avaliado pela SRS-2. A coluna em branco representa a porcentagem de prejuízo antes do tratamento (T0), com uma pontuação média inicial de 90,81%. Após 30 dias de tratamento (T30), a pontuação reduziu para 76,77%, representada pela coluna em azul. Essa redução de 27,38% no prejuízo social foi estatisticamente significativa, com um valor de  $p=0,007$ , conforme análise realizada pelo Teste *T* de *Student* pareado ( $n=13$ ).

Para essa análise, os dados foram verificados quanto à normalidade por meio do *Teste de Shapiro-Wilk*. Em seguida, como os constructos de melhora global apresentaram

distribuição normal, foi aplicado o Teste *T* pareado. Os gráficos foram plotados no programa *GraphPad Prism* versão 8.02, considerando como significativo  $p < 0,05$ .

**Gráfico 1.** Avaliação global dos sintomas centrais característicos do TEA – SRS-2



**Nota:** alterações nos escores globais dos sintomas centrais do Transtorno do Espectro Autista (TEA), medidos pela Escala de Responsividade Social (SRS-2), antes e após 30 dias de tratamento com extrato *full spectrum* de canabidiol (CBD). Melhoras significativas observadas, com redução média de 14,04% (teste *t* de *Student* pareado,  $p=0,007$ ).

**Fonte:** dos autores, 2024.

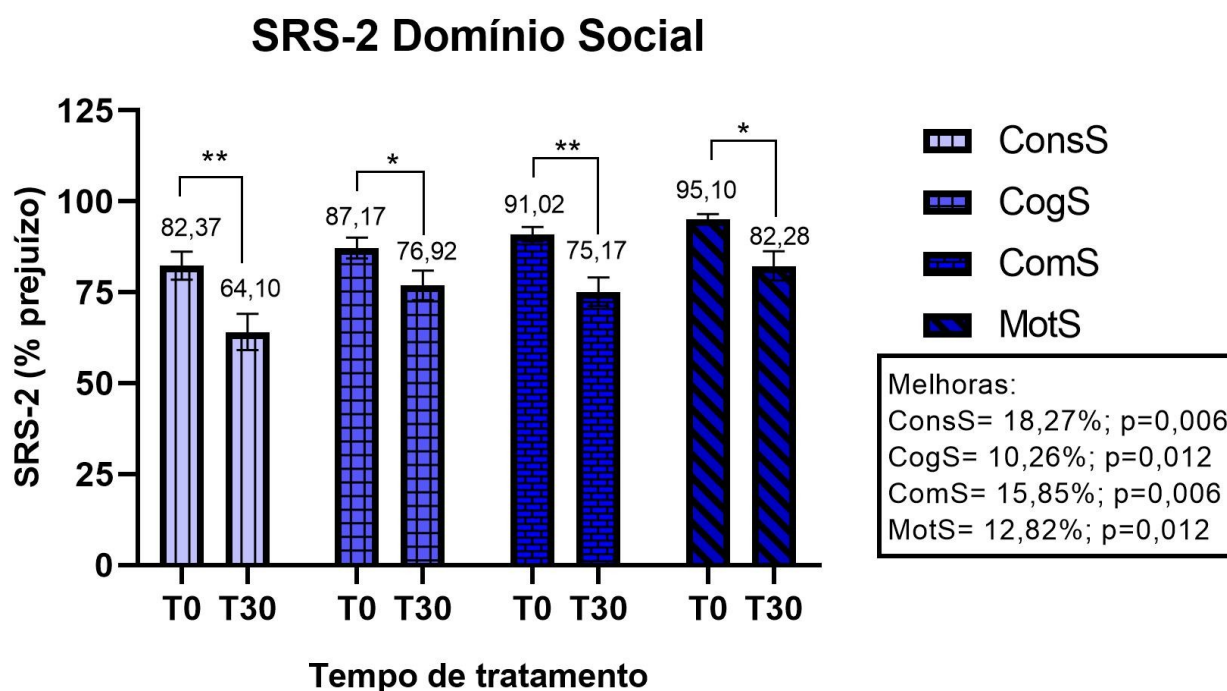
Os resultados obtidos para o domínio social da SRS-2 revelaram uma redução significativa nos prejuízos sociais dos participantes após 30 dias de tratamento com extrato de *Cannabis full spectrum* rico em CBD. A análise do constructo consciência Social apresentou uma diminuição de 18,27% na média do prejuízo, passando de 82,37% no momento basal (T0) para 64,10% após o tratamento (T30), com valor de  $p= 0,006$ , indicando significância estatística.

O constructo cognição Social mostrou uma redução de 10,26%, com a pontuação inicial de 87,17% no T0 diminuindo para 76,92% no T30 ( $p= 0,012$ ). A Comunicação social também apresentou melhora significativa, com uma diminuição de 15,85% na média do prejuízo, que passou de 91,02% no T0 para 75,17% no T30 ( $p= 0,006$ ). No constructo Motivação Social, houve uma redução de 12,82%, sendo a pontuação inicial de 95,10% no T0 reduzida para 82,28% no T30 ( $p= 0,012$ ).

Essas variações observadas nos constructos do domínio social indicam que o tratamento promoveu uma melhora nas habilidades sociais dos participantes, conforme mensurado pela SRS-2. Os dados foram analisados por meio do Teste *T* pareado, uma vez que apresentaram distribuição normal conforme verificado pelo Teste de Normalidade

*Shapiro-Wilk*. Todas as análises consideraram um nível de significância de  $p < 0,05$  (Gráfico 2).

Gráfico 2. Avaliação do domínio social SRS-2



**Nota:** comparação dos escores no domínio social da escala SRS-2, demonstrando um aumento significativo nas habilidades sociais após o tratamento com CBD (teste de Normalidade de Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ ). As barras de erro representam intervalos de confiança de 95%.

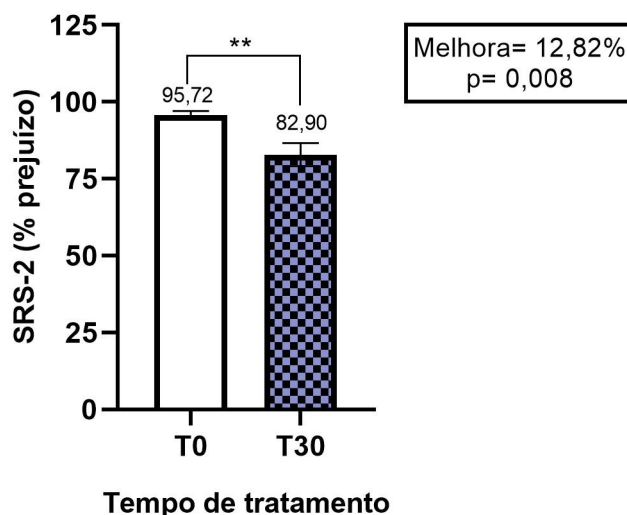
**Fonte:** dos autores, 2024.

Os resultados obtidos para o Domínio Comportamental da SRS-2 indicaram uma redução significativa nos prejuízos comportamentais dos participantes após 30 dias de intervenção com extrato de *Cannabis full spectrum* rico em CBD. A pontuação média inicial foi de 95,72% no tempo basal (T0), enquanto que após o tratamento (T30), essa pontuação foi reduzida para 82,90%, correspondendo a uma diminuição de 12,82% no prejuízo comportamental. A análise estatística realizada pelo Teste T pareado indicou significância estatística para a diferença observada ( $p=0,008$ ;  $n=13$ ) (Gráfico 3).

De acordo com o gráfico 3 a comparação do percentual de prejuízo no Domínio Comportamental da SRS-2 antes (T0) e após 30 dias de tratamento (T30) com extrato de *Cannabis full spectrum* rico em CBD. Observou-se uma redução de 12,82% no prejuízo comportamental, passando de uma pontuação média inicial de 95,72% no T0 para 82,90% no T30. A análise estatística realizada pelo Teste T pareado indicou um valor de  $p=0,008$ , demonstrando significância estatística ( $n= 13$ ).

Gráfico 3. Avaliação do domínio comportamento SRS-2

### SRS-2 Domínio Comportamento



**Nota:** redução dos comportamentos restritivos e repetitivos, conforme avaliado pelo domínio de comportamento da SRS-2, com diminuição média de 12% (Teste T pareado  $p = 0,008$ ).

**Fonte:** dos autores, 2024.

#### 4.1.4 Escala de comportamento adaptativo Vineland-3

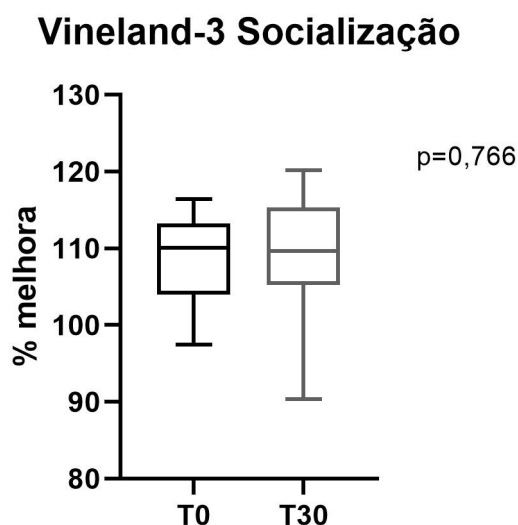
A Escala Vineland-3 foi utilizada para avaliar o comportamento adaptativo nos domínios de socialização, comunicação, Atividades da vida diária (AVDs) assim é formada a pontuação global do Vineland-3, a escala mede também o comportamento mal adaptativo que sua pontuação se inverte onde quanto maior a pontuação de resultado, maior o nível de comprometimento. Os resultados foram obtidos antes (T0) e após 30 dias de tratamento com extrato *full spectrum* rico em canabidiol (T30) (Pepperdine; McCrimmon, 2017).

A porcentagem de melhoria na socialização apresentou uma leve variação entre T0 e T30. Os dados, plotados em percentil de 1-99, não mostraram significância estatística ( $p > 0,05$ ), conforme o teste T de *Student* pareado (Gráfico 4).

A porcentagem de melhoria nas AVDs, não apresentaram significância estatística.

De acordo com o gráfico 5, a porcentagem de melhoria no domínio de AVDs na escala Vineland-3 antes (T0) e após 30 dias (T30) de tratamento. O percentual de T0 foi de 90,59% enquanto que em T30 obteve-se 90,29%, não havendo aumento significativo da pontuação. Análise estatística foi realizada pelo teste T de *Student* pareado, sendo um valor de  $p = 0,766$  ( $n = 13$ ).

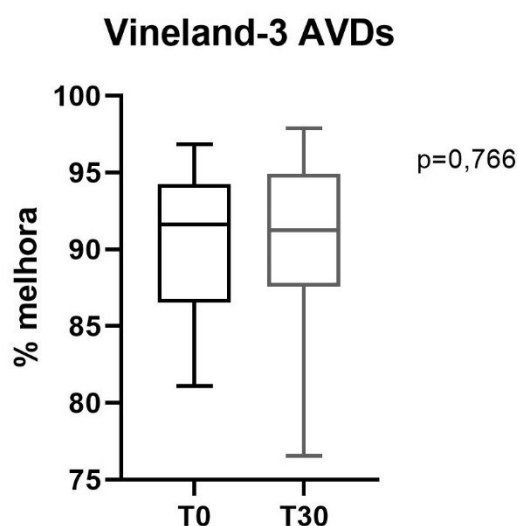
**Gráfico 4.** Avaliação do comportamento adaptativo no domínio de socialização Vineland-3



**Nota:** escores de comportamento adaptativo no domínio de socialização da Vineland-3 antes e após o tratamento com CBD. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi detectada (Teste T de Student pareado,  $p > 0,05$ ).

**Fonte:** dos autores, 2024.

**Gráfico 5.** Avaliação do domínio de atividades de vida diária – Vineland-3

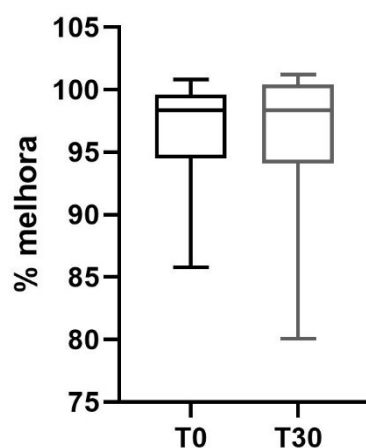


**Nota:** habilidades de vida diária avaliadas pela Vineland-3, sem alteração significativa após o tratamento com CBD (teste T *Student* pareado,  $p = 0,766$ ).

**Fonte:** dos autores, 2024.

Já no domínio da comunicação também apresentou amplitude nos resultados após o tratamento, sem diferença estatística significativa entre os momentos T0 e T30, conforme o teste T de *Student* pareado (Gráfico 6).

**Gráfico 6.** Avaliação do domínio comunicação – Vineland-3  
**Vineland-3 Comunicação**

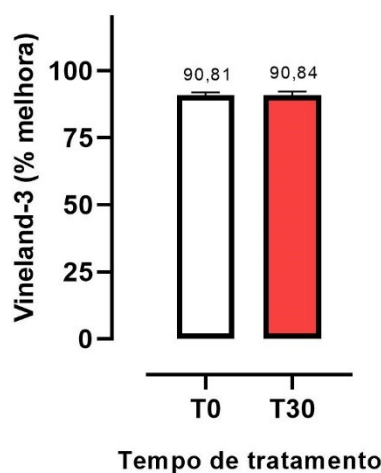


**Nota:** scores no domínio de comunicação da Vineland-3 antes e após a intervenção com CBD. Diferenças não foram estatisticamente significativas (teste T Student pareado).

**Fonte:** dos autores, 2024.

A melhoria global, expressa como a média das melhorias em todos os domínios da Vineland-3, pontuação de melhora de 90,81% em T0 para 90,84% em T30, sem significância estatística. Média das porcentagens de melhora nos domínios da escala Vineland-3 (Socialização, AVDs e Comunicação) antes (T0) e após 30 dias (T30) de tratamento com extrato *full spectrum* rico em canabidiol (Gráfico 7).

**Gráfico 7.** Melhora Global – Vineland-3  
**Melhora Global**

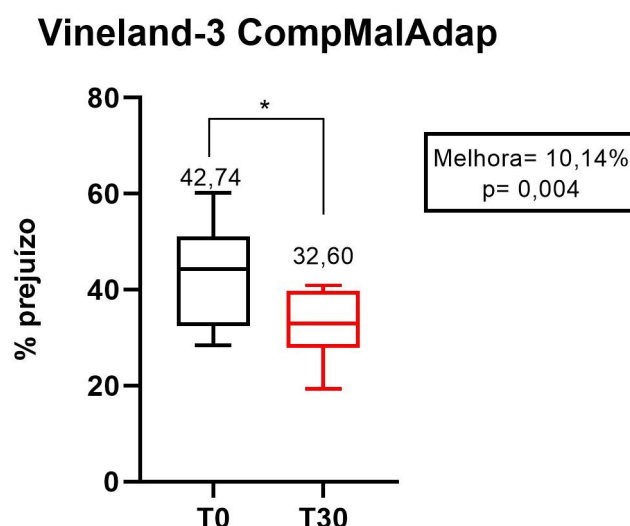


**Nota:** melhora global pelo Vineland-3. A melhoria global, expressa como a média das melhorias em todos os domínios da Vineland-3 (Socialização, AVDs e Comunicação) antes e após 30 dias de tratamento, sem melhora estatística.

**Fonte:** dos autores, 2024.

A análise dos dados referentes ao constructo do comportamento mal adaptativo, onde sua pontuação não é agrupada na pontuação global da escala e sua pontuação de escore é invertida (quanto maior o resultado, maior o prejuízo), avaliada por meio da Vineland-3, apontou uma redução significativa no percentual de prejuízo entre o momento inicial (T0) e após 30 dias (T30). No momento T0, o prejuízo médio foi de 42,74%, enquanto no T30 observou-se uma redução para 32,60%. Essa diminuição no prejuízo representa uma melhora média de 10,14%, com significância estatística ( $p < 0,004$ ), conforme ilustrado na (Gráfico 8). Esses resultados indicam que o tratamento durante o período de 30 dias foi eficaz na redução dos prejuízos associados à competência mal adaptativa, sugerindo um impacto positivo no funcionamento do indivíduo. A mudança observada nos comportamentos mal adaptativos ao longo do tempo, como demonstrado na redução significativa do percentual de prejuízo, sugere uma melhoria na capacidade do indivíduo de adaptar-se de forma mais adequada e funcional às demandas do ambiente. Porcentagem de melhoria no domínio de Comportamento Mal adaptativo na escala Vineland-3 antes (T0) e após 30 dias (T30). Houve uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) no comportamento mal adaptativo (Teste *T* de *Student* pareado).

