

DERIVADOS DA CANNABIS E SEUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS

Indicação: adultos e crianças com
Transtorno do Espectro Autista (TEA)

NATS responsável: Associação Paulista
para o Desenvolvimento da Medicina – SPDM

São Paulo, junho de 2021

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para adultos e crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Local e data: São Paulo, junho de 2021

Nome do NATS elaborador do PTC: Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina – SPDM.

Potenciais conflitos de interesse: Os autores não recebem qualquer financiamento por parte da indústria e não participam de qualquer entidade de pacientes que possa indicar conflito de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos são efetivos e seguros para adultos ou crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)?

Contextualização sobre a doença: O TEA é um transtorno do desenvolvimento neurológico que apresenta como características principais padrões repetitivos de comportamento, comunicação e interações sociais restritas desde o início do desenvolvimento infantil. O TEA é uma condição crônica, até o momento sem cura, e de importante impacto financeiro para as famílias e sistemas de saúde. Considerando a complexidade do TEA e a variedade de sintomas neurocognitivos, de humor e habilidades sociais, diversos tratamentos têm sido desenvolvidos em diferentes áreas, da medicamentosa à musicoterapia e comportamental.

Caracterização da tecnologia: O uso medicinal da cannabis é proposto com base no potencial efeito dos componentes canabinoides da planta cannabis. Existem diferentes tipos de canabinoides, como os fitocanabinoides (derivados das plantas *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*); os endocanabinoides, neurotransmissores produzidos pela ação dos receptores dos canabinoides; e os canabinoides análogos sintéticos, feitos em laboratório, similares em substância e forma de ação aos fitocanabinoides e

endocanabinoides. Em janeiro de 2020, a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC N335 definiu critérios para importação dos derivados da cannabis para uso próprio por pessoa física para tratamento de algum problema de saúde. Para isso, o paciente deve se cadastrar de forma eletrônica no Portal de Serviços do Governo Federal com prescrição por profissional habilitado

Comparadores: A Conitec recomendou a incorporação da risperidona para tratamento do comportamento agressivo relacionado ao TEA e aos sintomas globais. Está disponível no SUS através da forma de administração de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg.

Avaliações prévias da tecnologia: Na página da Conitec não foram identificados documentos avaliando os efeitos dos derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para fins de incorporação para pacientes com TEA. Neste Parecer Técnico-Científico, são apresentadas informações quanto ao uso dos derivados da cannabis e seus análogos sintético especificamente pacientes com TEA, devendo-se alertar que a avaliação destas substâncias para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste parecer.

Busca e análise de evidências científicas: Foram identificados estudos nas bases Clinicaltrials.gov, Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier), PsycINFO (via APA) e AMED (Allied and Complementary Medicine Database) e Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>). Também foi realizada busca no website Opengrey (<https://opengrey.eu>) e busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Todas as buscas foram realizadas em 14/05/2021. Buscas manuais também foram realizadas em listas de referências relevantes. A avaliação do risco de viés foi realizada pela tabela de risco de viés da Cochrane. A certeza da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE.

Estudos incluídos: Foram identificados 589 registros inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 19) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas 24 registros foram considerados potencialmente elegíveis. Após a leitura dos textos completos, foi incluído 1 ECR (Aran 2021) que preencheu o

critério de elegibilidade. De modo geral, não foram identificados benefícios clinicamente relevantes do CDB + THC e do extrato de cannabis na melhora clínica de pacientes com TEA por três ferramentas diferentes (HSQ-ASD, SRS-2 e APSI). A certeza do corpo da evidência é muito limitada, pois reduzida devido a imprecisão e risco de viés do único estudo incluído, e nenhuma conclusão sólida sobre a eficácia pode ser feita.

Conclusão: A evidência disponível sobre a eficácia e segurança sobre os derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para adultos e crianças com transtorno do espectro autista é insuficiente para qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é incerta, sendo que futuros estudos podem mudar drasticamente qualquer conclusão.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO	3
Lista de Abreviaturas e Siglas	7
Contexto (objetivo e motivação)	9
Pergunta estruturada	10
INTRODUÇÃO.....	11
Descrição da condição	11
<i>Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)</i>	11
Descrição da tecnologia	19
<i>Aspectos regulatórios</i>	20
<i>Informações econômicas</i>	21
<i>Disponibilidade no SUS</i>	22
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	22
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	22
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	22
Critérios de inclusão de estudos.....	23
Busca por estudos	24
Seleção dos estudos	24
Avaliação crítica dos estudos incluídos.	25
Apresentação dos resultados	25
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	26
RESULTADOS	26
Resultados da busca	26
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	27
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados	30
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	31
RECOMENDAÇÕES	34
Recomendações sobre a eficácia.....	34
Recomendações sobre a segurança	34
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo	34
CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS	35
ANEXOS.....	49

Lista de Abreviaturas e Siglas

3Di	<i>The developmental, dimensional, and diagnostic interview</i>
ABA	<i>Applied Behavioral Analysis</i>
ADI-R	<i>The autism diagnostic interview-revised</i>
ADOS	<i>The autism diagnostic observation schedule</i>
AMED	<i>Allied and Complementary Medicine Database</i>
AMSTAR-2	<i>A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APSI	<i>Autism Parenting Stress Index</i>
AQ	<i>Autism spectrum quotient</i>
ASSQ	<i>Autism spectrum screening questionnaire</i>
CARS	<i>Childhood autism rating scale</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CAST	<i>Child autism screening test</i>
CBD	Cannabidiol
CBDV	Canabidivarina
CID-11	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CGI-S	<i>Clinical Global Impression Scale</i>
CHAT	<i>Checklist for autism in toddlers</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COMET	<i>Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials</i>
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CSA	Comunicação Suplementar Alternativa
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
DISCO	<i>The diagnostic interview for social and communication disorders</i>
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição
ECR	Ensaio clínico randomizado