**Gráfico 8.** Avaliação do comportamento mal adaptado - Vineland-3



**Nota:** avaliação dos comportamentos mal adaptados utilizando a Vineland-3, indicando uma redução estatisticamente significativa nos escores após o tratamento (Teste *T* de *Student*,  $p < 0,01$ ).

**Fonte:** dos autores, 2024.

#### 4.1.5 Protocolo DEMC

Ao investigar os efeitos terapêuticos do uso agudo de extrato de *Cannabis sativa*

em adultos com TEA, este estudo buscou monitorar as mudanças observadas em resposta ao ajuste na dosagem do extrato ao longo de um período de 30 dias. Foram avaliados os resultados do primeiro uso (T1), após 15 dias de administração (T15) e após 30 dias de administração (T30). Os resultados demonstraram uma relação positiva entre o aumento das doses e melhorias em sintomas emocionais, comportamentais e no bem-estar dos participantes, conforme registrado no formulário DEMC.

A melhora no sono foi um dos efeitos mais proeminentes observados. Inicialmente, na dosagem de 6 gotas ao dia (T1), 4 dos 13 participantes (28,57%) relataram melhorias na qualidade do sono. Esse número aumentou significativamente para 9 participantes em T15 (64,29%) e manteve-se em 64,29% em T30, sugerindo que o aumento da dosagem teve um impacto sustentado e positivo no sono.

O humor também apresentou uma progressão positiva ao longo do estudo. Apenas 14,29% dos pacientes relataram melhora no humor em T1, mas esse número aumentou para 35,71% em T15 e permaneceu constante até T30. Isso sugere que a elevação gradual da dose contribuiu para uma estabilização do humor, indicando uma resposta favorável ao tratamento. Além disso, a redução da agitação e a melhora na irritabilidade, que não foram observadas na fase inicial (T1), emergiram em T15, com 28,57% dos participantes relatando melhorias em ambas as condições. Esses efeitos foram mantidos até T30. Outros aspectos comportamentais, como a diminuição da frequência de movimentos repetitivos, mostraram uma melhoria contínua ao longo dos três períodos. Em T1, nenhum participante relatou mudanças, mas em T15, 14,29% dos participantes notaram uma diminuição na frequência desses movimentos, número que aumentou para 28,57% em T30. Isso indica uma redução nos comportamentos repetitivos, que são característicos do TEA, à medida que o tratamento progredia.

No que diz respeito à ansiedade, os resultados foram encorajadores. Em T15, 14,29% dos pacientes notaram uma redução nos sintomas de ansiedade, e essa porcentagem aumentou para 21,43% em T30.

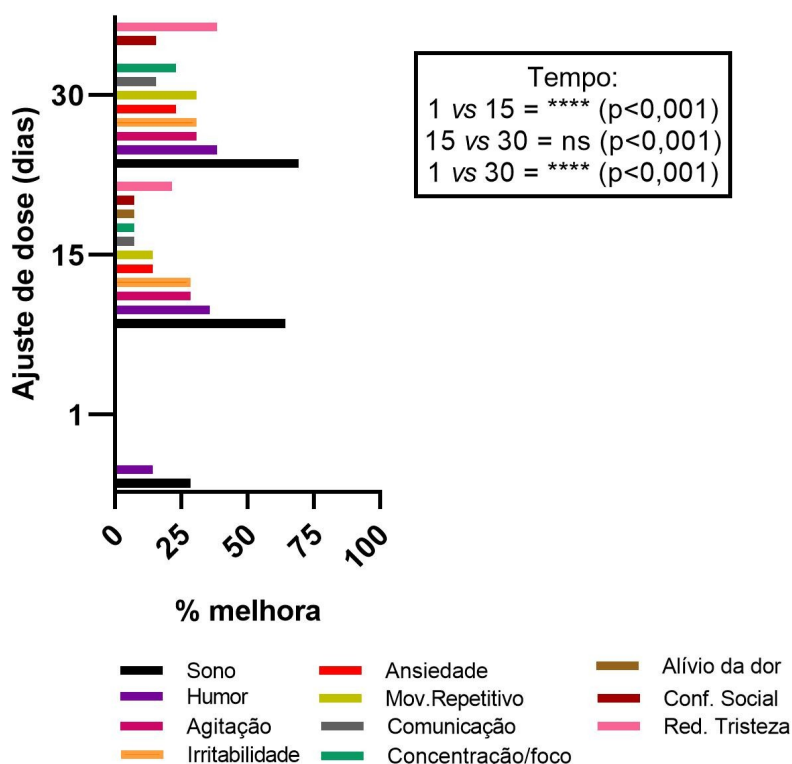
A capacidade de comunicação também foi afetada positivamente, com um aumento de 7,14% em T15 para 14,29% em T30, sugerindo que o tratamento pode ter facilitado uma melhor expressão e interação social entre os participantes. De maneira similar, a concentração e o foco melhoraram ao longo do tempo, passando de 7,14% em T15 para 21,43% em T30. O conforto social, que não foi relatado em T1, foi mencionado por 7,14% dos participantes em T15 e por 14,29% em T30. A redução da tristeza seguiu um padrão semelhante, com 21,43% relatando melhora em T15 e 35,71% em T30.

#### 4.1.5.1 Aspectos de melhora com a titulação de dose a partir de autorrelato

Os dados coletados sobre os aspectos de melhora com a titulação de dose a partir de autorrelato encontram-se no gráfico 9 e na tabela 5.

**Gráfico 9.** Aspectos de melhoras observadas

### DEMC - Melhoras Observadas



**Nota:** percentual de pacientes relatando melhorias subjetivas após 30 dias de tratamento com CBD.

**Fonte:** dos autores, 2024.

**Tabela 5.** Autorrelato de melhora pelo DEMC

Melhora observada	T4	T15	T30
Melhora do sono	4 (28,57%)	9 (64,29%)	9 (64,29%)
Melhora do humor	2 (14,29%)	5 (35,71%)	5 (35,71%)
Redução da agitação	0 (0,0%)	4 (28,57%)	4 (28,57%)
Melhora da irritabilidade	0 (0,0%)	4 (28,57%)	4 (28,57%)
Melhora da ansiedade	0 (0,0%)	2 (14,29%)	3 (21,43%)
Diminuição dos movimentos repetitivos	0 (0,0%)	2 (14,29%)	4 (28,57%)
Maior facilidade na comunicação	0 (0,0%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)
Concentração/foco	0 (0,0%)	1 (7,14%)	3 (21,43%)

Alívio da dor	0 (0,0%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)
Conforto social	0 (0,0%)	1 (7,14%)	2 (14,29%)
Redução da tristeza	0 (0,0%)	3 (21,43%)	5 (35,71%)

**Nota:** resultados do autorrelato dos pacientes sobre melhorias percebidas em sintomas comportamentais e de humor, conforme registrado no protocolo DEMC (Dose, Efeito, Melhora com *Cannabis*).

**Fonte:** dos autores, 2024.

#### 4.1.5.2 Efeitos adversos

Neste estudo clínico, que avaliou os efeitos agudos do uso de extrato de *Cannabis* em pacientes adultos diagnosticados com autismo, os relatos dos efeitos adversos foram relatados em formulário de autorrelato nos ajustes da dosagem, foi relatado ao longo de três períodos distintos: inicial (T3 com primeiro ajuste de dose, 3° dia de tratamento), intermediário (T15 no 5° ajuste de dose) e final (T30 no 10° ajuste de dose), conforme apresentado na tabela 5.

Os desconfortos gastrointestinais aumentaram de 14,29% no período inicial (T3) para 35,71% no período intermediário (T15) e 42,86% no período final (T30). A sonolência excessiva, que não foi relatada no início (T3), passou a afetar 14,29% dos participantes em T15 e 28,57% em T30.

Importante destacar que outros efeitos adversos, como agitação, calafrios, tremores, insônia, e delírio, que foram demonstrados em T15, não foram observados em T30 ou reduziram significativamente, sugerindo que esses efeitos foram transitórios e tenderam a diminuir conforme os pacientes se ajustavam à dosagem mais alta. A agitação, foi relatada por 14,29%, tremores, insônia, dificuldades de coordenação motora, delírio e náuseas 7,14% cada sintoma em T15, mas não houve relatos em T30 (Tabela 6 e Gráfico 10).

**Tabela 6.** Efeitos adversos relatados no DEMC

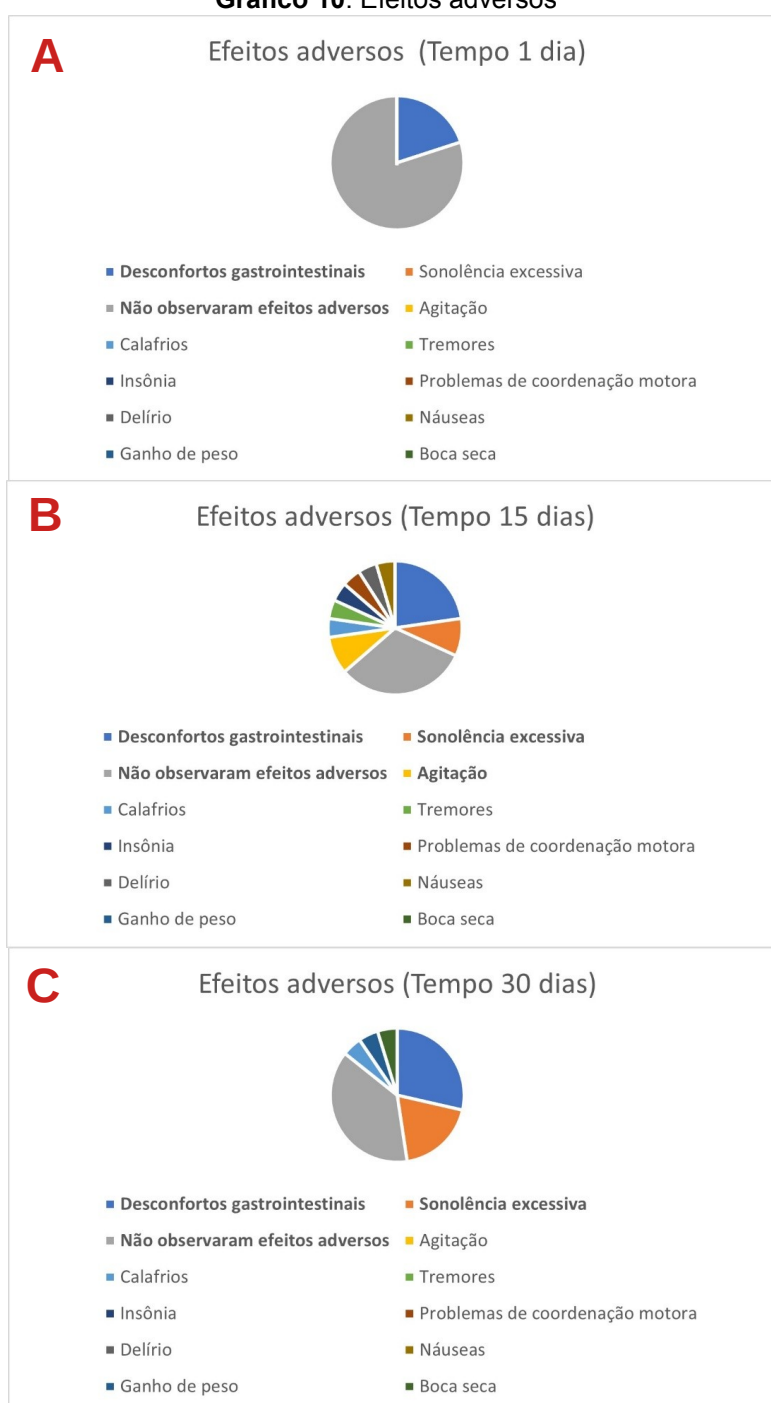
Efeito Adverso	T3	T15	T30
Desconfortos gastrointestinais	2 (14,29%)	5 (35,71%)	6 (42,86%)
Sonolência excessiva	0 (0,0%)	2 (14,29%)	4 (28,57%)
Não observaram efeitos adversos	8 (57,14%)	7 (50,0%)	8 (57,14%)
Agitação	0 (0,0%)	2 (14,29%)	0 (0,0%)
Calafrios	0 (0,0%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)
Tremores	0 (0,0%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)
Insônia	0 (0,0%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)
Dificuldade coordenação motora	0 (0,0%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)
Delírio	0 (0,0%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)

Efeito Adverso	T3	T15	T30
Desconfortos gastrointestinais	2 (14,29%)	5 (35,71%)	6 (42,86%)
Náuseas	0 (0,0%)	1 (7,14%)	0 (0,0%)
Ganho de peso	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,14%)
Boca seca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,14%)

**Nota:** frequência e tipos de efeitos adversos relatados pelos participantes durante o tratamento com CBD, conforme registrado no protocolo DEMC.

**Fonte:** dos autores, 2024.

**Gráfico 10.** Efeitos adversos



**Nota:** eventos adversos relatos com maior frequência nos tempos T1 (A), T15 (B) e T30 (C).

**Fonte:** dos autores, 2024.

## 5 DISCUSSÃO

Uma revisão minuciosa da literatura identificou este ensaio clínico de série de casos como a primeira pesquisa no Brasil e uma das pioneiras no mundo a investigar pacientes adultos com autismo de diagnóstico tardio em tratamento com *Cannabis*. O estudo avaliou a melhora aguda dos sintomas centrais do autismo e demonstrou diferenças estatisticamente significativas nas escalas SRS-2 e de comportamento mal adaptado do Vineland-3, além de analisar a segurança do tratamento em um grupo de 13 participantes.

Em nossa série de casos, o estudo foi realizado de forma prospectiva, recrutando pacientes que não haviam utilizado produtos à base de *Cannabis* anteriormente. A administração foi feita por via oral, com dosagem inicial padronizada para todos os participantes, permitindo uma avaliação simultânea dos 13 pacientes e gerando dados mais controlados sobre os benefícios do tratamento e a dosagem ideal para cada indivíduo. Um estudo publicado em 2022, considerado o primeiro no mundo a avaliar o tratamento do autismo em adultos com *Cannabis*, foi uma pesquisa retrospectiva e não controlada, que analisou dados de prontuários de pacientes do registro de *Cannabis* medicinal do Reino Unido. Os resultados mostraram uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida após 30 dias de tratamento, além de melhorias no sono, conforme relatado nos prontuários (Erridge *et al.*, 2022).

Em 2019, foi encontrado que o uso de CBD aumentou significativamente a amplitude fracional de flutuações de baixa frequência no cerebelo, *vermis* e no giro fusiforme direito após uma única administração de 600mg de CBD. Este aumento foi mais pronunciado no grupo com TEA, sugerindo uma resposta diferencial neste grupo em comparação com controles neurotípicos. O estudo, detalhado por (Pretzsch *et al.*, 2019a), utilizou a técnica de ressonância magnética funcional (fMRI) para observar essas alterações neurofisiológicas, fornecendo bases importantes sobre como o CBD interage com o cérebro humano e modula certos aspectos da neurofisiologia associados ao TEA.

A pesquisa de Pretzsch e colaboradores (Pretzsch *et al.*, 2019a) também corrobora, em que o CBD pode influenciar as vias de glutamato excitatório e GABA inibitório, que são fundamentais para a regulação da fALFF e da conectividade funcional. Em particular, a ativação do receptor TRPV1 pelo CBD foi relatada para aumentar a excitação glutamatérgica, enquanto o antagonismo do CBD no GPR55 foi observado para aumentar a atividade de interneurônios GABAérgicos. Estudos clínicos anteriores também

apontam esses achados. Mais um estudo com crianças e adolescentes com TEA tratadas com uma combinação de CBD e THC encontrou melhorias notáveis na comunicação social, com 61% dos pais relatando uma redução na irritabilidade e comportamentos problemáticos, e 47% observando melhorias na comunicação verbal (Aran *et al.*, 2021).

A evidência levantada nesta pesquisa corrobora com inúmeras outras desde as descobertas dos fitocannabinóides e do SEC (Aran; Cayam Rand, 2024; de Camargo *et al.*, 2022; Micai *et al.*, 2022; Persico *et al.*, 2021). A fundamentação desta pesquisa deriva do reconhecimento crescente do papel do sistema endocanabinoide no funcionamento social, tanto na cognição, motivação, comunicação e consciência social especialmente em casos de TEA, indicando um papel potencial para o extrato de *Cannabis sativa* na modulação da funcionalidade social em adultos dentro do espectro (Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Mostafavi; Gaitanis, 2020; Siani-Rose *et al.*, 2023).

Os achados do estudo fornecem evidências preliminares do impacto do extrato de *Cannabis* rico em CBD, na consciência social e na motivação social, apontados na escala SRS-2 (Gráfico 1). A Consciência social é a habilidade de perceber o ambiente social, incluindo as emoções, pensamentos e necessidades das outras pessoas, a capacidade de reconhecer os sinais sociais, como expressões faciais, tom de voz e linguagem corporal, e utilizar essa informação para guiar comportamentos de forma que sejam apropriados e empáticos nas interações sociais. Já a motivação social está ligada ao desejo de se envolver em comportamentos que promovem a coesão social e a colaboração, como ajudar os outros, trabalhar em equipe ou participar de atividades. É necessário desenvolvermos a habilidade de consciência e motivação social para podermos treinar para desenvolver a cognição social (Mecca; Dias; Pontrelli, 2016).

Os resultados na avaliação da cognição social, que envolve os processos mentais permitindo a percepção, interpretação e resposta adequada a sinais sociais, como intenções e comportamentos de outros. A motivação social envolve o uso de linguagem verbal e não verbal, como gestos, expressões faciais e postura, para transmitir mensagens e influenciar as interações sociais. (Mecca; Dias; Pontrelli, 2016). Para aquisição da cognição social e da comunicação social é necessário treino, além disso foi percebido que o tratamento ainda em resposta aguda é apontado significância estatística, conforme o (Gráfico 2) nos domínios sociais, incluindo cognição social e comunicação social na escala SRS-2.

No SNC, os receptores CB1 estão concentrados majoritariamente no cerebelo, hipocampo e gânglios da base, que são áreas de disfunção no autismo, como percepção

social, comportamental e padrões restritos e repetitivos, além da regulação do humor (Abraham *et al.*, 2017; Bortoletto; Colizzi, 2022). A ativação do receptor CB1 resulta no controle da liberação de glutamato, inibição da transmissão sináptica e regulação da sinaptogênese e estabilização do funcionamento neurológico como um todo (Pretzsch *et al.*, 2019a).

Os resultados na medida de desfecho primário, a SRS-2, apresentou significância estatística, as alterações nos escores totais da SRS-2 (Gráfico 1) sugerindo um potencial benefício já em 30 dias de tratamento. As mudanças correlacionadas aos comportamentos repetitivos e estereotipados (Gráfico 3) onde foi apontado significância estatística dentro da escala SRS-2. Os comportamentos restritos e repetitivos que são uma característica central do TEA e pode incluir ações como balanço do corpo, repetição de palavras ou frases (ecolalia), e aderência a rotinas rígidas. Esses comportamentos podem ser uma maneira de os indivíduos com TEA lidarem com a ansiedade e o estresse, mas também podem limitar a capacidade de se envolverem em atividades novas e de se adaptarem a mudanças no ambiente (Barbosa *et al.*, 2015).

Outra pesquisa liderada por Adi Aran, com 150 pacientes com diagnóstico de TEA, 5-21 anos, 3 grupos, extrato *full spectrum*, extrato purificado com CBD:THC 20:1 e grupo placebo, duplo-cego por 12 semanas. Na escala SRS-2 pontuação média melhorou no grupo do extrato de planta inteira. Não houve diferença significativa entre o grupo de canabinoides puros e o placebo (Aran *et al.*, 2021).

Em pesquisas não-clínicas em modelos animais de TEA, como roedores expostos ao valproato no período pré-natal que exibem fenótipos semelhantes ao TEA, a inibição das enzimas FAAH e MAGL mostrou melhorar significativamente os comportamentos sociais, como a interação social e a comunicação. O ajuste do SEC em tais modelos sugere que a elevação dos níveis de endocanabinoides pode contrabalançar algumas das disfunções neurológicas observadas no TEA, apontando como uma estratégia oportuna, como observada na série de casos descrita (Della Pietra *et al.*, 2023; Di Marzo; Maccarrone, 2008). É importante ressaltar que o CBD inibe a enzima FAAH que degrada a AEA, um dos principais endocanabinoides, apontando seu papel terapêutico na estabilização do humor (Di Marzo *et al.*, 2002).

Evidências em modelos animais, pesquisa com camundongos C57BL/6J machos adultos, sugerem uma conexão significativa entre disfunções no SEC e o TEA, variantes genéticas nos genes CNR1 (codifica o receptor CB1) e DAGLA (codifica a enzima diacilglicerol lipase-alfa (DGL- $\alpha$ ), para síntese do endocanabinoide 2-AG, que são chave

para a estabilidade do SEC, foram associadas aos fenótipos neurológicos relevantes ao TEA (Fyke *et al.*, 2021). Os endocanabinoides, como 2-AG e AEA, interagem com o receptor canabinoide primário CB1, influenciando comportamentos que são centrais para os transtornos do neurodesenvolvimento. Como demonstrado por estudos usando o inibidor de DGL- $\alpha$ , DO34, e o agonista inverso de CB1, rimonabanto, que revelaram como a manipulação do 2-AG pode induzir comportamentos diretamente relacionados ao TEA, como déficits sociais e comportamentos repetitivos, correlacionando o potencial terapêutico do SEC para tratar aspectos do TEA (Del Casale *et al.*, 2022).

Um centro de pesquisa israelita pesquisou 82 participantes, com crianças e adolescentes, em que todos receberam extratos de planta inteira 20:1 de CBD e THC respectivamente, titulando a dose de acordo com cada paciente, partindo de 10mg/kg/dia de CBD e 0.5mg/kg/dia de THC, com um limite máximo total de 400mg/dia de CBD e 20mg/dia de THC. Os pais relataram melhorias nas habilidades sociais e comportamentos restritos e repetitivos dos filhos, que foram quantificadas pela escala SRS-2 (Hacohen *et al.*, 2022).

A mesma pesquisa israelita, citada em outra publicação apontou resultados na Escala Vineland-3 apontando avanços nas habilidades adaptativas. Houve incrementos nos escores totais, com melhorias particularmente notáveis nas subescalas de comunicação, habilidades de vida diária e socialização. A subescala de socialização, em especial, destacou-se pelas maiores melhorias, refletindo um progresso substancial na capacidade dos participantes com diagnóstico de TEA de se engajarem socialmente com tratamento de 6 meses utilizando a mesma dosagem, sendo titulada a dose inicial e estabilizando com a dosagem com melhor perfil para cada participante (Hacohen *et al.*, 2022). A presente série de casos apresentou resultado expressivo no constructo de comportamento mal adaptado, contendo avaliação do comportamento internalizante, externalizante e comportamento mal adaptado, com valor de  $p < 0,01$ , conforme (Gráfico 8). As demais áreas avaliadas no Vineland-3 não apresentaram significância estatística, apontando a necessidade de continuidade do tratamento, assim como o apontado nas demais pesquisas já publicadas.

O THC tem mais afinidade na ligação ao receptor CB1 quando comparado à ligação ao CB2. Uma alta densidade de CB1 pode ser encontrada nos gânglios da base, hipocampo, neocórtex, hipotálamo e córtex límbico, esses terminais neuronais afetam a atividade motora, a coordenação motora, o pensamento, o apetite e a sedação, respectivamente, desempenhando um papel fundamental nos sintomas centrais do TEA

(Green *et al.*, 2024; Pertwee, 1997). O receptor CB2 pode ser encontrado em células e tecidos imunológicos, que afetam a inflamação e a imunossupressão, bem como nas amígdalas e no baço, no SNC nas células gliais e neuronais. A desregulação do sistema imunológico está começando a receber atenção como tendo um possível papel no TEA (Araujo; Tjoa; Saijo, 2019; Su *et al.*, 2021). Estudos anteriores observaram uma regulação positiva da densidade do receptor CB2 e um aumento nos níveis de proteína do receptor CB2 dos indivíduos com TEA (Montero-Oleas *et al.*, 2020).

O cerebelo, tradicionalmente conhecido por seu papel na coordenação motora e equilíbrio, exerce também influência significativa sobre processos cognitivos e emocionais, impactando funções como atenção, linguagem e processamento de emoções (Fatemi *et al.*, 2012). Pesquisas demonstram que o cerebelo em indivíduos com TEA, apresentam alterações na estrutura e função, incluindo dificuldades na coordenação motora, problemas de comunicação e interação social, bem como comportamentos repetitivos (Fatemi *et al.*, 2012; Van Overwalle; D'ae; Mariën, 2015). Além disso, essas disfunções estão ligadas ao *vermis* cerebelar, a região central que conecta os dois hemisférios cerebelares e que é fundamental na regulação emocional e modulação de respostas afetivas, onde alterações podem levar a dificuldades no processamento e regulação emocional observadas em TEA (Laidi *et al.*, 2022).

O giro fusiforme direito, situado no lobo temporal, desempenha um papel importante no reconhecimento de faces, é uma habilidade necessária para a interação social eficaz (Van Overwalle; D'ae; Mariën, 2015). Em pessoas com TEA, frequentemente observa-se atividade atípica nesta região durante o processamento de rostos, o que está associado a dificuldades no reconhecimento de expressões faciais e na interpretação de sinais sociais, desafios comuns nesse transtorno. É de grande importância a compreensão dessas particularidades neurobiológicas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, que possam melhorar a qualidade de vida e a capacidade de interação social dos indivíduos com TEA (Hacohen *et al.*, 2022; Parrella *et al.*, 2024; Scott *et al.*, 2020).

Já nos resultados relacionados ao protocolo DEMC (Gráfico 9), a melhora do humor, com 2 participantes reportando benefícios em T1 e aumentando para 5 participantes em T15 e T30, sugere uma ação potencial dos canabinoides na modulação do humor (Lutz, 2009; Viveros *et al.*, 2007). Como já foi observado em diversas pesquisas o CBD é um agonista parcial do receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>. Este subtipo de receptor é relevante para os efeitos ansiolíticos e antidepressivos do CBD, pois o 5-HT<sub>1A</sub> está

envolvido na modulação de neurotransmissores que afetam o humor e a ansiedade (Fogaça; Campos; Guimarães, 2016), além disso seu efeito antipsicótico é atribuído ao agonismo parcial nos receptores de dopamina (Renard *et al.*, 2017). Foi demonstrado que o aumento nos níveis de anandamida pode potencializar os efeitos antidepressivos, inibindo recaptção seletiva da recaptção de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, em modelos animais de depressão (Mato *et al.*, 2010; Russo *et al.*, 2005).

O SEC modula a liberação de neurotransmissores que promovem a vigília, como o glutamato com atividade excitatória, e neurotransmissores que promovem o sono, como o GABA, função inibitória, através dos receptores canabinoides localizados nos neurônios pré-sinápticos. Essa regulação é importante para manter o equilíbrio entre sono e vigília, assim como para a estabilidade dos estados cognitivos durante estes períodos (Kesner; Lovinger, 2020).

Dessa forma, os resultados do estudo DEMC e a literatura relacionada sugerem que os canabinoides, especialmente em dosagens controladas e aumentadas progressivamente, podem oferecer uma terapia promissora para problemas de sono em indivíduos com TEA, com a possibilidade de benefícios adicionais derivados da modulação do sistema endocanabinoide (Acuna-Goycolea; Obrietan; Van Den Pol, 2010).

Estudos em humanos e animais demonstram que a estabilização do SEC para suprir a produção de endocanabinoides, como a anandamida ou o 2-AG, pode resultar em modificações na latência do sono e na duração das fases do sono REM e não-REM, refletindo potencialmente na qualidade do sono, assim consequentemente na consolidação da memória (Acuna-Goycolea; Obrietan; Van Den Pol, 2010; Hanlon *et al.*, 2016). Estudos discutem como a *Cannabis* pode interagir com os sistemas neurotransmissores que influenciam o humor. Similarmente, a redução da agitação, observada a partir de T15, pode ser atribuída às propriedades ansiolíticas dos canabinoides. Os canabinoides, como o THC, atuam nos receptores CB1, que estão amplamente distribuídos no SNC, incluindo áreas chave para a regulação do humor como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal. A ligação do THC aos receptores CB1 inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios e aumenta a liberação de neurotransmissores inibitórios, levando a um efeito geral de estabilização do humor (Gundugurti *et al.*, 2024; Schnapp *et al.*, 2022).

O impacto sobre a irritabilidade e a ansiedade foi evidente apenas nas fases T15 e T30, refletindo uma melhora progressiva com o aumento das doses. Esta observação está alinhada com a literatura que descreve os efeitos ansiolíticos dos canabinoides, através

da regulação de sistemas neurobiológicos envolvidos na resposta ao estresse (David *et al.*, 2024; Erridge *et al.*, 2022).

Os movimentos repetitivos e a comunicação são aspectos relevantes no TEA, e a melhora nestas áreas sugere que o uso de *Cannabis* pode oferecer modulação comportamental benéfica. A diminuição da frequência de movimentos repetitivos e o aumento na facilidade de comunicação podem ser atribuídos às propriedades neuroprotetoras e moduladoras dos canabinoides no sistema nervoso central (Aran *et al.*, 2021; Schnapp *et al.*, 2022).

Nesta série de casos, foi apontado embora menos pronunciados, os resultados também indicam melhorias na concentração e foco, no conforto social e na redução da tristeza, que são consistentes com os efeitos conhecidos dos canabinoides em promover neuroplasticidade e regular emoções (Lutz, 2009).

Em nossa série de casos avaliando pacientes adultos, um dos participantes relatou melhora significativa na dor durante o uso de extrato de *Cannabis*, conforme registrado no protocolo DEMC. Embora o controle da dor não fosse o foco principal desta pesquisa, esse resultado é relevante, pois reforça as evidências existentes sobre o potencial terapêutico dos canabinoides para o manejo da dor. A literatura aponta que os canabinoides, como o CBD e o THC, possuem propriedades analgésicas. O THC se liga aos receptores CB1 no sistema nervoso central, inibindo a liberação de neurotransmissores como o glutamato e o GABA, que estão diretamente envolvidos na transmissão de sinais de dor. Essa interação modula a intensidade da dor percebida, resultando em um efeito analgésico. Além disso, o CBD atua em outros receptores, como o 5-HT1a e canais TRP, que também desempenham um papel na modulação da percepção da dor (Dumbraveanu *et al.*, 2023). Esses mecanismos explicam, em parte, o relato espontâneo de melhora na dor observado em um dos participantes do estudo, mesmo sem que essa condição fosse o objetivo primário da intervenção.

Na presente série de casos a sonolência excessiva também mostrou uma tendência de aumento com a titulação da dosagem, no período intermediário de 15° para 30° dia de administração. Este efeito é consistentemente reportado como um dos efeitos colaterais mais comuns do uso de *Cannabis*, provavelmente devido aos efeitos sedativos do THC, um dos componentes ativos do extrato (Aran *et al.*, 2021; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Silva Junior *et al.*, 2024b). Estudos na literatura destacam que os canabinoides, como o extrato da planta inteira chamado de *full spectrum*, pode afetar positivamente a relação com o ciclo sono vigília, possivelmente através da modulação do SEC, que

desempenha relevância na regulação do ciclo circadiano e da homeostase do sono (Kesner; Lovinger, 2020).

Interessantemente, um número significativo de participantes não observou efeitos adversos em nenhum dos três períodos, com 8 casos no T3, 7 no T15 e 8 no T30, totalizando 23 ocorrências. Este dado pode indicar uma variação individual na resposta ao tratamento com *Cannabis*, possivelmente relacionada a diferenças genéticas na metabolização dos canabinoides, além da forte relação de distúrbios gastrointestinais dentro de pacientes com diagnóstico de autismo (Andreo-Martínez *et al.*, 2022; Mehra *et al.*, 2023; Mir; Giorgini; Di Marzo, 2023; Srivastava; Lutz; Ruiz de Azua, 2022).

Em nossa pesquisa outros efeitos adversos relatados no DEMC como agitação, calafrios, tremores, insônia, problemas de coordenação motora, náuseas, ganho de peso e boca seca foram menos frequentes, cada um com 1 ou 2 casos relatados ao longo do estudo, muitos dos quais ocorreram somente no período intermediário (T15). Esses efeitos podem refletir respostas agudas ao aumento da dosagem, mas não foram consistentemente observados com o aumento contínuo da dosagem, sugerindo que tais reações podem ser mais relacionadas a sensibilidades individuais do que a efeitos dose-dependentes.