ESAT	<i>Early screening of autistic traits</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HIV/AIDS	<i>Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
HSQ-ASD	<i>Home Situations Questionnaire-Autism Spectrum Disorder</i>
ITC	<i>Infant toddler checklist</i>
kg	Quilogramas
M-CHAT	<i>Modified checklist for autism in toddlers</i>
mg	Miligramas
ml	Mililitros
NASEM	<i>National Academies of Sciences, Engineering and Medicine</i>
NHIS	<i>National Health Interview Survey</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PF	Preço de fabricação
PICO	População, Intervenção, Comparador, <i>Outcomes</i> (Desfechos)
PMC	Preço máximo ao consumidor
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PTC	Parecer Técnico-Científico
Q-CHAT	<i>Quantitative checklist for autism in toddlers</i>
RAADS-R	<i>The Ritvo autism Asperger diagnostic scale-revised</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SCQ	<i>Social communication questionnaire</i>
SRS	<i>Social responsiveness scales</i>
STAT	<i>Screening tool for autism in children aged 2 years</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TEACCH	Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo
THC	Tetra-hidrocanabinol

Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real [Gartlehner 2016]. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde [Palmer 1999]. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança dos derivados de cannabis e seus análogos sintéticos em adultos e crianças com transtorno do espectro autista. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) dos derivados da cannabis e seus análogos sintéticos quando comparados a medicações ou intervenções disponíveis no SUS. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança dos derivados da cannabis e seus análogos sintéticos especificamente para adultos ou crianças diagnosticados qualquer tipo de Transtorno do Espectro.

Autista, mas não a outros transtornos do desenvolvimento, considerando-se que esses outros transtornos extrapolam o escopo (pergunta PICO) deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde [Brasil 2014].

Pergunta estruturada

Os derivados da cannabis e seus análogos sintéticos são eficazes e seguros para adultos ou crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA)?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “Outcomes” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Transtorno do Espectro Autista (adultos e crianças, qualquer grau do espectro)

I – Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos

C– Qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis no SUS

O – Desfechos primários: Melhora clínica (ferramentas validadas e específicas para acompanhamento clínico TEA), qualidade de vida, eventos adversos graves. Desfechos secundários: Melhora clínica avaliada por qualquer sintoma ou sinal (alteração de sono, ansiedade, hiperatividade, crises de automutilação etc.), eventos adversos gerais.

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Definição

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico que apresenta como características principais padrões repetitivos de comportamento, comunicação e interações sociais restritas desde o início do desenvolvimento infantil [DSM-V 2013].

Os sinais e sintomas do TEA podem ser distribuídos em dois domínios: déficit em interações sociais e comunicação e padrões de comportamentos restritos e repetitivos. Cada um desses domínios é avaliado por gravidade do impacto dos sintomas na vida da criança, que podem variar conforme seu desenvolvimento. A apresentação dos sintomas também pode variar: algumas crianças apresentam inteligência acima da média enquanto outras desenvolvem incapacidade intelectual grave [Reichow 2018].

O TEA é uma condição crônica, até o momento sem cura, e de importante impacto financeiro para as famílias e sistemas de saúde. Os Estados Unidos, por exemplo, investem cerca de \$11.5 a \$60.9 bilhões de dólares por ano em tratamentos para crianças com TEA [Lavelle 2014].

Aspectos epidemiológicos

De acordo com a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde), uma em cada 160 crianças são diagnosticadas com o TEA [OPAS 2021]. A prevalência de TEA na população varia de acordo com a região, mas em 2016 o National Health Interview Survey (NHIS) estimava que aproximadamente uma em cada 40 crianças foram diagnosticadas com TEA [Kogan 2018]. No Brasil, estima-se que a prevalência de TEA seja de 2 milhões de pessoas [Secretaria de saúde 2021].

Aparentemente, a partir dos anos 90 a prevalência de TEA tem aumentado. Estudos sugerem que isso pode estar relacionado ao maior acesso à informação e a serviços de saúde, identificação precoce e atualizações dos critérios diagnósticos utilizados (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) ou Manual Diagnóstico

e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição) [Baxter 2015, Blumberg 2013, Shattuck 2006, Williams 2006].

Meninos são diagnosticados com TEA cerca de três vezes mais do que meninas [Blumberg 2013, Loomes 2017]. Além disso, quando um primeiro filho é diagnosticado com TEA, o risco do segundo também desenvolver esse transtorno é aparentemente maior [Ozonoff 2011].

Aparentemente, a partir dos anos 90s a prevalência de TEA tem aumentado. Estudos sugerem que isso pode estar relacionado a uma população mais bem informada e com mais acesso a serviços de saúde, identificação precoce e critério diagnóstico utilizado (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição) [Baxter 2015, Blumberg 2013, Shattuck 2006, Williams 2006].

Meninos são diagnosticados com TEA cerca de três vezes mais do que meninas [Blumberg 2013, Loomes 2017]. Além disso, quando um primeiro filho é diagnosticado com TEA, o risco do segundo também desenvolver esse transtorno é aparentemente maior [Ozonoff 2011].

Aspectos etiológicos

Até o momento, não há uma única causa conhecida para o desenvolvimento do TEA. Pode ser considerado um transtorno com causas multifatoriais, ambientais e genéticas [Lavelle 2014]. Possivelmente interações genéticas combinadas a exposição a ambientes considerados como modificadores, como substâncias tóxicas ou infecções pré-natais, podem contribuir para o desenvolvimento do TEA [Hallmayer 2011].

A teoria epigenética sugere que um gene atípico seja ativado logo no começo do desenvolvimento fetal afetando a expressão de outros genes [Lopez-Rangel 2006]. Apesar de aspectos como risco maior de desenvolvimento do TEA em irmãos, distribuição desigual entre meninos e meninas e alta probabilidade de desenvolvimento do TEA em gêmeos monozigóticos, ainda não foi encontrada uma mutação genética específica relacionada ao TEA [Hyman 2020].

A hipótese de que vacinas de sarampo, rubéola e catapora (ou seus componentes) estavam relacionadas com o desenvolvimento de TEA baseou-se em pequenos relatos de caso e estudos de caso-controle com baixa qualidade metodológica [Uhlman 2002, Wakefiel 1998], porém nenhuma relação causal foi confirmada por estudos mais robustos [DeStefano 2019, Institute of Medicine 2001, Institute of Medicine 2004].