Foi relatado em um caso, com paciente de nível 2 de suporte de TEA além de encefalopatia hipoxia isquêmica/anoxia perinatal, no 6º ajuste de dose, administrando a dosagem de 33,24mg/dia de CBD, apresentou pensamento de grandiosidade, autopercepção idealizada, delírio de grandiosidade e fala acelerada, então foi indicado ao participante voltar na dosagem anterior e permanecer sem ajuste de dosagem, no segundo dia após a administração na dosagem reduzida de 22,16mg/dia de CBD (8 gotas) os efeitos adversos cessaram. Esta mesma paciente com a dosagem reduzida de 8 gotas tanto no início do tratamento, quanto após a redução da dosagem foi relatado no protocolo DEMC pela sua responsável que é sua genitora a redução da tristeza e da ansiedade, redução da agitação e da irritabilidade, além de melhora no conforto social, comunicação social e melhora da concentração.

Em nossa série de casos outra paciente apresentou efeitos adversos significativos e foi desligada da pesquisa, após sua psiquiatra comunicar a equipe de pesquisa, que solicitou seu internamento psiquiátrico, com pensamento suicida, fala acelerada, pensamento obsessivo, com desregulação emocional e sintomas compatíveis com episódio de mania. Paciente havia diagnóstico anterior de transtorno de personalidade borderline, sem histórico de psicose.

Existe uma significativa sobreposição genética entre TEA, transtorno bipolar e esquizofrenia (Goes *et al.*, 2016). Foi associado 19 genes que são notáveis em indivíduos com transtorno de humor bipolar também se manifestam em pessoas com autismo (Goes *et al.*, 2016). Indivíduos com antecedentes de sintomas psicóticos prodrômicos ou atenuados, bem como aqueles com histórico familiar de transtornos de humor e psicose, apresentam maior suscetibilidade à mania ou psicose induzida por *Cannabis*, o que pode levar a condições psiquiátricas graves e persistentes (Rabin; George, 2017). Embora apenas uma pequena fração dos usuários de *cannabis* desenvolva psicose, sugerem que o uso de *Cannabis* pode elevar o risco de psicose em 1,5 a 3 vezes (Gillespie; Kendler, 2021).

### **5.1 Tratamentos, considerações clínicas e relação com nossos achados**

O tratamento de adultos com TEA é uma área de pesquisa que ainda enfrenta muitas limitações, especialmente no que se refere à eficácia e segurança das intervenções farmacológicas. Embora diversos medicamentos tenham sido explorados para tratar os sintomas associados ao TEA, as pesquisas são frequentemente limitadas, com pequeno número amostral, durações curtas e populações restritas, poucas mulheres são avaliadas. Entre as opções farmacológicas disponíveis, destacam-se os antipsicóticos, estimulantes, estabilizadores de humor e compostos canabinoides. Cada classe de medicamentos oferece potenciais benefícios, mas também apresentam riscos e efeitos colaterais. Nossa série de casos vem apontando resultados promissores em correlação aos tratamentos até o presente tratamento apresentado.

Os antipsicóticos, especialmente a risperidona e o aripiprazol, são amplamente utilizados para tratar a irritabilidade associada ao TEA é a única classe aprovada pelo *FDA* para tratar crianças (Im, 2021). Estes medicamentos demonstraram reduzir significativamente a agressividade, autoagressão e comportamentos repetitivos em alguns pacientes. No entanto, o uso prolongado de antipsicóticos pode levar a efeitos colaterais significativos, incluindo ganho de peso, síndrome metabólica e efeitos extrapiramidais, que podem limitar a aderência e a tolerabilidade ao tratamento a longo prazo (Im, 2021).

Medicamentos como a lamotrigina e o valproato são utilizados em alguns casos para tratar sintomas de humor associados ao TEA, como irritabilidade severa e instabilidade emocional. Esses medicamentos podem ser benéficos para estabilizar o humor e reduzir comportamentos problemáticos. No entanto, a eficácia desses

medicamentos pode variar entre os indivíduos, e seus efeitos colaterais, como distúrbios gástricos e o risco de hepatotoxicidade (particularmente no caso do valproato) (Baribeau; Anagnostou, 2022).

O carbonato de lítio é utilizado na manutenção no tratamento do transtorno de humor bipolar para estabilizar o humor e prevenir episódios de mania. Uma revisão retrospectiva de prontuários realizada por Mintz e colaboradores, examinou o uso de carbonato de lítio de liberação prolongada e imediata em pacientes jovens e adultos com TEA. Grande parte da amostra obteve mudanças nos comportamentos mal adaptativos, auto lesivos e agressivos (Mintz; Hollenberg, 2019). No entanto, é importante monitorar os riscos e efeitos adversos associados ao uso de lítio, que podem incluir tremores, ganho de peso, problemas renais, disfunção da tireoide e, em casos mais graves, toxicidade (Mintz; Hollenberg, 2019).

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados em pacientes adultos com diagnóstico de autismo, mostra que a maioria dos estudos se concentram em intervenções farmacológicas para melhorar a interação social, habilidades cognitivas e comportamentos. Os tratamentos avaliados incluem (Pérez Miguel *et al.*, 2023):

- o propranolol, um beta-bloqueador não seletivo pesquisado para melhorar habilidades cognitivas e verbais em indivíduos com TEA, decorrente da hipótese de que a hiperatividade do sistema noradrenérgico pode estar associada a algumas das dificuldades de comunicação e interação social observadas em pessoas com TEA. Os resultados apontaram melhora na reciprocidade do diálogo e comunicação não verbal, apesar de não apresentar significância estatística. As limitações encontradas foram de que a amostra contava com apenas 20 participantes, com idade de 7 a 24 anos (Zamzow *et al.*, 2016);
- os antagonistas do receptor V1a de vasopressina são utilizados para modular circuitos cerebrais de comportamento social. Estudos com RG7313 e balovaptan mostraram melhora na socialização e comunicação, embora resultados de ensaios fase 3 não tenham confirmado completamente esses achados. A pesquisa com balovaptan incluiu um número maior de participantes 223, já com RG7313 a amostra foi de 19 pacientes, o que limita a robustez dos resultados (Bolognani *et al.*, 2019; Umbricht *et al.*, 2017);
- a naltrexona é um antagonista opioide pesquisado para tratar comportamentos auto-lesivos. Resultados mostraram aumento na irritabilidade e comportamentos repetitivos, sugerindo eficácia limitada em adultos, apesar da redução dos

comportamentos de autolesão, além da pesquisa ser dos anos 90, contou com 33 participantes e duração do tratamento de 4 semanas;

- a combinação de dextrometorfano e quinidina, foram avaliados para sintomas comportamentais negativos associados ao TEA. Estudos indicam redução significativa na irritabilidade e comportamentos estereotipados. No entanto, algumas limitações devem ser consideradas, tamanho da amostra foi de apenas 13 participantes, além disso, o estudo foi de curta duração, durando 24 semanas, o que pode não ser suficiente para avaliar completamente os efeitos a longo prazo e potenciais efeitos adversos do tratamento (Garnock-Jones, 2011);
- a agomelatina utilizada para tratar distúrbios do sono, uma característica comum em adultos com TEA. Resultados mostraram melhora significativa na qualidade e duração do sono. No entanto, devido ao tamanho limitado da amostra sendo de 23, são necessários estudos adicionais para confirmar esses resultados, além disso a pesquisa não demonstrou mudanças nos sintomas centrais do TEA (Ballester *et al.*, 2019);
- os SSRIs chamados de antidepressivos, como o citalopram e fluvoxamina, estudados para reduzir comportamentos repetitivos e melhorar a comunicação social. Resultados indicam melhorias em alguns aspectos comportamentais e cognitivos. Porém sua maior limitação encontra-se nos efeitos adversos, entre os mais comuns estão náusea, insônia, disfunção sexual, ganho de peso e agitação. Em alguns casos, SSRIs podem exacerbar a ansiedade e causar um aumento na irritabilidade, o que pode ser particularmente problemático em indivíduos com TEA.

Nossa pesquisa demonstrou que o extrato de *Cannabis full spectrum* rico em CBD tem se mostrado eficaz no tratamento do TEA em adultos. Os resultados indicam uma melhora na interação social, redução de comportamentos internalizantes, externalizantes e mal adaptados (Gráfico 8), bem como diminuição de comportamentos repetitivos e agressividade, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos participantes. Embora alguns efeitos adversos tenham sido relatados, como sonolência, diarreia e alterações no apetite, esses eventos são geralmente leves e transitórios.

Em comparação com os tratamentos convencionais, como antipsicóticos e estabilizadores de humor, que frequentemente apresentam efeitos adversos mais graves e duradouros, o perfil de segurança do extrato de *Cannabis* é mais favorável. Dessa forma, o óleo de *Cannabis* rico em CBD surge como uma alternativa promissora e mais bem tolerada para o manejo dos sintomas do TEA em adultos. A combinação de eficácia

no controle dos sintomas e menor incidência de efeitos adversos graves posiciona o extrato de *Cannabis* como uma opção viável, especialmente para pacientes que apresentam baixa resposta ou intolerância aos tratamentos convencionais (Aran *et al.*, 2021; Aran; Cayam Rand, 2024; Ballester *et al.*, 2019; Bar-Lev Schleider *et al.*, 2019; Pérez Miguel *et al.*, 2023; Pretzsch, Charlotte M. *et al.*, 2019b; Pretzsch, Charlotte *et al.*, 2019a).

## **5.2 Limitações do estudo**

O estudo de caso com 13 adultos com diagnóstico de autismo, avaliados com as escalas SRS-2, Vineland-3 e DEMC para medir os sintomas centrais do autismo e tratados com óleo *Cannabis sativa* rico em CBD por 30 dias, apresenta várias limitações que precisam ser consideradas.

Devido à natureza das ferramentas de avaliação utilizadas, existem limitações e potenciais de erro, incluindo a possibilidade de ênfase em aspectos subjetivos tanto por parte do pesquisador quanto do paciente. Uma das principais limitações é a interpretação subjetiva dos sintomas e das respostas ao tratamento, o que pode influenciar os resultados.

Além disso, a ausência de um grupo controle e a falta de cegamento duplo podem introduzir viés nos achados, tornando difícil determinar se as mudanças observadas são realmente devido ao tratamento com o extrato de *Cannabis sativa* ou a outros fatores.

Portanto, para melhorar a robustez e a validade dos resultados, faz-se necessários realizar um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com uma amostra maior e um período de acompanhamento mais longo. Isso permitirá uma avaliação mais precisa e confiável dos efeitos do extrato de *Cannabis sativa* no tratamento dos sintomas centrais do autismo em adultos.

## **5.3 Integração do tratamento com *Cannabis* e psicoterapia para adultos com TEA: potencializando resultados**

O presente estudo demonstrou o impacto positivo do uso agudo de óleo de *Cannabis full spectrum* rico em CBD em adultos com TEA, especialmente na redução dos déficits sociais e comportamentais. A fim de otimizar os benefícios observados e potencializar as habilidades sociais e adaptativas avaliadas pelas escalas SRS-2 e

Vineland-3, a integração desse tratamento com intervenções psicoterapêuticas, como a TCC e a Terapia Comportamental Dialética (DBT), pode ser altamente promissora.

A TCC é uma abordagem amplamente validada que se destaca por sua eficácia no desenvolvimento de habilidades de comunicação social e adaptação comportamental em indivíduos com TEA. A TCC atua diretamente na melhoria da flexibilidade cognitiva, na redução de comportamentos repetitivos e no aprimoramento das interações sociais, aspectos fundamentais para o funcionamento adaptativo medido pela escala Vineland-3. Além disso, a TCC pode contribuir significativamente para ajustar os impactos negativos do hiperfoco, uma característica frequentemente presente em adultos com TEA, ao ensinar técnicas que auxiliam na transição do foco de atenção e na adaptação a novas situações (Anderson; Morris, 2006).

No contexto do tratamento com *Cannabis*, a contribuição entre a TCC e o óleo de *Cannabis full spectrum* rico em CBD pode ser particularmente eficaz. O CBD é conhecido por sua capacidade de modular a neuroplasticidade e reduzir a neuroinflamação, o que facilita a reorganização funcional do cérebro em resposta ao tratamento. Esse efeito é particularmente relevante na medida em que o CBD, ao promover a neuroplasticidade, pode potencializar a eficácia das intervenções psicoterapêuticas, facilitando o aprendizado de novas habilidades e a adaptação comportamental (Geurts; Corbett; Solomon, 2009; Park; Watkins, 2021).

Além disso, a DBT, uma abordagem derivada da TCC e categorizada como terapia de terceira onda, é especialmente eficaz no tratamento da desregulação emocional, um desafio comum em adultos com TEA (Bianchini *et al.*, 2019). A DBT, ao focar na regulação das emoções e na tolerância ao estresse, pode complementar o tratamento com CBD, que já demonstra eficácia na redução de sintomas emocionais através da modulação do SEC. Estudos indicam que o CBD influencia positivamente a plasticidade sináptica e o equilíbrio entre os sistemas glutamatérgico e GABAérgico, promovendo um ambiente neurofisiológico propício à regulação emocional (Lutz, 2009; Woelfl *et al.*, 2020).

A integração dessas abordagens psicoterapêuticas com o tratamento com *Cannabis* permite não apenas a mitigação dos sintomas centrais do TEA, mas também o fortalecimento da resiliência cognitiva e emocional através de mecanismos de neuroplasticidade (Park; Watkins, 2021). Essa abordagem holística almeja melhorar significativamente os resultados clínicos, promovendo um desenvolvimento mais robusto e sustentado das habilidades sociais e emocionais dos indivíduos com TEA. A capacidade do CBD de promover mudanças neuroplásticas, quando combinada com intervenções

como a TCC e a DBT, oferece um modelo terapêutico integrado que pode atender de forma abrangente as necessidades complexas dessa população, contribuindo para uma melhora substancial na qualidade de vida e na funcionalidade diária dos pacientes (Anderson; Morris, 2006; Spain; Happé, 2020).

Os achados deste estudo sugerem que o SEC é um alvo terapêutico promissor para o tratamento de TEA. Entretanto, para maximizar os resultados e fornecer suporte integral aos pacientes, é relevante combinar o tratamento com *Cannabis* com abordagens psicoterapêuticas que visem diretamente as habilidades sociais e comportamentais. Essa abordagem combinada tem o potencial de promover uma melhora mais abrangente e sustentada, oferecendo uma estratégia terapêutica eficaz para adultos com TEA (de Camargo *et al.*, 2022).

## 6 CONCLUSÕES

O presente estudo é a primeira série de casos no Brasil a avaliar o efeito agudo da *Cannabis* em adultos com autismo, focando nos sintomas centrais do autismo e comportamento adaptativo. Os resultados indicaram que o extrato de *Cannabis* rico em CBD demonstrou, na maioria dos participantes, efeitos adversos leves e transitórios. Esses achados reforçam a hipótese de que o SEC pode ser um alvo terapêutico promissor para ajustar sintomas centrais e emocionais em indivíduos adultos com TEA, destacando o potencial dos canabinoides e seus mecanismos de ação como fundamentais para novas abordagens no tratamento do espectro autista.

A relevância desta pesquisa vai além dos resultados imediatos, pois contribui para superar o preconceito existente em relação ao uso terapêutico da *Cannabis*. É importante que substâncias plantas como a *Cannabis* sejam mais investigadas para que possam se tornar opções terapêuticas acessíveis, especialmente diante da escassez e limitações dos tratamentos atualmente disponíveis para adultos com autismo.

Dado o potencial terapêutico demonstrado, há uma necessidade de realizar estudos com uma amostra maior de participantes, utilizando um desenho randomizado e controlado por placebo. Tal abordagem permitiria uma avaliação mais robusta da eficácia e segurança do extrato de CBD em adultos com autismo. Estudos bem desenhados poderiam fornecer evidências mais conclusivas sobre os benefícios terapêuticos da *Cannabis*, contribuindo para sua aceitação e integração na prática clínica.

## 7 REFERÊNCIAS

ABDALLAH, Morsi W. *et al.*. 2013. *Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders*. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 07, p. 528-538. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/15622975.2011.639803>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

ABRAHAM, Alexandre *et al.*. 2017. *Deriving reproducible biomarkers from multi-site resting-state data: an autism-based example*. **NeuroImage**, v. 147, p. 736-745. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.045>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

ACUNA-GOYCOLEA, Claudio; OBRIETAN, Karl; VAN DEN POL, Anthony N.. 2010. *Cannabinoids excite circadian clock neurons*. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 30, p.10061-10066. Disponível em: <<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5838-09.2010>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

ALBANTAKIS, Laura *et al.*. 2020. *Alexithymic and autistic traits: relevance for comorbid depression and social phobia in adults with and without autism spectrum disorder*. **Autism**, v. 24, n. 08, p. 2046-2056. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1362361320936024>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2014. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5. ed.. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 992. Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2022. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR**. (5. ed. rev.). Porto Alegre: Artmed, 2022. p. 1217. Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

AN, Yu *et al.*. 2020. *De novo variants in the Helicase-C domain of CHD8 are associated with severe phenotypes including autism, language disability and overgrowth*. **Human Genetics**, v. 139, n. 04, p. 499-512. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00439-020-02115-9>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

ANDERSON, Stephen; MORRIS, Jane. 2006. *Cognitive behaviour therapy for people with asperger syndrome*. **Behavioural and Cognitive Psychotherapy**, v. 34, n. 03, p. 293-303. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S1352465805002651>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

ANDRE, Christelle M.; HAUSMAN, Jean Francois; GUERRIERO, Gea. 2016. *Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules*. **Frontiers in Plant Science**, v. 07, p. 174167. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

ANDREO-MARTÍNEZ, Pedro *et al.*. 2022. *A meta-analysis of gut microbiota in children with autism*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 52, n. 03, p. 1374-1387. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-021-05002-y>>. Acesso em: 28 maio 2024.

ANIL, Seegehalli M.; PEERI, Hadar; KOLTAL, Hinanit. 2022. *Medical Cannabis activity against inflammation: active compounds and modes of action*. **Frontiers in pharmacology**, v. 13. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.908198>>. Acesso em: 04 maio 2024.

APPENDINO, Giovanni. 2020. *The early history of cannabinoid research*. **Rendiconti Lincei**, v. 31, n. 04, p. 919-929. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12210-020-00956-0>>. Acesso em: 10 ago. 2024.

ARAN, Adi *et al.*. 2019a. *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. 03. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

ARAN, Adi *et al.*. 2019b. *Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder*. **Molecular Autism**, v. 10, n. 01, p. 01-11. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13229-019-0256-6>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

ARAN, Adi *et al.*. 2021. *Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial*. **Molecular Autism**, v. 12, n. 01, p. 01-11. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

ARAN, Adi *et al.*. 2023. *Mediators of Placebo Response to Cannabinoid Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder*. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 09, p. 3098. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/9/3098/htm>>. Acesso em: 30 maio 2024.

ARAN, Adi; CAYAM RAND, Dalit. 2024. *Cannabinoid treatment for the symptoms of autism spectrum disorder*. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 29, n. 01, p. 65-79. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2306290>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

ARAUJO, Daniel John; TJOA, Karensa; SAIJO, Kaoru. 2019. *The endocannabinoid system as a window into microglial biology and its relationship to autism*. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, p. 424. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00424>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

ATLADÓTTIR, Hjördis Ó *et al.*. 2010. *Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, n. 12, p. 1423-1430. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-010-1006-y>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

BALLESTER, Pura *et al.*. 2019. *Evaluation of agomelatine for the treatment of sleep problems in adults with autism spectrum disorder and co-morbid intellectual disability*. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 11, p. 1395-1406. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0269881119864968>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

BARBOSA, Izabela Guimarães *et al.*. 2015. *Propriedades psicométricas da escala de responsividade social-2 para transtornos do espectro autista*. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 64, n. 03, p. 230-237. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0047-2085000000083>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

BARCHEL, Dana *et al.*. 2019. *Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 09, n. 09, p. 1521. Disponível em: <<http://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

BARIBEAU, Danielle; ANAGNOSTOU, Evdokia. 2022. *Novel treatments for autism spectrum disorder based on genomics and systems biology*. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 230, p. 107939. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107939>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

BAR-LEV SCHLEIDER, Lihi *et al.*. 2019. *Real life experience of medical Cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy*. **Scientific Reports**, v. 09, n. 01. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

BEMMOUNA, Doha *et al.*. 2021. *Feasibility, acceptability and preliminary efficacy of dialectical behavior therapy for autistic adults without intellectual disability: a mixed methods study*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 52, n. 10, p. 4337-4354. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-021-05317-w>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

BENABDALLAH, Fatima Zahra *et al.*. 2022. *An autism spectrum disorder adaptive identification based on the elimination of brain connections: a proof of long-range underconnectivity*. **Soft Computing**, v. 26, n. 10, p. 4701-4711. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00500-022-06890-7>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

BEN-SHABAT, Shimon *et al.*. 1998. *An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity*. **European Journal of Pharmacology**, v. 353, n. 01, p. 23-31. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00392-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00392-6)>. Acesso em: 12 jul. 2024.

BERK, Michael *et al.*. 2008. *The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use*. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 14, n. 06, p. 979-983. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2007.00921.x>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

BEZEMER, M. L.; BLIJID-HOOGHEWYS, E. M.A.; MEEK-HEEKELAAR, M.. 2021. *The predictive value of the AQ and the SRS-A in the diagnosis of ASD in adults in clinical practice*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 51, n. 07, p. 2402-2415. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-020-04699-7>>. Acesso em: 28 maio 2024.

BHANDARI, Ranjana; PALIWAL, Jyoti K.; KUHAD, Anurag. 2020. *Neuropsychopathology of autism spectrum disorder: complex interplay of genetic, epigenetic, and environmental factors*. **Advances in Neurobiology**, v. 24, p. 97-141. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_4)>. Acesso em: 02 jul. 2024.

BIANCHINI, Valeria *et al.*. 2019. *Dialectical behaviour therapy (DBT) for forensic psychiatric patients: an Italian pilot study*. **Criminal Behaviour and Mental Health: CBMH**, v. 29, n. 02, p. 122-130. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cbm.2012>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

BIRINGER, Roger Gregory. 2021. *The rise and fall of anandamide: processes that control synthesis, degradation, and storage*. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 476, n. 07, p. 2753-2775. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11010-021-04121-5>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

BITENCOURT, Rafael M.; TAKAHASHI, Reinaldo N.; CARLINI, Elisaldo A.. 2021. *From an alternative medicine to a new treatment for refractory epilepsies: can cannabidiol follow the same path to treat neuropsychiatric disorders?*. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 01-12. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.638032>>. Acesso em: 26 set. 2024.

BLANCHARD, Ashley *et al.*. 2021. *Risk of self-harm in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis*. **JAMA Network Open**, v. 04, n. 10, p. e2130272-e2130272. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30272>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

BLOOMFIELD, Michael A.P. *et al.*. 2016. *The effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on the dopamine system*. **Nature**, v. 539, n. 7629, p. 369-377. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature20153>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

BOLOGNANI, Federico *et al.*. 2019. *A phase 2 clinical trial of a vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder*. **Science Translational Medicine**, v. 11, n. 491. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7838>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

BONINI, Sara Anna *et al.*. 2018. *Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

BORTOLETTO, Riccardo; COLIZZI, Marco. 2022. *Cannabis use in autism: reasons for concern about risk for psychosis*. **Healthcare**, v. 10, n. 08, p. 1553. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/healthcare10081553>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

BOVEN, Frederik. 2021. *Hans asperger en de nazi-ideologie*. **Wetenschappelijk Tijdschrift Autisme**, v. 20, n. 02, p. 34-51. Disponível em: <<https://www.autismekennisbank.nl/p/hans-asperger-en-de-nazi-ideologie/6446/166>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

BRADBURY, Kathryn R. *et al.*. 2022. *Survey of training experiences and clinical practice in assessment for autism spectrum disorder by neuropsychologists*. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 36, n. 05, p. 856-873. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1948610>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº. 327, de 09 de dezembro de 2019**. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária de produtos de *Cannabis* e os requisitos para a fabricação, importação, comercialização, monitoramento e fiscalização desses produtos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 11 dez. 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº. 660, de 30 de**

**março de 2022.** Estabelece os requisitos sanitários para o funcionamento de farmácias e para a manipulação de medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 01 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

CALDERON-MONTANO, J. M. *et al.*. 2011. *A review on the dietary flavonoid kaempferol.* **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 04, p. 298-344. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/138955711795305335>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

CAMARGO, Rick Wilhiam de *et al.*. 2022. *Implications of the endocannabinoid system and the therapeutic action of cannabinoids in autism spectrum disorder: a literature review.* **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 221, p. 173492. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173492>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

CAMM-CROSBIE, Louise *et al.*. 2019. *“People like me don’t get support”: autistic adults’ experiences of support and treatment for mental health difficulties, self-injury and suicidality.* **Autism: The International Journal of Research and Practice**, v. 23, n. 06, p. 1431-1441. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1362361318816053>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

CAMPOS, Maria G. *et al.*. 2024. *Drug–cannabinoid interactions in selected therapeutics for symptoms associated with epilepsy, autism spectrum disorder, cancer, multiple sclerosis, and pain.* **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 05, p. 613. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ph17050613>>. Acesso em: 31 maio 2024.

CARROLL, Liam *et al.*. 2021. *Autism spectrum disorders: multiple routes to, and multiple consequences of, abnormal synaptic function and connectivity.* **Neuroscientist**, v. 27, n. 01, p. 10-29. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1073858420921378>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

CASALE, Antonio del *et al.*. 2022. *Neuroanatomical correlates of autism spectrum disorders: a meta-analysis of structural magnetic resonance imaging (MRI) studies.* **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 325, p. 111516. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2022.111516>>. Acesso em: 30 jul. 2024.

CASSIDY, Sarah *et al.*. 2014. *Suicidal ideation and suicide plans or attempts in adults with Asperger's syndrome attending a specialist diagnostic clinic: a clinical cohort study*. **Lancet Psychiatry**, v. 01, n. 02, p. 142-147. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70248-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70248-2)>. Acesso em: 03 jun. 2024.

CHAHIN, Summer S. *et al.*. 2020. *Autism spectrum disorder: psychological and functional assessment, and behavioral treatment approaches*. **Translational Pediatrics**, v. 09, n. Suppl 01, p. S66. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1721281>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

COGAN, Peter S.. 2020. *The 'entourage effect' or 'hodge-podge hashish': the questionable rebranding, marketing, and expectations of Cannabis polypharmacy*. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 08, p. 835-845. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2020.1721281>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

COOK, Julia *et al.*. 2021. *Camouflaging in autism: a systematic review*. **Clinical Psychology Review**, v. 89. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102080>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

COTA, Daniela *et al.*. 2003. *The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis*. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 03, p. 423-431. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/17725>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

CRESPI, Bernard J.. 2022. *The hallmarks of autism*. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.937163>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

CROCQ, Marc Antoine. 2020. *History of Cannabis and the endocannabinoid system*. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 03, p. 223-228. Disponível em: <<https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

CURRAIS, Antonio *et al.*. 2016. *Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response*

blocked by cannabinoids. *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, v. 02, n. 16012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.12>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

DAVID, Ayelet et al.. 2024. *Effects of medical Cannabis treatment for autistic children on anxiety and restricted and repetitive behaviors and interests: an open-label study. Cannabis and Cannabinoid Research*. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/can.2024.0001>>. Acesso em: 26 jul. 2024.

DAWIDOWICZ, Andrzej L; OLSZOWY-TOMCZYK, Malgorzata; TYPEK, Rafal. 2021. *Synergistic and antagonistic antioxidant effects in the binary cannabinoids mixtures. Fitoterapia*, n. 153, p. 104992. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104992>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

DEVI, Kasi Pandima et al.. 2015. *Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. Pharmacological Research*, v. 99, p. 01-10. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.002>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

DIEMER, Maire Claire; GERSTEIN, Emily D.; REGESTER, April. 2022. *Autism presentation in female and black populations: Examining the roles of identity, theory, and systemic inequalities. Autism*, v. 26, n. 08, p. 1931-1946. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/13623613221113501>>. Acesso em: 07 jul. 2024.

DUMBRAVEANU, Cristiana et al.. 2023. *Pharmacokinetics of orally applied cannabinoids and medical marijuana extracts in mouse nervous tissue and plasma: relevance for pain treatment. Pharmaceutics*, v. 15, n. 03, p. 853. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030853>>. Acesso em: 17 ago. 2024.

DUPUIS, Annie et al.. 2022. *Hyperfocus or flow? Attentional strengths in autism spectrum disorder. Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 886692. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.886692>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

EISENSTAT, David D. et al.. 2023. *Neurodevelopmental pediatrics: genetic and environmental influences*. 1. ed.. Berlin: Springer Nature. p. 832 p.. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/978-3-031-20792-1>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

ERRIDGE, Simon *et al.*. 2022. *Clinical outcome analysis of patients with autism spectrum disorder: analysis from the UK medical Cannabis registry*. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 12. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/20451253221116240>>. Acesso em: 26 jul. 2024.

FATEMI, S. Hossein *et al.*. 2012. *Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism*. **The Cerebellum**, v. 11, n. 03, p. 777-807. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9>>. Acesso em: 30 jul. 2024.

FEIGE, Emma *et al.*. 2021. *Autism spectrum disorder: investigating predictive adaptive behavior skill deficits in young children*. **Autism Research and Treatment**, v. 2021, n. 01. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2021/8870461>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

FLEURY-TEIXEIRA, Paulo *et al.*. 2019. *Effects of cbd-enriched Cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use*. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 1145. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145>>. Acesso em: 18 ago. 2024.

FOGAÇA, Manoela V.; CAMPOS, Alline C.; GUIMARÃES, Francisco S.. 2016. *Cannabidiol and 5-HT<sub>1A</sub> receptors*. **Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse**, v. 01, p. 749-759, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800213-1.00070-5>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

FORDJOUR, Eric *et al.*. 2023. *Cannabis: a multifaceted plant with endless potentials*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1200269. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1200269>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

FYKE, William *et al.*. 2021. *Pharmacological inhibition of the primary endocannabinoid producing enzyme, DGL- $\alpha$ , induces autism spectrum disorder-like and co-morbid phenotypes in adult C57BL/J mice*. **Autism Research**, v. 14, n. 07, p. 1375-1389. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.2520>>. Acesso em: 30 jul. 2024.

FYKE, William; VELINOV, Milen. 2021. *FMR1 and autism, an intriguing connection*

revisited. **Genes**, v. 12, n. 08, p. 1218. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/genes12081218>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

GARNOCK-JONES, Karly P. 2011. *Dextromethorphan/quinidine: in pseudobulbar affect*. **CNS Drugs**, v. 25, n. 05, p. 435-445. Disponível em: <<https://doi.org/10.2165/11207260-000000000-00000>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

GARRIDO-TORRES, Nathalia *et al.*. 2024. *Exploring genetic testing requests, genetic alterations and clinical associations in a cohort of children with autism spectrum disorder*. **European Child & Adolescent Psychiatry**, p. 01-12. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00787-024-02413-x>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

GENOVESE, Ann; BUTLER, Merlin G.. 2020. *Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD)*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, p. 4726. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms21134726>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

GEURTS, Hilde M.; CORBETT, Blythe; SOLOMON, Marjorie. 2009. *The paradox of cognitive flexibility in autism*. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 13, n. 02, p. 74-82. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.11.006>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

GILLBERG, Christopher. 2023. *Hans asperger: true or not?*. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 112, n. 05, p. 896. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/apa.16697>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

GILLESPIE, Nathan A.; KENDLER, Kenneth S.. 2021. *Use of genetically informed methods to clarify the nature of the association between Cannabis use and risk for schizophrenia*. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 05, p. 467-468, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3564>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

GOES, Fernando S. *et al.*. 2016. *Exome sequencing of familial bipolar disorder*. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 06, p. 590-597. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0251>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

GOLDSTEIN, Bonni. 2016. *Cannabis in the treatment of pediatric epilepsy: the author documents the progress of more than 100 patients using CBD-rich Cannabis oil to treat seizure disorders*. **Chicago, IL: O'Shaughnessy's**, p. 07-09. Disponível em: <[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?&title=Cannabis+in+the+Treatment+of+Pediatric+Epilepsy%2E&author=Goldstein+B.&publication\\_year=2016&pages=7-9](https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Cannabis+in+the+Treatment+of+Pediatric+Epilepsy%2E&author=Goldstein+B.&publication_year=2016&pages=7-9)>. Acesso em: 10 abr. 2024.

GOLT, Joshua; KANA, Rajesh K.. 2022. *History of autism*. In: KANA, Rajesh K. (ed.). **The Neuroscience of Autism**. Amesterdã: Elsevier, p. 01-14. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816393-1.00002-6>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

GREEN, Hayley M. et al.. 2024. *Positive allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor potentiates endocannabinoid signalling and changes ERK1/2 phosphorylation kinetics*. **British Journal of Pharmacology**, v. 181, n. 19, p. 3642-3662. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bph.16433>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

GUNDUGURTI, Prasad Rao et al.. 2024. *Evaluation of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of nanodispersible cannabidiol oral solution (150mg/mL) versus placebo in mild to moderate anxiety subjects: a double blind multicenter randomized clinical trial*. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 97, p. 104073. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104073>>. Acesso em: 8 jun. 2024.