Aspectos diagnósticos

Existem duas principais classificações de critérios diagnósticos para o TEA: o DSM-V e o CID-11.

De acordo com o DSM-V, o TEA pode ser identificado em pacientes com ou sem impactos genéticos, neurocognitivos ou de comportamento, mas o paciente precisa apresentar todos os seguintes aspectos [DSM-V 2013]:

- Dificuldades constantes em comunicações e interações sociais, como dificuldades em reconhecer comunicações não-verbais (contato com o olhar ou dificuldade de reconhecer expressões faciais), dificuldades em corresponder a interações socioemocionais (dificuldade de entender os interesses de outras pessoas e falar sobre isso), dificuldades em iniciar e manter relações (dificuldade em fazer amigos);
- Padrões repetitivos de comportamento, como interesse fixado em algo específico, fixação em rotinas, movimentos ou falas repetitivas ou estereotipadas ou reações desproporcionais a sons, toques, temperatura ambiente;

Tais sintomas devem impactar alguma função da vida do paciente, como a social ou acadêmica; não é possível associar o conjunto de sintomas a algum transtorno global de desenvolvimento; e devem surgir no início do desenvolvimento das interações sociais [DSM-V 2013].

O DSM-V também orienta a fazer uma classificação por impacto do conjunto de sintomas na vida da pessoa com TEA, sendo o 'Nível 1' o que a criança precisa de pouca ajuda da pessoa que ocupa o lugar de figura de referência, havendo prejuízo nas relações sociais, mas a criança ainda consegue socializar; o 'Nível 2' é aquele em que a criança precisa da figura de referência, apresenta grande prejuízo e déficit grave no desenvolvimento das

relações sociais; e o 'Nível 3', em que a criança precisa da figura de referência a todo o momento e apresenta grande prejuízo das interações sociais e do funcionamento global [DSV-V 2014].

No CID-11, o TEA pode ser identificado num paciente com dificuldade persistente nas habilidades de iniciar e sustentar interações e comunicações sociais, e padrões rígidos de comportamento ou interesses repetitivos com atividades incomuns para o contexto social. Os sintomas surgem logo no início do desenvolvimento da criança, mas podem aparecer com mais clareza quando as interações sociais são mais necessárias [WHO CID-11].

O diagnóstico de TEA deve ser realizado através de uma avaliação global da criança e suas relações, entrevistas, contatos com as escolas e sugere-se o uso de algumas ferramentas para rastreio e auxílio diagnóstico que variam de acordo com a idade (**Quadro 1**).

Quadro 1. Ferramentas para rastreio e auxílio diagnóstico do transtorno de espectro autista (TEA)

Ferramentas para auxílio diagnóstico de TEA				
Instrumento	Tradução para o português (Brasil)	Itens	Características	Tempo de aplicação (minutos)
Childhood autism rating scale (1 e 2 edições, CARS e CARS-2) [Schopler 1980]	Sim [Pereira 2008]	15	Médico ou pesquisador acompanhado de questionário preenchido por pais ou cuidadores	20 a 30
The autism diagnostic observation schedule (1 e 2 edições, ADOS e ADOS-2) [Lord 1999]	Sim [Pacífico 2009]	5	Observação clínica de módulos escolhidos de acordo com idade cronológica da criança e nível de linguagem	40 a 60
The autism diagnostic interview-revised (ADI-R) [Lord 1994]	Sim [Becker 2009]	93	Entrevista de pais ou cuidadores	90 a 180
The diagnostic interview for social and communication disorders (DISCO) [Wing 2002]	Não	362	Entrevista de pais ou cuidadores	120 a 240
The developmental, dimensional, and diagnostic interview (3Di) [Skuse 2004]	Não	266	Entrevista de pais ou cuidadores com auxílio de um computador	120

Ferramentas para o rastreio de TEA em crianças entre seis e 36 meses				
Instrumento	Tradução para o português (Brasil)	Itens	Características	Tempo de aplicação (minutos)
Checklist for autism in toddlers (CHAT) [Baron-Cohen 1992]	Não	14	9 itens: pais ou cuidadores principais; 5 itens: médico	5 a 10
Early screening of autistic traits (ESAT) [Swinkels 2006]	Não	14	Realizado pelo médico após avaliação da criança e entrevista com os pais ou cuidadores	5 a 10
Infant toddler checklist (ITC) [Wetherby 2008]	Não	24	Pais ou cuidadores	5 a 10
Modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) [Robins 2001]	Sim [Castro-Souza 2011]	23	Pais ou cuidadores	5 a 10
Quantitative checklist for autism in toddlers (Q-CHAT) [Allison 2008]	Não	25	Pais ou cuidadores	5 a 10
Screening tool for autism in children aged 2 years (STAT) [Stone 2004]	Não	12	Médico ou pesquisador após interação com a criança	20
Ferramentas para o rastreio de TEA em crianças de dois anos até 16 anos				
Instrumento	Tradução para o português (Brasil)	Itens	Características	Tempo de aplicação (minutos)
Autism spectrum quotient (AQ) (versões para crianças e adolescentes) [Baron-Cohen 2001]	Não	50	Pais ou cuidadores	10 a 15
Autism spectrum screening questionnaire (ASSQ) [Ehlers 1999]	Não	27	Pais, cuidadores ou professores	10
Child autism screening test (CAST) [Scott 2002]	Não	37	Pais ou cuidadores	10 a 15
Social communication questionnaire (SCQ) [Rutter 2003]	Não	40	Pais ou cuidadores	10 a 15
Social responsiveness scales (1 e 2 edições, SRS e SRS-2) [Constantino 2005]	Sim [Barbosa 2015]	65	Pais, cuidadores, professores, parentes ou amigos. Versão adulta para autoavaliação (SRS-2)	15 a 20

Ferramentas para o rastreio de TEA em adultos (> 16 anos)				
Instrumento	Tradução para o português (Brasil)	Itens	Características	Tempo de aplicação (minutos)
Autism spectrum quotient (AQ) (versão para adultos) [Baron-Cohen 2001]	Não	50	Autoavaliação	10 a 15
The Ritvo autism Asperger diagnostic scale-revised (RAADS-R) [Ritvo 2008]	Não	80	Autoavaliação com o auxílio de um médico	60

Fonte: Traduzido livremente e adaptado de Lai et al. (Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. Lancet. 2014;383(9920):896-910. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1).