HACOHEN, Micha et al.. 2022. *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. 01, p. 01-08. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

HAIGH, Sarah M. et al.. 2020. *Reduced white matter integrity and deficits in neuropsychological functioning in adults with autism spectrum disorder*. **Autism Research**, v. 13, n. 05, p. 702-714. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.2271>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

HAN, Kevin et al.. 2024. *Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in anxiety disorders: A*

systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 339, p. 116049. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

HANCOCK, Jessica; LIVINGSTON, Samuel J.; SAMUELS, Lacey. 2024. *Building a biofactory: constructing glandular trichomes in Cannabis sativa*. *Current Opinion in Plant Biology*, v. 80, p. 102549. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pbi.2024.102549>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HAND, Andrew *et al.*. 2016. *History of medical Cannabis*. *Journal of Pain Manage*, v. 09, n. 04, ed. 04, p. 387-394. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pbi.2024.102549>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HANLON, Erin C *et al.*. 2016. *Sleep restriction enhances the daily rhythm of circulating levels of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol*. *Sleep*, v. 39, n. 03, p. 653-664. Disponível em: <<https://doi.org/10.5665/sleep.5546>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

HARTSEL, Joshua A. *et al.*. 2016. *Cannabis sativa and hemp*. In: GUPTA, Ramesh C.. *Nutraceuticals: efficacy, safety and toxicity*. Amesterdã: Elsevier, p. 735-754. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

HASHEM, Sheema *et al.*. 2020. *Genetics of structural and functional brain changes in autism spectrum disorder*. *Translational Psychiatry*, v. 10, n. 01, p. 229. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41398-020-00921-3>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

HENSON, Jeremy D.; VITETTA, Luis; HALL, Sean. 2022. *Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions*. *Inflammopharmacology*, v. 30, n. 04, p. 1167-1178. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10787-022-01020-z>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HIROTA, Tomoya; KING, Bryan H.. 2023. *Autism spectrum disorder: a review*. *JAMA*, v. 329, n. 02, p. 157-168. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

HODGES, Holly; FEALKO, Casey; SOARES, Neelkamal. 2020. *Autism spectrum disorder:*

*definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Translational Pediatrics*, v. 09, n. 01, p. S55. Disponível em: <<https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

HOLLOCKS, Matthew J. *et al.*. 2014. *The Association between social cognition and executive functioning and symptoms of anxiety and depression in adolescents with autism spectrum disorders. Autism Research*, v. 07, n. 02, p. 216-228. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.1361>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

HUANG, Min; QI, Qi; XU, Tao. 2023. *Targeting Shank3 deficiency and paresthesia in autism spectrum disorder: a brief review. Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 16. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1128974>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

HUANG, Yunhe *et al.*. 2020. *Diagnosis of autism in adulthood: a scoping review. Autism*, v. 24, n. 06, p. 1311-1327. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1362361320903128>>. Acesso em: 28 maio 2024.

HUANG, Yunhe *et al.*. 2024. *Experiences of support following autism diagnosis in adulthood. Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 54, n. 02, p. 518-531. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-022-05811-9>>. Acesso em: 28 maio 2024.

HULL, Laura; PETRIDES, K. V.; MANDY, William. 2020. *The female autism phenotype and camouflaging: a narrative review. Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 07, p. 306-317. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40489-020-00197-9>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

IM, David S.. 2021. *Treatment of aggression in adults with autism spectrum disorder: a review. Harvard Review of Psychiatry*, v. 29, n. 01, p. 35-80. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000282>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

IMRAN, Muhammad *et al.*. 2019. *Kaempferol: a key emphasis to its anticancer potential. Molecules*, v. 24, n. 12, p. 2277. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules24122277>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

JACKMAN, Alexandra; ZWAIGENBAUM, Lonnie. 2023. *The history of autism spectrum disorder*. In: EISENSTAT, David D.; GOLDOWITZ, Dan; OBERLANDER, Tim F.; YAGER, Jerome Y.. **Neurodevelopmental pediatrics: genetic and environmental influences**. Genebra, Suíça: Springer Cham, p. 215-226. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-031-20792-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-031-20792-1_12)>. Acesso em: 01 jun. 2024.

JANG, Wooyoung Eric *et al.*. 2022. *Cntnap2-dependent molecular networks in autism spectrum disorder revealed through an integrative multi-omics analysis*. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 02, p. 810-821. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01822-1>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

JIANG, Hai Yin *et al.*. 2016. *Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis*. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 58, p. 165-172. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.06.005>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

KACHRU, Ruchita; PERRY-LUNARDO, Casey; THOMPSON, Lindsay A.. 2021. *CBD use in children—miracle, myth, or mystery?*. **JAMA Pediatrics**, v. 175, n. 06, p. 652-652. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0367>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

KADIRI, Fadoua. 2022. *Autism Spectrum Disorder: the state of play*. **Journal of Psychology and Behavior Studies**, v. 02, n. 02, p. 05-10. Disponível em: <<https://www.al-kindipublisher.com/index.php/jpbs/article/view/3638>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

KAMP-BECKER, Inge. 2024. *Autism spectrum disorder in ICD-11—a critical reflection of its possible impact on clinical practice and research*. **Molecular Psychiatry**, v. 29, p. 633-638. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41380-023-02354-y>>. Acesso em: 03 jul. 2024.

KANA, Rajesh K. *et al.*. 2014. *Brain connectivity in autism*. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 08, p. 89155. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00349>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

KANA, Rajesh K.; LIBERO, Lauren E.; MOORE, Marie S.. 2011. *Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders*. **Physics of Life Reviews**, v. 08, n. 04, p. 410-437. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.plrev.2011.10.001>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

KERNS, Connor Morrow; NEWSCHAFFER, Craig J.; BERKOWITZ, Steven J.. 2015. *Traumatic childhood events and Autism Spectrum Disorder*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 45, n. 11, p. 3475-3486. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-015-2392-y>>. Acesso em: 03 jul. 2024.

KESNER, Andrew J.; LOVINGER, David M.. 2020. *Cannabinoids, endocannabinoids and sleep*. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 13, p. 548810. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00125>>. Acesso em: 26 jul. 2024.

KHOGEER, A. A. et al.. 2022. *The role of genetics, epigenetics, and the environment in ASD: a mini review*. **Epigenomes**, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/epigenomes6020015>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

KIM, Il Bin et al.. 2022. *Non-coding de novo mutations in chromatin interactions are implicated in autism spectrum disorder*. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 4680-4694. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01697-2>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

LAIDI, Charles et al.. 2022. *Cerebellar atypicalities in autism?*. **Biological Psychiatry**, v. 92, n. 08, p. 674-682. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.05.020>>. Acesso em: 30 jul. 2024.

LAMB, G. V.; GREEN, R. J.; OLORUNJU, S.. 2019. *Tracking epilepsy and autism*. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 55, n. 01, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s41983-019-0103-x>>. Acesso em: 10 abr. 2024.

LEBERSFELD, Jenna B. et al.. 2021. *Systematic review and meta-analysis of the clinical utility of the ADOS-2 and the ADI-R in diagnosing autism spectrum disorders in children*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 51, n. 11, p. 4101-4114. Disponível

em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-020-04839-z>>. Acesso em: 28 maio 2024.

LEWIS, Laura Foran; STEVENS, Kailey. 2023. *The lived experience of meltdowns for autistic adults*. **Autism**, v. 27, n. 06, p. 1817-1825. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/13623613221145783>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

LIMA, Elisangela Costa et al.. 2021. *Translation, transcultural adaptation and validation to Brazilian portuguese of tools for adverse drug reaction assessment in children*. **BMC Medical Research Methodology**, v. 21, n. 01, p. 01-09. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12874-021-01315-9>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

LIN, Xin et al.. 2022. *Integrating genetic structural variations and whole-genome sequencing into clinical neurology*. **Neurology: Genetics**, v. 08, n. 04, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200005>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

LIU, Jie et al.. 2006. *A biosynthetic pathway for anandamide*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 36, p. 13345-13350. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.0601832103>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

LOMBARDO, Michael V.; MANDELLI, Veronica. 2022. *Rethinking our concepts and assumptions about autism*. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 903489. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.903489>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

LORD, Catherine et al.. 2020. *Autism spectrum disorder*. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 06, n. 01, p. 01-23. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

LOWTHER, Chelsea et al.. 2023. *Systematic evaluation of genome sequencing for the diagnostic assessment of autism spectrum disorder and fetal structural anomalies*. **American Journal of Human Genetics**, v. 110, n. 09, p. 1454-1469. Disponível em: <<http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.07.010>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

LU, Hui Chen; MACKIE, Ken. 2021. *Review of the endocannabinoid system*. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 06, n. 06, p. 607-615.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

LUHACH, Kanishk *et al.*. 2023. *Prenatal and early life environmental stressors: chemical moieties responsible for the development of autism spectrum disorder*. In: EL IDRISSEI, A.; MCCLOSKEY, D. (ed.). **Neurobiology of Autism Spectrum Disorders**. Genebra, Suíça: Springer Champ, p. 37-74. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-031-42383-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-42383-3_3)>. Acesso em: 05 jul. 2024.

LUTZ, Beat. 2009. *Endocannabinoid signals in the control of emotion*. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 09, n. 01, p. 46-52. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.001>>. Acesso em: 26 jul. 2024.

MACCARRONE, Mauro. 2022. *Tribute to professor Raphael Mechoulam, the founder of cannabinoid and endocannabinoid research*. **Molecules**, v. 27, n. 01, p. 323. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules27010323>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

MAENNER, Matthew J. *et al.*. 2023. *Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020*. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 72, n. 02, p. 01. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>>. Acesso em: 07 jul. 2024.

MARINI, S. *et al.*. 2023. *Modulation of excitatory and inhibitory systems in autism spectrum disorder: the role of cannabinoids*. **European Psychiatry**, v. 66, n. S1, p. S296-S297. Disponível em: <<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.662>>. Acesso em: 31 maio 2024.

MARZO, V. di *et al.*. 2002. *Anandamide receptors*. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 66, n. 02-03, p. 377-391. Disponível em: <<https://doi.org/10.1054/plef.2001.0349>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

MARZO, Vincenzo di; MACCARRONE, Mauro. 2008. *FAAH and anandamide: is 2-AG really the odd one out?*. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 29, n. 05, p. 229-233. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.03.001>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

MATO, Susana *et al.*. 2010. *Long-term fluoxetine treatment modulates cannabinoid type 1 receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase in the rat prefrontal cortex through 5-hydroxytryptamine1A receptor-dependent mechanisms*. **Molecular Pharmacology**, v. 77, n. 03, p. 424-434. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/mol.109.060079>>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MCPARTLAND, John M.; HEGMAN, William; LONG, Tengwen. 2019. *Cannabis in Asia: its center of origin and early cultivation, based on a synthesis of subfossil pollen and archaeobotanical studies*. **Vegetation History and Archaeobotany**, v. 28, p. 691-702. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00334-019-00731-8>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

MECCA, Tatiana; DIAS, Natália Martins; BERBERIAN, Arthur de Almeida. 2016. **Cognição social**: teoria, pesquisa e aplicação. 1. ed.. São Paulo: Memnon, 2016. v. 1. p.326.

MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda. 2013. *Towards a better Cannabis drug*. **British Journal of Pharmacology**, v. 170, n. 07, p. 1363-1364. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bph.12400>>. Acesso em: 10 ago. 2024.

MEHRA, Anshula *et al.*. 2023. *Gut microbiota and autism spectrum disorder: from pathogenesis to potential therapeutic perspectives*. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 13, n. 02, p. 135-149. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.03.001>>. Acesso em: 28 maio 2024.

MICAI, Martina *et al.*. 2022. *Autistic adult services availability, preferences, and user experiences: results from the autism spectrum disorder in the European Union survey*. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.919234>>. Acesso em: 28 maio 2024.

MIGUEL, Alicia P. *et al.*. 2023. *Systematic review of randomized clinical trials testing a pharmacological treatment in adults with autism spectrum disorder*. **Research Square**, Disponível em: <<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2759981/v1>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

MILLER, Jonathan F *et al.*. 2013. *Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories*. **Science**, v. 29, n. 342, p. 6162. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.1244056>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

MILTON, Damian E. M.; WALDOCK, Krysia Emily; KEATES, Nathan. 2023. *Autism and the 'double empathy problem'*. In: MEZZENZANA, Francesca; PELUSO, Daniela. **Conversations on Empathy: interdisciplinary perspectives on empathy, imagination and othering**, London: Taylor & Francis, p. 78-97. Disponível em: <<https://www.taylorfrancis.com/chapters/oa-edit/10.4324/9781003189978-6/autism-double-empathy-problem-damian-milton-krysia-emily-waldock-nathan-keates>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

MINTZ, Mark; HOLLENBERG, Emma. 2019. *Revisiting lithium: utility for behavioral stabilization in adolescents and adults with autism spectrum disorder*. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 49, n. 02, p. 28. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6598782/>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

MIR, Hayatte Dounia; GIORGINI, Giada; DI MARZO, Vincenzo. 2023. *The emerging role of the endocannabinoidome-gut microbiome axis in eating disorders*. **Psychoneuroendocrinology**, v. 154, p. 106295. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106295>>. Acesso em: 31 maio 2024.

MOHIUDDIN, Mohiuddin; KOOY, R. Frank; PEARSON, Christopher E.. 2022. *De novo mutations, genetic mosaicism and human disease*. **Frontiers in Genetics**, v. 13, p. 983668. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fgene.2022.983668>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

MONTEIRO, Patricia; FENG, Guoping. 2018. *SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder*. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 03, p. 147-157. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.183>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

MONTERO-OLEAS, Nadia *et al.*. 2020. *Therapeutic use of Cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews*. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, n. 01, p. 01-15. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1186/s12906-019-2803-2>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

MOORE, Heather L.; CASSIDY, Sarah; RODGERS, Jacqui. 2024. *Exploring the mediating effect of camouflaging and the moderating effect of autistic identity on the relationship between autistic traits and mental wellbeing*. **Autism Research**, v. 17, n. 07, p. 1391-1406. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.3073>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

MORRIS, Gerwyn *et al.*. 2021. *The endocannabinoidome in neuropsychiatry: opportunities and potential risks*. **Pharmacological Research**, v. 170, p. 105729. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105729>>. Acesso em: 31 maio 2024.

MOSTAFAVI, Mojdeh; GAITANIS, John. 2020. *Autism Spectrum Disorder and medical Cannabis: review and clinical experience*. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 35, p. 100833. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100833>>. Acesso em: 08 mar. 2023.

MUNRO, Sean; THOMAS, Kerrie L.; ABU-SHAAR, Muna. 1993. *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids*. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61-65. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/365061a0>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

NICHOLAS, David B.; KLAG, Malvina. 2020. *Critical reflections on employment among autistic adults*. **Autism in Adulthood**, v. 02, n. 04, p. 289-295. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/aut.2020.0006>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

NYLAND, Colleen R.; MOYER, Douglas C.. 2022. *Regulating for safety: cannabidiol dose in food: a review*. **Journal of Food Protection**, v. 85, n. 09, p. 1355-1369. Disponível em: <<https://doi.org/10.4315/JFP-21-374>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

OHKAWARA, Takeshi *et al.*. 2015. *Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons*. **Brain and Development**, v. 37, n. 01, p. 88-93. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/365061a0>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 2019. **Classificação Internacional de Doenças: 11<sup>a</sup> revisão (CID-11)**. Genebra: OMS. Disponível em:

<<https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html#part-1-an-introduction-to-icd11>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

PAMPLONA, Fabricio A.; SILVA, Lorenzo Rolim da; COAN, Ana Carolina. 2018. *Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis*. **Frontiers in Neurology**, v. 09, n. SEP, p. 392084. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

PARK, Yongsoon; WATKINS, Bruce A.. 2021. *Endocannabinoids and aging-inflammation, neuroplasticity, mood and pain*. **Vitamins and Hormones**, v. 115, p. 129-172. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.007>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

PARRELLA, Nina-Francesca *et al.*. 2024. *Effects of cannabidiol on social relating, anxiety, and parental stress in autistic children: a randomised controlled crossover trial*. **medRxiv**, p. 2024.06.19.24309024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2024.06.19.24309024>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

PATTON, David V.. 2020. *A history of United States Cannabis law*. **Journal of Law and Health**, v. 34. Disponível em: <<https://engagedscholarship.csuohio.edu/jlh/vol34/iss1/5/>>. Acesso em: 10 ago. 2024.

PEJHAN, Shervin; RASTEGAR, Mojgan. 2021. *Role of DNA Methyl-CpG-Binding protein MeCP2 in rett syndrome pathobiology and mechanism of disease*. **Biomolecules**, v. 11, n. 01, p. 75. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/biom11010075>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

PEPPERDINE, Cameron R.; MCCRIMMON, Adam W.. 2017. *Test review: vineland adaptive behavior scales, third edition (Vineland-3) by Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A.*. **Canadian Journal of School Psychology**, v. 33, n. 02, p. 157-163. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0829573517733845>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

PERSICO, Antonio M. *et al.*. 2021. *The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: a systematic review - Part I: the past and the present*. **Progress in Neuro-**

***Psychopharmacology and Biological Psychiatry***, v. 110, p. 110326. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110326>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

PERTWEE, Roger G.. 1997. *Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacology and Therapeutics*, v. 74, n. 02, p. 129-180. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(97\)82001-3](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)82001-3)>. Acesso em: 17 jul. 2024.

PERTWEE, Roger G.. 2006. *Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. British Journal of Pharmacology*, v. 147, n. 01. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>>. Acesso em: 10 ago. 2024.

PETROCELLIS, Luciano de; DI MARZO, Vincenzo. 2009. *An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 23, n. 01, p. 01-15. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.013>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

PHUNG, Jasmine *et al.*. 2021. *What i wish you knew: insights on burnout, inertia, meltdown, and shutdown from autistic youth. Frontiers in Psychology*, v. 12, p. 741421. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.741421>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

PIETRA, Adriana della *et al.*. 2023. *Potent dual MAGL/FAAH inhibitor AKU-005 engages endocannabinoids to diminish meningeal nociception implicated in migraine pain. Journal of Headache and Pain*, v. 24, n. 01, p. 01-17. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s10194-023-01568-3>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

PIETROPAOLO, Susanna *et al.*. 2020. *The role of the endocannabinoid system in autism spectrum disorders: evidence from mouse studies. Autism*, v. 173, p. 183-208. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.016>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

PISANTI, S.; BIFULCO, M.. 2019. *Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. Journal of Cellular Physiology*, v. 234, n. 06, p. 8342-8351. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jcp.27725>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

POLEG, Shani *et al.*. 2019. *Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism*

spectrum disorder. **Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 89, p. 90-96. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.030>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

PONTON, Juliana Andrea *et al.*. 2020. *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, p. 162. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02478-7>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

PRETZSCH, Charlotte M. *et al.*. 2019a. *The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)*. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 09, p. 1141-1148. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/026988111985830>>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PRETZSCH, Charlotte Marie *et al.*. 2019b. *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. 08, p. 1398-1405. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0333-8>>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PURCELL, A. E. *et al.*. 2001.. *Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism*. **Neurology**, v. 57, n. 09, p. 1618-1628. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1618>>. Acesso em: 25 jul. 2024.

RABIN, R. A.; GEORGE, Tony P.. 2017. *Understanding the link between cannabinoids and psychosis*. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 101, n. 02, p. 197-199. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cpt.421>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

RAPAPORT, Hannah *et al.*. 2023. *"In a state of flow": a qualitative examination of autistic adults' phenomenological experiences of task immersion*. **Autism in Adulthood**, v. 06, n. 03. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/aut.2023.0032>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

RAYMAKER, Dora M. *et al.*. 2020. *"Having all of your internal resources exhausted beyond measure and being left with no clean-up crew": defining autistic burnout*. **Autism**

in **Adulthood**, v. 02, n. 02, p. 132-143. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/aut.2019.0079>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

REA, Kevin A. et al.. 2019. *Biosynthesis of cannflavins A and B from Cannabis sativa L.* **Phytochemistry**, v. 164, p. 162-171. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.05.009>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

REBECCHI, Kevin. 2024. 'Early childhood autism, asperger type', by H. Asperger (1982). **History of Psychiatry**, v. 35. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0957154X241248261>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

RENARD, Justine et al.. 2017. *Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: implications for novel schizophrenia treatments.* **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 75, p. 157-165. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.006>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

RIDGWAY, Kathryn. et al.. 2024. *Subjective wellbeing of autistic adolescents and young adults: a cross sectional study.* **Autism Research**, v. 17, n. 06, p. 1175-1186. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.3139>>. Acesso em: 03 jul. 2024.

RODRIGUES, Rebecca et al.. 2020. *Practitioner review: pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis.* **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 62, n. 06, p. 680-700. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpp.13305>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

ROSEN, Nicole E.; LORD, Catherine; VOLKMAR, Fred R. 2021. *The diagnosis of autism: from Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond.* **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 51, n. 12, p. 4253-4270. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>>. Acesso em: 28 maio 2024.

ROZANC, Jan et al.. 2024. *Tolerability of high-dose oral  $\delta$ 9-THC: implications for human laboratory study design.* **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 09, n. 02, p. 437-448. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/can.2023.0209>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

RUSSELL, Ginny *et al.*. 2022. *Time trends in autism diagnosis over 20 years: a UK population-based cohort study*. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 63, n. 06, p. 674-682. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jcpp.13505>>. Acesso em: 28 maio 2024.

RUSSO, Ethan B.. 2011. *Taming THC: potential Cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 07, p. 1344-1364. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

RUSSO, Ethan B.. 2014. *The pharmacological history of Cannabis*. In: PERTWEE, Roger (ed.). **Handbook of Cannabis**. Oxônia, Reino Unido: *Oxford University Press*, p. 23-43. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0002>>. Acesso em: 10 ago. 2024.

RUSSO, Ethan B.. 2016. *Beyond Cannabis: plants and the endocannabinoid system*. **Trends in Pharmacological Sciences: Cell Press**, v. 37, n. 07, p. 594-605. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.005>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

RUSSO, Ethan B. *et al.*. 2005. *Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> receptors*. **Neurochemical Research**, v. 30, n. 08, p. 1037-1043. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

RUTTER, Michael; WERKER, Janet. 2021. *A conversation with Michael Rutter*. **Annual Review of Developmental Psychology**, v. 03, n. 03, p. 01-14. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-021821-044256>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

SAMSON, Andrea C. *et al.*. 2015. *Maladaptive behavior in autism spectrum disorder: the role of emotion experience and emotion regulation*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 45, n. 11, p. 3424-3432. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-015-2388-7>>. Acesso em: 03 jun. 2024.

SCHILBACH, Leonhard. 2022. *Autism and other disorders of social interaction: where we*

are and where to go from here. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 272, n. 02, p. 173-175. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01391-y>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

SCHNAPP, Aviad *et al.*. 2022. A placebo-controlled trial of cannabinoid treatment for disruptive behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: effects on sleep parameters as measured by the CSHQ. *Biomedicines*, v. 10, n. 07, p. 1685. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/biomedicines10071685>>. Acesso em: 03 abr. 2024.

SCOTT, Kaela E. *et al.*. 2020. Loss of *cntnap2* in the rat causes autism-related alterations in social interactions, stereotypic behavior, and sensory processing. *Autism Research*, v. 13, n. 10, p. 1698-1717. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.2364>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

SHIRAISHI, Taichi *et al.*. 2024. The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of *CHD8*. *Molecular Psychiatry*, v. 29, p. 2145-2160. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41380-024-02491-y>>. Acesso em: 01 jul. 2024.

SIANI-ROSE, Michael *et al.*. 2023. 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. 08, n. 01. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/can.2021.0129>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

SILVA, Dailma Medeiros da *et al.*. 2021. As contribuições da análise do comportamento (aba) para a aprendizagem de pessoas com autismo: uma revisão da literatura. *Estudos IAT*, v. 06, n. 01, p. 63-83. Disponível em: <<https://estudosiat.educacao.ba.gov.br/index.php/estudosiat/article/view/283/271>>. Acesso em: 30 maio 2024.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro *et al.*. 2022. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 44. Disponível em: <<https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>>. Acesso em: 08 jun.

2024.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro *et al.*. 2024a. *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. Disponível em: <<https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>>. Acesso em: 08 jun. 2024.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro *et al.*. 2024b. *Trends in psychiatry and psychotherapy 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.* **APRS | CC-BY Trends Psychiatry Psychother**, v. 46, p. 20210396-20210397. Disponível em: <<http://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396>>. Acesso em: 03 abr. 2024

SIMEI, João Luís Q. *et al.*. 2023. *Does the “entourage effect” in cannabinoids exist? A narrative scoping review.* **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 09, n. 05. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/can.2023.0052>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

SIMONS FOUNDATION. **Sfari Gene: human gene module.** 2024. New York: Simons Foundation. Disponível em: <<https://gene.sfari.org/database/human-gene/>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

SINDI, Ikhlas A.. 2023. *Implications of cell adhesion molecules in autism spectrum disorder pathogenesis.* **Journal of Microscopy and Ultrastructure**, v. 11, n. 04, p. 199-205. Disponível em: <[https://doi.org/10.4103/jmau.jmau\\_15\\_22](https://doi.org/10.4103/jmau.jmau_15_22)>. Acesso em: 30 jun. 2024.

SPAIN, Debbie; HAPPÉ, Francesca. 2020. *How to optimise cognitive behaviour therapy (cbt) for people with autism spectrum disorders (asd): a delphi study.* **Journal of Rational - Emotive and Cognitive - Behavior Therapy**, v. 38, n. 02, p. 184-208. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10942-019-00335-1>>. Acesso em: 30 maio 2024.

SRIVASTAVA, Raj Kamal; LUTZ, Beat; RUIZ DE AZUA, Inigo. 2022. *The microbiome and gut endocannabinoid system in the regulation of stress responses and metabolism.*

**Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.867267>. Acesso em: 30 maio 2024.

STYLES, Meghan *et al.*. 2020. *Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism*. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 25, n. 09, p. 1682-1717. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/4873>. Acesso em: 02 jul. 2024.

SU, Tangfeng *et al.*. 2021. *Endocannabinoid system unlocks the puzzle of autism treatment via microglia*. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 734837. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.734837>. Acesso em: 17 jul. 2024.

SUGIURA, Takayuki *et al.*. 1995. *2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 215, n. 01, p. 89-97. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2437>. Acesso em: 17 jul. 2024.

SULCOVA, E.; MECHOULAM, R.; FRIDE, E.. 1998. *Biphasic effects of anandamide*. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 59, n. 02, p. 347-352. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00422-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00422-X). Acesso em: 15 jul. 2024.

TATZER, Ernst; MALECZEK, Werner; WALDHAUSER, Franz. 2023. *An assessment of what Hans Asperger knew about child euthanasia in Vienna during the Nazi occupation*. **Acta Paediatrica**, v. 112, n. 05, p. 1109-1119. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apa.16571>. Acesso em: 01 jun. 2024.

THAPAR, Anita; RUTTER, Michael. 2021. *Genetic advances in autism*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 51, n. 12, p. 4321-4332. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04685-z>. Acesso em: 30 maio 2024.

THIEL, Tobias *et al.*. 2024. *The impact of depressive and anxious symptoms on quality of life in adults on the autism spectrum*. **Autism Research**, v. 17, n. 06, p. 1161-1174. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.3144>. Acesso em: 09 ago. 2024.

TOYA, Akie *et al.*. 2023. *The distribution of neuroligin4, an autism-related postsynaptic*

molecule, in the human brain. **Molecular Brain**, v. 16, n. 01, p. 01-14. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13041-023-00999-y>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

TSENG, Chieh En Jane *et al.*. 2022. *Epigenetics of autism spectrum disorder: histone deacetylases*. **Biological Psychiatry**, v. 91, n. 11, p. 922-933. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.021>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

TURCOTTE, C.; *et al.*. 2016. *The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation*. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, p. 4449-4470. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2300-4>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

TURNER, Sarah E. *et al.*. 2017. *Molecular pharmacology of phytocannabinoids*. **Progress in the chemistry of organic natural products**, v. 103, p. 61-101. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3)>. Acesso em: 12 jul. 2024.

UMBRICHT, Daniel *et al.*. 2017. *A single dose, randomized, controlled proof-of-mechanism study of a novel vasopressin 1a receptor antagonist (RG7713) in high-functioning adults with autism spectrum disorder*. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 09, p. 1914-1923. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/npp.2016.232>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

VAN OVERWALLE, Frank; D'AES, Tine; MARIËN, Peter. 2015. *Social cognition and the cerebellum: A meta-analytic connectivity analysis*. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 12, p. 5137–5154. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/hbm.23002>>. Acesso em: 30 jul. 2024.

VAN'T HOF, Maarten *et al.*. 2021. *Age at autism spectrum disorder diagnosis: a systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019*. **Autism**, v. 25, n. 04, p. 862-873. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/136236132097110>>. Acesso em: 05 jul. 2024.

VARCIN, Kandice J. *et al.*. 2022. *Occurrence of psychosis and bipolar disorder in adults with autism: a systematic review and meta-analysis*. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 134, p. 104543. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104543>>. Acesso em: 09 ago. 2024.

WALTZ, Mitzi. 2023. *The social construction of autism*. In: **Autism: a social and medical history**. London: Palgrave Macmillan Cham, p. 53-81. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-031-31015-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-31015-7_4)>. Acesso em: 01 jun. 2024.

WEI, Don. 2016. **Endocannabinoid signaling in social behavior**. Orientadores: PIOMELLI, Daniele (orientador). 106 f.. Dissertação (Mestrado) - PPG-BS (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas), UC (University of California), Irvine, Califórnia. Disponível em: <<https://escholarship.org/uc/item/0kw0g9gd>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

WILEY, Jenny L.; MARTIN, Billy R.. 2002. *Cannabinoid pharmacology: implications for additional cannabinoid receptor subtypes*. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 121, n. 01-02, p. 57-63. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(02\)00146-9](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(02)00146-9)>. Acesso em: 17 jul. 2024.

WOELFL, Timo *et al.*. 2020. *Effects of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol on emotion, cognition, and attention: a double-blind, placebo-controlled, randomized experimental trial in healthy volunteers*. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 576877. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.576877>>. Acesso em: 31 jul. 2024.

WORTH, Tammy. 2019. *Cannabis's chemical synergies*. **Nature**, v. 572, n. 7771, p. S12-S13. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/d41586-019-02528-1>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

YANG, Sabrina; PAYNTER, Jessica M.; GILMORE, Linda. 2016. *Vineland adaptive behavior scales: ii profile of young children with autism spectrum disorder*. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, n. 01. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-015-2543-1>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

YOON, SH *et al.*. 2020. *Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder*. **Journal of Clinical Medicine**, v. 09, n. 04 p. 966. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/jcm9040966>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

YOSHIDA, Kazunari *et al.*. 2024. *Prevalence of psychotropic medication use and*

*psychotropic polypharmacy in autistic adults with or without intellectual disability. Journal of Autism and Developmental Disorders*, p. 01-15. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10803-023-06208-y>>. Acesso em: 30 maio 2024.

YU, Luodi; STRONACH, Shery; HARRISON, Ashley J.. 2020. *Public knowledge and stigma of autism spectrum disorder: comparing China with the United States. Autism*, v. 24, n. 06, p. 1531-1545. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1362361319900839>>. Acesso em: 06 jul. 2024.

ZAMBERLETTI, Erica; GABAGLIO, Marina; PAROLARO, Daniela. 2017. *The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: Insights from animal models. Internacional Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 09, p. 1916. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms18091916>>. Acesso em: 30 jun. 2024.

ZAMZOW, Rachel M. et al.. 2016. *Effects of propranolol on conversational reciprocity in autism spectrum disorder: a pilot, double-blind, single-dose psychopharmacological challenge study. Psychopharmacology*, v. 233, n. 07, p. 1171-1178. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00213-015-4199-0>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

ZEIDAN, Jinan et al.. 2022. *Global prevalence of autism: a systematic review update. Autism Research*, v. 15, n. 05, p. 778-790. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/aur.2696>>. Acesso em: 05 ago. 2024.

ZHOU, Melissa S. et al.. 2021. *Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 60, n. 01, p. 35-45. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.03.007>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

ZOU, Mingyang et al.. 2021. *Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder. Open Biology*, v. 11, n. 02. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rsob.200306>>. Acesso em: 02 jul. 2024.

## ANEXOS

### Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

**Título do Projeto:** USO DE PRODUTOS DE *Cannabis* NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: RELATOS DE CASOS

#### Pesquisador responsável e colaboradores com telefones de contato:

Nome do pesquisador	Telefone
Wesley Meleti Do Santos	(44) 997012765
Gessica Destro	(45) 984286952
Francisney Pinto do Nascimento	(45) 999333479
Elton Gomes Da Silva (médico responsável)	(45) 991578934
Micheline Freire Donato (coordenadora)	(83) 98137-1337; (45) 99136-1337

**Endereço de contato (Institucional):** Laboratório de *Cannabis* medicinal e Ciências Psicodélicas – LCP/ UNILA. Avenida Tarquínio Joslin dos Santos, 1000, Jd Universitário I, sala G112. Foz do Iguaçu – PR. [extensao.descomplicandoador@unila.edu.br](mailto:extensao.descomplicandoador@unila.edu.br) (45) 3529-9326.