Principais sintomas

A manifestação dos sintomas do TEA varia dependendo das habilidades cognitivas já desenvolvidas, o nível de linguagem alcançado e a idade do paciente. Esses sintomas incluem, mas não se limitam a:

- Dificuldade de desenvolvimento de habilidades de comunicação social antes dos dois anos de idade [Landa 2006, Landa 2007, Landa 2013];
- Retrocesso ou interrupção gradual ou aguda do desenvolvimento de habilidades sociais, de linguagem ou comunicação adquiridas previamente [Hyman 2020, Tuchman 1991, Turner 2006];
- Dificuldade em desenvolver empatia, falta de interesse em outras pessoas, resistência a mudanças, interesses limitados [Volkmar 2014];
- Familiares, professores ou cuidadores podem identificar um repertório reduzido de comportamentos ou comorbidades associadas, como déficit de atenção, hiperatividade ou ansiedade antes das dificuldades de interações sociais [Hyman 2020].

Comunicação social engloba habilidades verbais e não-verbais desenvolvidas para reconhecer a expressão de emoções e pensamentos de outras pessoas [Volkman 2014, Zwaigenbaum 2018]. O paciente com TEA pode apresentar dificuldades na comunicação não-verbal, como não apresentar expressões faciais, imitar expressões de outras pessoas ou expressões exageradas de emoções; postura corporal, orientação evasiva do corpo ou gestos estranhos;

evitam contato visual ou permanecem com olhar fixo em outro ponto que não seja os olhos de quem fala; e tom de voz sem ou com pouca variação [DSM-V 2013].

A dificuldade de manter contato visual e a fixação em um assunto podem implicar na dificuldade de manter conversas e interações sociais, na escolha de assuntos de acordo com o contexto, e na interpretação do contexto das conversas, como ironias, humor ou sarcasmo [McPartland 2012].

As crianças podem apresentar pouco interesse em outras pessoas, mantendo-se em brincadeiras mais solitárias, distantes, e interagindo pouco com os pais ou cuidadores principais. Forçar a socialização de crianças com dificuldade de mudança de comportamento pode causar mais angústia [Rapin 1997].

Podem ser observados movimentos estereotipados e repetitivos, como movimento em pêndulo em que a criança se move para frente e para trás sem parar, bater a cabeça, correr em círculos ou girar [Rapin 1997].

Além disso, o TEA pode estar associado a outros problemas, como dificuldades de aprendizado, ansiedade, depressão ou outros transtornos do humor, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, problemas para dormir e atrasos no desenvolvimento neurocognitivo [Dawson 1998, Leyfer 2006, Simonoff 2008, Volkman 2014].

Aspectos terapêuticos

Considerando a complexidade do TEA e a variedade de sintomas neurocognitivos, de humor e habilidades sociais, diversos tratamentos têm sido desenvolvidos em diferentes áreas, da medicamentosa à musicoterapia e comportamental. As estratégias terapêuticas devem ser individualizadas, reavaliadas periodicamente quanto à sua efetividade para a criança e sua família e devem ser modificadas conforme as necessidades da criança mudam com o seu desenvolvimento [Maglione 2012].

Sugere-se que estratégias apropriadas de tratamento iniciadas logo na identificação dos sintomas podem minimizar problemas maiores para as crianças e suas famílias. Além do início precoce, a criança deve ser acompanhada por uma equipe de especialistas para monitorar seu

desenvolvimento (pediatra, neurologista, psiquiatra, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, assistente social). Considera-se também que, como o TEA afeta principalmente a forma como a criança se relaciona com o mundo, estratégias em escolas podem complementar o tratamento individual [Carbone 2010, Howlin 1998].

O objetivo principal de qualquer tratamento deve ser proporcionar uma vida de maior independência e funcionalidade possível e qualidade de vida através do manejo e aprimoramento das habilidades sociais, da capacidade de comunicação e adaptação a diferentes contextos e assuntos, da capacidade cognitiva e do controle de comportamentos indesejados (como movimentos estereotipados) [Lai 2013].

O método ABA (*Applied Behavioral Analysis*, Análise Aplicada do Comportamento) é baseado em intervenções comportamentais logo no início do diagnóstico e em alta intensidade, com treinos realizados em casa e na escola. Integra estratégias para o desenvolvimento individual, para a socialização da criança e geração de novas habilidades para lidar com questões do dia a dia. O ambiente todo da criança deve ser avaliado e a participação dos pais é essencial para o controle dos comportamentos indesejados e a estimulação dos comportamentos desejados. Como as estratégias utilizadas pelo método ABA são individualizadas para abordar de forma específica o problema que mais afeta cada criança com TEA, não é possível padronizar um conjunto de estratégias mais efetivo [Fernandes 2013].

Outro modelo de cuidado é o Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (TEACCH) tem como objetivo proporcionar o máximo de independência possível para a pessoa com TEA através da educação [Kwee 2009].

Além de estratégias globais, sintomas específicos como as dificuldades de fala podem ser tratados com modelos como a Comunicação Suplementar Alternativa (CSA) que envolve a linguagem de sinais e o uso de figuras e de símbolos [Chun 2009].

Porém, dependendo dos sintomas apresentados pela criança com TEA, é necessário integrar tratamentos medicamentosos, como ansiolíticos, antidepressivos, estimulantes ou antipsicóticos [Fernandes 2013, Lai 2013].

Uma revisão sobre tratamentos para autismo mapeou e avaliou a certeza da evidência de 17 revisões sistemáticas e não identificou evidências de certeza alta para nenhum dos tratamentos avaliados, incluindo: acupuntura, treino de integração auditiva e outras terapias auditivas, agentes quelantes, intervenção comportamental intensiva, dietas livres de glúten e caseína, câmara hiperbárica, musicoterapia, ômega-3, intervenções implementadas pelos pais, risperidona, secretina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, grupos de habilidades sociais, modelo cognitivo de teoria da mente, antidepressivos tricíclicos, vitamina B6 com magnésio, não mostraram evidências de certeza alta [Lyra 2017].