Convidamos \_\_\_\_\_ a participar de nossa pesquisa que tem como objetivo analisar os efeitos Terapêuticos de Produtos de *Cannabis* para Tratamento do Transtorno de Espectro Autista (TEA), que possui o potencial na melhoria dos sintomas centrais do indivíduo que tem o diagnóstico de (TEA). Esperamos, com este produto de *Cannabis* apresentar resultados do potencial terapêutico, uma vez que, até o momento não temos um tratamento eficaz para o TEA. Esperamos contribuir para uma possibilidade de tratamento e verificar o potencial terapêutico de uma medicação, uma vez que, até o momento, não temos um tratamento eficaz para o Transtorno do Espectro Autista (TEA). O produto de *Cannabis* (medicamento) será fornecido pela instituição, com administração via oral, duas vezes ao dia, após o café da manhã e o jantar, a dosagem será indicada pelo médico responsável pela pesquisa no momento da entrega do produto.

O participante/paciente precisará fazer uso da medicação corretamente, de acordo

as instruções médicas, e comparecer nas datas comunicadas para as avaliações clínicas, assim como responder os questionários durante a pesquisa, conforme instruções da equipe do projeto. O medicamento será fornecido pela instituição, com administração por via oral, duas vezes ao dia (2x/dia), após o café da manhã e após o jantar, a dosagem será indicada pelo médico responsável pela pesquisa no momento da entrega do produto, assim como a forma de ajuste da dose.

O estudo de caso clínico terá a duração de 120 dias (4 meses), sendo oferecido o produto de cannabis por 180 dias (6 meses). Após os 180 dias do estudo, sendo benéficos os efeitos do tratamento, os pesquisadores viabilizarão o acesso ao produto com custo reduzido para o participante ter acesso ao tratamento até ocorrer a judicialização para acesso gratuito pelo SUS.

Para avaliação da evolução do tratamento serão aplicadas escalas (questionários) em 3 momentos da pesquisa, respondidas pelos responsáveis para avaliar o comportamento do paciente e efeitos adversos, assim aplicados antes do início do tratamento (T0) (T30) e 120 dias (T120), ou seja, após intervenção com o tratamento (4 meses), assim concluindo a pesquisa.

Além das avaliações clínicas, serão realizadas coletas de sangue pré (T0) e pós-intervenção (T120) para avaliações laboratoriais. Para a coleta do sangue, será realizada uma punção em acesso venoso periférico, no braço de preferência. O profissional identifica e localiza a veia, realiza a higienização da região e insere uma agulha para coletar o sangue e armazená-lo em tubo específico. Após o procedimento realiza-se um curativo. O procedimento é seguro e simples, o mesmo realizado em instituições de saúde nas rotinas de coleta de sangue. Cabe ressaltar que todas as coletas serão realizadas em local adequado e por profissionais capacitados. Todas as avaliações serão realizadas no Campus Jardim Universitário da UNILA, em Foz do Iguaçu, Paraná, onde o Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica (LCP) encontra-se alocado. Poderá ser feito um *follow up* do estudo, ou seja, uma terceira aplicação de questionário e coleta de amostra de sangue com 180 dias de tratamento, a ser combinado com a equipe do projeto.

Qualquer participante que for selecionado para esse estudo, caso esteja utilizando alguma terapia farmacológica ou não farmacológica para o tratamento do TEA, terá suas terapias mantidas durante todo estudo. O acompanhamento e responsabilidade sobre essas terapias previamente utilizadas é de responsabilidade dos profissionais que as prescreveram ou indicaram, ou seja, este ensaio não acompanhará e tampouco se responsabilizará pelas possíveis terapias prévias dos pacientes. A equipe responsável

executora do estudo clínico será responsável apenas pelo tratamento experimental proposto no projeto.

Durante a execução do projeto, o participante (paciente) pode apresentar efeitos adversos como sonolência, ansiedade, distúrbios gastrintestinais e dor de cabeça. No caso de efeitos adversos, os pacientes serão assistidos pelo médico responsável Dr. Elton Gomes da Silva - CRM 32033 PR.

O desligamento do participante da pesquisa poderá ocorrer a qualquer momento, sem qualquer prejuízo, partindo tanto do responsável, paciente ou dos pesquisadores. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados e não haverá nenhum ônus aos participantes que se desligarem da pesquisa.

São esperadas melhoras clínicas significativas, nos sintomas centrais, humor, sono e disposição para atividades diárias. Se ocorrer alguma complicação ao participante decorrente da pesquisa, nós pesquisadores, daremos assistência imediata, integral e gratuita, ilimitada. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, comprovadamente decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da lei, o direito de solicitar a respectiva indenização. Ninguém pagará e nem receberá nenhum valor financeiro pela participação neste estudo.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. A identidade, endereço, voz e imagem dos participantes nunca estarão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar e autorizar através de um termo de uso de imagem. As informações que os participantes fornecerem serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso.

Este documento que você (responsável legal), irá assinar contém 4 páginas. Você deve rubricar todas as páginas, exceto a última, onde você assinará com a mesma assinatura registrada no cartório (caso tenha). Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma é sua e a outra ao Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica (LCP). Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você precise informar algum fato ou decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar

pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 às 15h30min, na Reitoria da UNIOESTE, sala do Comitê de Ética, PRPPG, situado na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: cep.prppg@unioeste.br ou pelo telefone do CEP que é (45) 3220-3092.

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento a participar da pesquisa.

---

Assinatura do participante ou responsável legal.

Eu, **Micheline Freire Donato**, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

Foz do Iguaçu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 202\_\_.

Fonte: dos autores, 2024.

## Anexo B – Anamnese

### Anamnese - Série de casos - Autismo e *Cannabis*

USO DE PRODUTOS DE *CANNABIS* NO TRANSTORNO DO ESPECTRO  
AUTISTA: SÉRIE DE CASOS

[gessica.destro@gmail.com](mailto:gessica.destro@gmail.com) [Mudar de conta](#)

O nome, a foto e o e-mail associados à sua Conta do Google serão registrados quando você fizer upload de arquivos e enviar este formulário.

\* Indica uma pergunta obrigatória

Enviar por e-mail \*

Registrar [gessica.destro@gmail.com](mailto:gessica.destro@gmail.com) como o e-mail a ser incluído na minha resposta

Nome Completo \*

Sua resposta

Data de Nascimento \*

Data

dd/mm/aaaa

Endereço \*

Sua resposta

Número de telefone (Whatsapp) \*

Sua resposta

E-mail \*

Sua resposta

Cor ou raça, com base na autodeclaração

Branca/Caucasiana

Negra/Afrodscendente

Asiática

Indígena/Nativo

Parda/Mestiça

Árabe

Polinésia/Micronésia/Melanésia

Outro: \_\_\_\_\_

Recebeu o diagnóstico de Autismo com qual idade? (conforme o laudo) \*

Sua resposta

Qual seu nível de suporte atual? \*

Nível 1 - Menor nível de suporte

Nível 2 - Suporte Moderado

Nível 3 - Maior Nível de Suporte

Estado civil \*

Solteiro(a)

Casado(a)

Divorciado(a)

Viúvo(a)

União estável

Separado(a)

Com quem reside neste momento \*

Sozinho(a)

Com cônjuge ou parceiro(a)

Com pais ou familiares

Parceiro(a) e familiares

Com filhos

Nível Educacional

Ensino Fundamental Incompleto

Ensino Fundamental Completo

Ensino Médio Incompleto

Ensino Médio Completo

Ensino Técnico

Ensino Superior Incompleto

Ensino Superior Completo

Pós-Graduação (Lato Sensu) Incompleta

Pós-Graduação (Lato Sensu) Completa

Pós-Graduação (Stricto Sensu - Mestrado) Incompleta

Pós-Graduação (Stricto Sensu - Mestrado) Completa

Pós-Graduação (Stricto Sensu - Doutorado) Incompleta

Pós-Graduação (Stricto Sensu - Doutorado) Completa

<p>Faz uso de medicamentos neste momento? Quais?</p> <p><input type="radio"/> Risperidona (Risperdal)</p> <p><input type="radio"/> Aripiprazol (Abilify)</p> <p><input type="radio"/> Metilfenidato (Ritalina, Concerta)</p> <p><input type="radio"/> Dextroanfetamina (Adderall)</p> <p><input type="radio"/> Atomoxetina (Atentah)</p> <p><input type="radio"/> Fluoxetina (Prozac)</p> <p><input type="radio"/> Sertralina (Zoloft)</p> <p><input type="radio"/> Escitalopram</p> <p><input type="radio"/> Ácido Valproico (Depakene, Depakote)</p> <p><input type="radio"/> Lamotrigina (Lamictal, Lamitor)</p> <p><input type="radio"/> Levetiracetam (Keppra)</p> <p><input type="radio"/> Bupropiona (Zetron, Bup, Wellbutrin)</p> <p><input type="radio"/> Duloxetina (Cymbalta)</p> <p><input type="radio"/> Venlafaxina (Effexor)</p> <p><input type="radio"/> Melatonina</p> <p><input type="radio"/> Trazodona (Desyrel)</p> <p><input type="radio"/> Outro: _____</p>	<p>Possui outro diagnóstico, além do autismo? *</p> <p><input type="radio"/> Não possuo comorbidades</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Déficit de Atenção c/s Hiperatividade - TDAH</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Ansiedade Generalizada</p> <p><input type="radio"/> Depressão</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Humor Bipolar</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Personalidade Borderline</p> <p><input type="radio"/> Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)</p> <p><input type="radio"/> Epilepsia</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)</p> <p><input type="radio"/> Transtorno Esquizotípico de Personalidade</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Personalidade Esquiva</p> <p><input type="radio"/> Transtorno de Personalidade Paranoide</p> <p><input type="radio"/> Dislexia</p> <p><input type="radio"/> Outro: _____</p>
<p>Estado civil *</p> <p><input type="radio"/> Solteiro(a)</p> <p><input type="radio"/> Casado(a)</p> <p><input type="radio"/> Divorciado(a)</p> <p><input type="radio"/> Viúvo(a)</p> <p><input type="radio"/> União estável</p> <p><input type="radio"/> Separado(a)</p>	<p>Quais outros tratamentos você realiza neste momento</p> <p><input type="radio"/> Terapia Comportamental</p> <p><input type="radio"/> Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC)</p> <p><input type="radio"/> Fonoaudiologia</p> <p><input type="radio"/> Terapia Ocupacional</p> <p><input type="radio"/> Nutricionista</p> <p><input type="radio"/> Psicoterapia Individual</p> <p><input type="radio"/> Psicoterapia em Grupo</p> <p><input type="radio"/> Terapia de Integração Sensorial</p> <p><input type="radio"/> Terapia de Arte</p> <p><input type="radio"/> Musicoterapia</p> <p><input type="radio"/> Programas de Habilidades Sociais</p> <p><input type="radio"/> Acompanhamento Psiquiátrico</p> <p><input type="radio"/> Terapia Assistida por Animais</p> <p><input type="radio"/> Intervenção ABA (Análise do Comportamento Aplicada)</p> <p><input type="radio"/> Outro: _____</p>
<p>Com quem reside neste momento *</p> <p><input type="radio"/> Sozinho(a)</p> <p><input type="radio"/> Com cônjuge ou parceiro(a)</p> <p><input type="radio"/> Com pais ou familiares</p> <p><input type="radio"/> Parceiro(a) e familiares</p> <p><input type="radio"/> Com filhos</p>	
<p>Gênero</p> <p>Escolher ▾</p>	

Fonte: dos autores, 2024.

**Anexo C – SRS-2: Escala de responsabilidade social - 2**

Por questões de direitos autorais da Editora Hogrefe, o instrumento SRS-2 não será publicado e anexado.

**Anexo D – Vineland-3**

A escala Vineland-3 possui direitos autorais detidos por *Pearson® Clinical Brasil 2016*, logo não será possível a sua publicação.

## Anexo E – Protocolo DEMC



# Protocolo DEMC

O protocolo DEM (Dose, Efeitos Indesejáveis e Melhorias) é uma metodologia de avaliação projetada para estudar a segurança e eficácia do tratamento com extrato de cannabis em adultos com autismo. Este protocolo aborda três componentes cruciais:

### 1. Dose

- **Definição da Dose:** Estabelece as quantidades específicas do extrato de cannabis a serem administradas, incluindo a concentração de CBD e outros canabinoides. A dose inicial é baixa, com ajustes graduais para encontrar um equilíbrio entre **eficácia e tolerabilidade**.
- **Ajuste de Dose:** Permite ajustes baseados na resposta do paciente e na tolerância ao tratamento ao longo do tempo.

### 2. Efeitos Indesejáveis

- **Monitoramento:** Registro sistemático de quaisquer efeitos adversos ou indesejáveis experimentados pelos participantes, que podem incluir sonolência, alterações de apetite, náuseas, entre outros.
- **Classificação:** Os efeitos são classificados em termos de gravidade e frequência, proporcionando insights sobre o perfil de segurança do tratamento.
- **Ações Corretivas:** Estratégias para manejar e reduzir efeitos indesejáveis, ajustando a dose ou o regime de tratamento conforme necessário.

### 3. Melhorias

- **Avaliação de Sintomas:** Avaliar as melhorias nos sintomas do autismo, como comportamento social, comunicação, interesses e atividades repetitivas, através de respostas de autopercepção em cada ajuste.
- **Relatório de Progresso:** Documenta a evolução dos sintomas ao longo do tempo, proporcionando uma base para avaliar a eficácia do tratamento.

Este protocolo tem como objetivo a compreensão clara dos efeitos terapêuticos e dos riscos no tratamento com extrato de cannabis em adultos com autismo, apoiando decisões clínicas informadas e aprimorando a base de conhecimento sobre a cannabis

Seu nome \*

Sua resposta

Ajuste de dose do dia (data de hoje): \*

Exemplo: Primeiro ajuste de dose começa no dia 30/06/2024, 2° ajuste dia 03/06/2024, 3° ajuste 06/07/2024, 4° ajuste de dose 09/07/2024, 5° ajuste 12/07/2024...

Data

dd/mm/aaaa

Administração

- Usei o extrato de Cannabis conforme orientado, sem faltar nenhuma vez
- Esqueci de fazer uso do produto 1 vez
- Esqueci de fazer uso do produto 2 vezes
- Outro: \_\_\_\_\_

Melhoras decorrentes do tratamento com **Cannabis**:

Clicar nas opções das mudanças, emocionais, cognitivas ou comportamentais, **de acordo com o que você tem percebido no tratamento com Cannabis**.

*(Todas as vezes que você observar mudança mesmo que já tenha citado na resposta do protocolo anterior, clique novamente se esta melhora ainda estiver ocorrendo)*

Exemplo: se seu sono melhorou desde a primeira administração e no 5° ajuste isso ainda permanecer, sempre assinalar esta opção

- Ainda NÃO observei nenhuma mudança no tratamento com Cannabis
- Redução da Ansiedade
- Melhora no Humor
- Diminuição da Agitação
- Redução de Sintomas de Depressão
- Melhora no Sono
- Alívio da Dor
- Redução de Convulsões em Epilepsia
- Diminuição da Frequência de Movimentos Repetitivos
- Melhoria na Atenção e no Foco
- Redução da Tristeza
- Redução de Desconforto Social
- Maior Facilidade para Comunicação
- Maior Facilidade Para Interação em Ambientes Sociais
- Diminuição da Irritabilidade
- Redução da Hiperatividade
- Outro: \_\_\_\_\_

Quantas gotas você tomou por administração (quantas pela manhã e quantas à noite) \*

Exemplo: clicar em **3 gotas** se você está tomando 3 pela manhã e 3 pela noite.

- 3 gotas
- 4 gotas
- 5 gotas
- 6 gotas
- 7 gotas
- 8 gotas
- 9 gotas
- 10 gotas
- 11 gotas
- 12 gotas
- Outro: \_\_\_\_\_

Efeitos indesejáveis/ Reações adversas:

Clicar nas opções caso tenha percebido uma mudança **clara indesejável decorrente da utilização do extrato de Cannabis**

- NÃO observei reação adversa decorrente do tratamento com o extrato de cannabis
- Tremores;
- Insônia;
- Agitação;
- Alterações no sono;
- Disfunções sexuais;
- Desconfortos gastrointestinais;
- Ganho de peso;
- Problemas de coordenação motora;
- Boca seca
- Sonolência excessiva
- Calafrios
- Delírio
- Náuseas
- Outro: \_\_\_\_\_

Perguntas e comentários

Sua resposta  
\_\_\_\_\_