Descrição da tecnologia

O uso medicinal da cannabis é proposto com base no potencial efeito dos componentes canabinoides da planta cannabis. Existem diferentes tipos de canabinoides, como os fitocanabinoides (derivados das plantas *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*); os endocanabinoides, neurotransmissores produzidos pela ação dos receptores dos canabinoides; e os canabinoides análogos sintéticos, feitos em laboratório, similares em substância e forma de ação aos fitocanabinoides e endocanabinoides [Madras 2015].

Os endocanabinoides aparentemente afetam atividades como concentração, memória, dor, compreensão do tempo, apetite, audição, tato, visão, distúrbios do sono, ansiedade e depressão e tontura. Porém, o consumo de cannabis também apresenta riscos, descobertos através do seu uso recreacional. O uso prolongado da cannabis afetar a capacidade de decisão, o tempo de resposta, planejamento de atividades, bronquite crônica (para aqueles que utilizam a forma de administração fumada), e pode estar associado ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer [Madras 2015].

São possíveis vias de administração dos componentes dos canabinoides o fumo, a vaporização, ingestão oral, injeção intravenosa, administração de supositórios retais, sprays sublinguais, exposição passiva [Van der Pol 2014]. Os efeitos terapêuticos dos compostos dos canabinoides e seus análogos sintéticos têm sido amplamente estudados por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para diferentes tipos de condições clínicas como

demência, epilepsia, fibromialgia, HIV/AIDS, náusea e vômitos relacionados à quimioterapia em adultos e crianças, esquizofrenia e síndrome de Tourette [Gloss 2014, Krishnan 2009, Latorraca 2018, Lutge 2013, McLoughlin 2014, Phillips 2016, Smith 2015, Walitt 2016].

O comitê americano da National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM), em 2018, descreveu as possibilidades de objetivos clínicos para o uso medicinal dos canabinoides: efeitos terapêuticos clínicos, efeitos terapêuticos em saúde mental, abuso de substâncias e problemas relacionados, riscos cardiometabólicos e câncer [Abrams 2018].

Aspectos regulatórios

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC N 327) de dezembro de 2019 da Anvisa sistematiza os processos de fabricação e importação, comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis e seus análogos para fins medicinais de uso humano [Anvisa 2019]. De acordo com a Anvisa, os produtos de cannabis devem ser derivados da Cannabis sativa, predominando o canabidiol (CBD, fitocanabinoide de nome químico 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-Benzenodiol, número CAS 13956-29-1 e fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂) e até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC, fitocanabinoide de nome químico (6AR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol, CAS 1972-08-3 e fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂) [Anvisa 2019].

Tais produtos podem ser prescritos quando as outras opções disponíveis não tiverem mais efeito terapêutico e apenas por vias de administração oral ou nasal. Para pacientes em cuidados paliativos em situação clínica irreversível ou terminal, podem ser autorizados o uso de produtos com mais de 0,2% de THC [Anvisa 2019].

Em janeiro de 2020, a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC N335 definiu critérios para importação dos derivados da cannabis para uso próprio por pessoa física para tratamento de algum problema de saúde. Para isso, o paciente deve se cadastrar de forma eletrônica no Portal de Serviços do Governo Federal com prescrição por profissional habilitado [Anvisa 2020].

O FDA (Food & Drug Administration) liberou a comercialização do canabidiol e de derivados sintéticos dronabidiol, dronabinol e a nabilona podem ser prescritos conforme indicação médica para adultos ou crianças, contudo não foi encontrada nenhuma orientação específica para pessoas com TEA [FDA 2020].

A EMA (European Medicines Agency) liberou o canabidiol para comercialização para as seguintes condições clínicas: esclerose tuberosa [EMA 2021]; síndromes de Lennox-Gastaut [EMA 2017] e Dravet [EMA 2014]. Assim como no FDA, nenhuma orientação da EMA específica para pessoas com TEA foi encontrada [EMA 2021b].

A ficha técnica da tecnologia está apresentada no **Quadro 2**.

Quadro 2. Ficha técnica dos canabinoides e seus análogos sintéticos

Tipo	Produto de cannabis
Princípio ativo	Canabidiol
Indicação aprovada pela Anvisa	A autorização para comercialização concedida pela Anvisa não apresenta indicação específica
Indicação proposta	Tratamento de crianças, adolescentes ou adultos com Transtorno do Espectro Autista (TEA)
Contraindicações	Pode causar dependência física ou psíquica e deve ser administrado com cautela em pacientes
Eventos adversos	Sonolência, sedação, insônia, aumento ou redução do apetite, distúrbios gastrointestinais, distúrbios respiratórios, irritabilidade, agitação, agressividade, fadiga, reações de hipersensibilidade na pele.

Fonte: Adaptado de Conitec. Relatório de Recomendação. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos, Nº 621. Abril 2021.

Informações econômicas

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Anvisa (CMED) em junho de 2021 publicou lista de preço de medicamentos com os preços máximos do canabidiol tanto para o consumidor quanto para compra pública (**Quadro 3**).

Quadro 3. Lista de preço do canabidiol em lista da Câmara de Regulação do Mercado de

Medicamentos da Anvisa (CMED) – junho de 2021.

Princípio ativo	Apresentação	Preço de fabricação (PF) ICMS 12%	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) ICMS 12%	Preço máximo ao consumidor (PMC) ICMS 12%
Canabidiol; Tetraidrocanabinol Mevatyl (Beaufour Ipsen)	27 mg/ml + 25 mg/ml solução spray ct 3 fr vd amb X 10 ml	R\$ 2.364,09	R\$ 1.855,10	R\$ 3.157,91

Disponibilidade no SUS

Atualmente, os derivados da cannabis e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Atualmente, os derivados da cannabis e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis na Saúde Suplementar.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

A Conitec recomendou a incorporação da risperidona para tratamento do comportamento agressivo [Conitec 2016] relacionado ao TEA e aos sintomas globais [Conitec 2014]. A risperidona é um antipsicótico de segunda geração antagonista dos receptores de serotonina e dopamina, com indicação em bula para tratamento de sintomas como irritabilidade, autoagressão ou hetero-agressão, mudanças de humor e crises de angústia para crianças e adolescentes com TEA [Conitec 2014, Conitec 2016]. Está disponível no SUS através da forma de administração de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes com diagnóstico de TEA, em qualquer idade, em qualquer nível do espectro, tendo ou não recebido alguma forma de tratamento.

(b) Tipo de intervenção

Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos em qualquer formato de administração, em qualquer dose ou frequência.

(c) Tipos de estudos

Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recente e de boa qualidade que contemplassem o PICO do PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão com maior qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews – 2* (AMSTAR-2) [Shea 2017]. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle). Revisões narrativas e estudos secundários com comparações indiretas não seriam considerados devido ao alto grau de incerteza em torno de seus resultados. Neste PTC, foi incluído ensaio clínico randomizado pois não foram identificadas revisões sistemáticas atualizadas e de boa qualidade.

(d) Desfechos

Desfechos primários: Melhora clínica (ferramentas validadas e específicas para acompanhamento clínico TEA), qualidade de vida, eventos adversos graves

Desfechos secundários: Melhora clínica avaliada por qualquer sintoma ou sinal (alteração de sono, ansiedade, hiperatividade, crises de automutilação etc.), eventos adversos gerais.

Busca por estudos

Bases de dados

- Busca eletrônica:
 - A busca eletrônica foi realizada em 14/05/2021 nas seguintes bases de dados: Clinicaltrials.gov, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Embase, PsycINFO, Allied and Complementary Medicine Database (AMED) e Epistemonikos.
 - Bases de dados registros de protocolo estudos e de estudos em andamento: Clinical trials.gov, WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform).
 - Bases de literatura cinzenta: OpenGrey.
- Busca manual: Também foram realizadas buscas manuais em lista de referências relevantes e dos estudos incluídos.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca usadas para cada base de dados eletrônica, tal qual elas foram rodadas, são apresentadas no **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação.

Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI® [Ouzzani 2016]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada utilizando instrumento validado, conforme o desenho dos estudos, sendo planejado o uso do AMSTAR-2 para revisões sistemáticas [Shea 2017] a Tabela de Risco de Viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados [Higgins 2011] o ROBINS- I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions) [Sterne 2016] para ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado e estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte).

Apresentação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos primários e das populações incluídas em cada estudo, tais como desenho do estudo, participantes (n), intervenções comparadas (número de participantes que recebeu cada uma). Para cada estudo foram descritos os resultados para os desfechos avaliados, incluídos nesse PTC (melhora clínica (alteração de sono, ansiedade, hiperatividade, crises de automutilação etc.), qualidade de vida, eventos adversos graves).

Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos seriam relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

Existindo uma ou mais revisões sistemáticas recente e de boa qualidade que contemplassem o PICO do PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão mais recente de maior qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2* (AMSTAR-2) [Shea 2017]. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO, seriam considerados os resultados dos estudos clínicos.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final do PTC foi utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [Guyyat 2008] em todos os desfechos incluídos. A tabela de sumário de resultados foi realizada pelo *software* GDT-pro (<https://gdt.grade.pro.org/>).

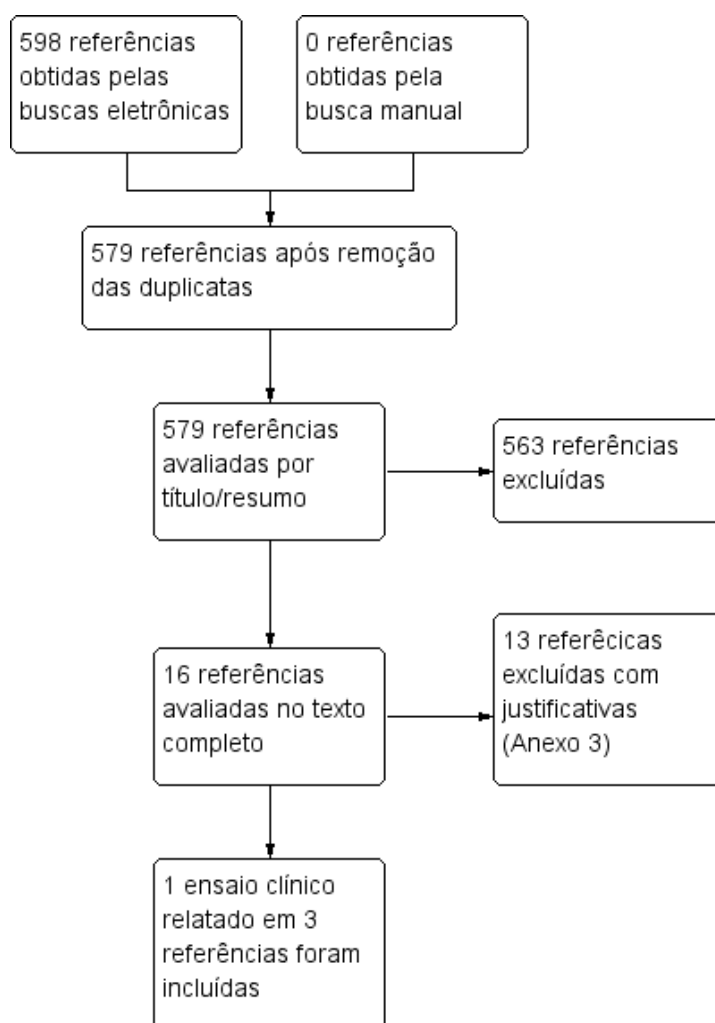
RESULTADOS

Resultados da busca

Foram identificados 598 registros inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 19) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas 16 registros foram considerados potencialmente elegíveis. Após a leitura dos textos completos, foi incluído 1 (um) ECR [Aran 2021] com três referências (protocolo [NCT02956226], resumo de congresso [Castellanos 2019] e publicação em periódico [Aran 2021]), como pode ser observado no fluxograma de seleção dos estudos (**Figura 1**). A lista de estudos em andamento e a lista de excluídos e razões para exclusão são apresentadas nos **Anexos 2 e 3** (respectivamente).

O fluxograma do processo de seleção está apresentado em detalhes na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção



Caracterização e resultados dos estudos incluídos

As caracterizações do estudo incluído e dos estudos em andamento estão apresentadas na **Tabela 1**, respectivamente. A avaliação dos desfechos de efetividade está apresentada na **Tabela 2** e um sumário dos desfechos de segurança está apresentado na **Tabela 3**.

O estudo incluído avaliou 150 crianças com idade média de 11,8 anos. Os sintomas foram considerados 'graves' pelo escore ADOS-2 em 78,7% dos participantes. 50 participantes foram randomizados para cada um dos 3 grupos na primeira fase do cross-over, mas 132 terminaram o estudo.

Tabela 1. Características clínicas e metodológicas do estudo incluído

Estudo (autor ano)	Aran 2021
Desenho do estudo	• Ensaio clínico randomizado (cross-over) • Três braços (1:1:1)
Período e localização	• Período de recrutamento: janeiro de 2017 a abril de 2018. • País de recrutamento: Israel.
Participantes	• 150 participantes com idade entre 5 e 21 anos e sem restrição de gênero; • Diagnóstico de TEA de acordo com o DSM-V [DSM-V 2013]; • Problemas comportamentais moderados ou graves avaliados pela Clinical Global Impression Scale—Severity (CGI-S): pontuação igual ou maior do que 4;
Intervenção	• Braço 1: extrato de cannabis contendo CBD e THC em proporção 20:1 (n = 50). • Braço 2: CBD e THC puros na mesma proporção e concentração (n = 50). • 12 semanas -> 4 semanas washout -> 12 semanas. • Cannabis submetida à extração com CO2 imediatamente dissolvido em óleo de oliva (BOL-DP-O-01-W) ou que tenha passado por purificação de 99% do CBD e depois dissolvida em óleo de oliva (BOL-DP-O-01). A concentração final de CBD e THC das duas soluções deveria ser 167mg/ml CBD e 8,35 mg/ml THC. Um sabor foi adicionado à solução. • Para cada período de tratamento foi iniciada uma dose de 1 mg/kg/d de CBD (e 0,05 mg/kg/d THC). Dia sim, dia não, a dose foi aumentada em 1 mg/kg/d de CBD (e 0,05 mg/kg/d THC) até 10 mg/kg por dia de CBD (0,5 mg/kg/d THC) para crianças entre 20 e 40 quilos ou 7,5 mg/kg/d CBD (0,374 mg/kg/d THC) para maiores de 40 quilos até um máximo de 420 mg de CBD e 21 mg de THC por dia divididos em 3 doses diárias. • Via de administração oral.
Comparador	• Braço 3: placebo via oral: óleo de oliva com sabor que imitava a textura e o sabor da solução com canabinoide (n = 50).
Desfechos primários planejados	• Diferença entre o início do estudo e 3 meses de intervenção (<i>change from baseline</i>) no escore Home Situations Questionnaire-Autism Spectrum Disorder (HSQ-ASD, ferramenta de 24 itens respondida pelos pais sobre o comportamento da criança). • Clinical Global Impression-Improvement scores (CGI-I, escala de 7 pontos para avaliar a melhora global) após 3 meses de intervenção.
Financiamento	<i>“The study was funded by BOL Pharma, Revadim, Israel and the National Institute for Psychobiology in Israel (#203-17-18). The funding bodies were not involved in any way in the study design, collection, analysis and interpretation of data or in the writing of the manuscript.”</i>

Número de registro do protocolo (plataforma)	NCT02956226 (<i>clinicaltrials.gov</i>)
--	---

Tabela 2. Resultados de efetividade clínica do estudo incluído

	Estudo incluído
Desfecho de efetividade	Aran 2021 (NCT02956226)
HSQ-ASD	Mudança da linha de base após 12 semanas (mediana, amplitude): • Extrato de cannabis: -1,1 (-3,8 a 1,6) • CDB + THC: -0,7 (-4,4 a 3,8) • Placebo: -0,5 (-3,7 a 2,5) Testes de hipótese <i>head-to-head</i> (Mood's Median Test): • Extrato de cannabis vs placebo: p = 0,575 • CBD + THC vs placebo: p = 0,915 • Extrato de cannabis vs CDB + THC: p = 0,508
SRS-2	Mudança da linha de base após 12 semanas (mediana, amplitude): • Extrato de cannabis: -14,9 (-45 a 15) • CDB + THC: -8,2 (-69 a 45) • Placebo: -3,6 (-63 a 35) Testes de hipótese <i>head-to-head</i> (Mood's Median Test): • Extrato de cannabis vs placebo: p = 0,009 • CBD + THC vs placebo: p = 0,801 • Extrato de cannabis vs CDB + THC: p = 0,202
APSI	Mudança da linha de base após 12 semanas (mediana, amplitude): • Extrato de cannabis: -5,4 (-39 a 13) • CDB + THC: -4,9 (-19 a 22) • Placebo: -1,5 (-26 a 20) Testes de hipótese <i>head-to-head</i> (Mood's Median Test): • Extrato de cannabis vs placebo: p = 0,502 • CBD + THC vs placebo: p = 0,513 • Extrato de cannabis vs CDB + THC: p = 0,991

HSQ Home Situations Questionnaire–ASD; SRS-2 Social Responsiveness Scale-2nd edition; APSI Autism Parenting Stress Index.

Tabela 3. Resultados de segurança clínica do estudo incluído

	Estudo incluído		
Evento adverso*	*Aran 2021 (NCT02956226)		
Braço	Extrato de cannabis (n = 95)	CDB + THC (n=93)	Placebo (n=94)
Evento adverso grave relacionados ao tratamento* (número de participantes)	0	0	0
Qualquer evento adverso grave (número de participantes)	2 (1 episódio de epilepsia e 1 tentativa de suicídio)	3 (2 episódios de epilepsia e 1 fratura óssea)	1 (morte relacionada a ruptura de aneurisma cerebral)
Evento adverso comum (número de participantes)	89	79	78
Sonolência (%)	27	24	7,5
Redução do apetite (%)	24	22	15
Perda de peso (%)	12	13	4
Fadiga (%)	25	34	19
Euforia (%)	20	19	13
Ansiedade (%)	20	27	14

*Como definidos pelo autor do estudo.

Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído

O sumário do risco de viés do estudo incluído está apresentado na **Figura 2**. O estudo foi julgado como baixo risco de viés para os domínios 'geração da sequência de randomização', 'sigilo de alocação', 'mascaramento dos participantes e equipe' e 'mascaramento dos avaliadores dos desfechos' com base nas informações apresentadas no material suplementar da publicação Aran 2021. Os domínios considerados como alto risco foram o “dados

incompletos dos desfechos” e “relato seletivo”. A justificava para cada julgamento está apresentada no **Anexo 4**.

Figura 2. Sumário da avaliação do risco de viés

	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (desfechos subjetivos)	Dados incompletos dos desfechos (todos os desfechos)	Relato seletivo dos desfechos	Outras fontes de viés
Aran 2021	+	+	+	+	-	-	+

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

A avaliação da certeza da evidência foi avaliada pela ferramenta GRADE. Em todos os desfechos considerados, foi reduzida a certeza da evidência em dois pontos, devido a imprecisão (um ponto) e risco de viés (um ponto). A tabela com o sumário de resultados (summary of findings table) está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Sumário de resultados e avaliação da certeza da evidência

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certeza da Evidência (GRADE)	Impacto
Melhora clínica avaliado com: Home Situations Questionnaire – Modified for autism spectrum disorder (HSQ-ASD) seguimento: 12 semanas	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a, b}	Mudança da linha de base após 12 semanas (mediana, amplitude): • Extrato de cannabis: -1,1 (-3,8 a 1,6) • CDB + THC: -0,7 (-4,4 a 3,8) • Placebo: -0,5 (-3,7 a 2,5) Testes de hipótese head-to-head (Mood's Median Test): • Extrato de cannabis vs placebo: p = 0,575 • CBD + THC vs placebo: p = 0,915 • Extrato de cannabis vs CDB + THC: p = 0,508 • Interpretação: nós não sabemos se as intervenções têm efeito em melhorar clinicamente os pacientes pela escala HSQ-ASD.
Melhora clínica avaliado com: Social Responsiveness Scale-2nd edition (SRS-2) seguimento: 12 semanas	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a, b}	Mudança da linha de base após 12 semanas (mediana, amplitude): • Extrato de cannabis: -14,9 (-45 a 15) • CDB + THC: -8,2 (-69 a 45) • Placebo: -3,6 (-63 a 35) Testes de hipótese head-to-head (Mood's Median Test): • Extrato de cannabis vs placebo: p = 0,009 • CBD + THC vs placebo: p = 0,801 • Extrato de cannabis vs CDB + THC: p = 0,202 • Interpretação: nós não sabemos se as intervenções têm efeito em melhorar clinicamente os pacientes pela escala SRS-2.

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certeza da Evidência (GRADE)	Impacto
Melhora clínica avaliado com: Autism Parenting Stress Index (APSI) seguimento: 12 semanas	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a, b}	Mudança da linha de base após 12 semanas (mediana, amplitude): • Extrato de cannabis: -5,4 (-39 a 13) • CDB + THC: -4,9 (-19 a 22) • Placebo: -1,5 (-26 a 20) Testes de hipótese head-to-head (Mood's Median Test): • Extrato de cannabis vs placebo: p = 0,502 • CBD + THC vs placebo: p = 0,513 • Extrato de cannabis vs CDB + THC: p = 0,991 • Interpretação: nós não sabemos se as intervenções têm efeito em melhorar clinicamente os pacientes pela escala APSI.
Eventos adversos graves avaliado com: Proporção de pacientes com eventos adversos graves seguimento: 12 semanas	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a, b}	Extrato de cannabis: 2 (1 episódio de epilepsia e 1 tentativa de suicídio) CDB + THC: 3 (2 episódios de epilepsia e 1 fratura óssea) Placebo: 1 (morte relacionada a ruptura de aneurisma cerebral) • Interpretação: nós não sabemos se as intervenções aumentam a incidência de eventos adversos graves.
Qualidade de vida - não relatado	-	-	
Qualquer evento adverso grave avaliado com: Proporção de pacientes com qualquer evento adverso	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a, b}	Extrato de cannabis: 89 CDB + THC: 79 Placebo: 78 • Interpretação: nós não sabemos se as intervenções aumentam a incidência de qualquer evento adverso.

a. Reduzido 1 nível devido a alto risco de viés de atrito e relato.

b. Reduzido 2 níveis devido a imprecisão (estudo único com 50 pacientes por cada braço, intervalos de confiança não relatados)

RECOMENDAÇÕES

Recomendações sobre a eficácia

Baseado em apenas um ensaio clínico randomizado, este PTC, de modo geral, não identificou benefícios robustos do CDB + THC e do extrato de cannabis na melhora clínica de pacientes com TEA por três ferramentas diferentes (HSQ-ASD, SRS-2 e APSI).

A certeza do corpo da evidência é muito limitada, reduzida devido a imprecisão e risco de viés do único estudo incluído, e nenhuma conclusão sólida sobre a eficácia pode ser feita.

Recomendações sobre a segurança

A avaliação da segurança também foi limitada pela imprecisão e risco de viés do único estudo incluído. Apesar de nenhum evento adverso grave ter sido associado diretamente ao uso das intervenções, o pequeno tamanho amostral reduz significativamente o poder da análise. Da mesma forma para a recomendação de eficácia, a certeza do corpo da evidência é muito limitada devido a imprecisão e risco de viés do único estudo incluído e nenhuma conclusão sólida sobre a segurança pode ser feita.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Os derivados da cannabis e seus análogos sintéticos não foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) para a indicação de crianças e adultos com TEA. Em novembro de 2020 e maio de 2021 a CONITEC publicou dois relatórios sobre canabinoides ou seus análogos sintéticos para a espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e epilepsia refratária, respectivamente, porém, para nenhuma dessas condições a cannabis foi incorporada ao SUS [Conitec 2020; Conitec 2021]. Não foram encontradas avaliações de derivados da cannabis e seus análogos sintéticos especificamente para TEA na agência de avaliação de tecnologias Canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e no NICE (National Institute for Healthcare and Excellence) do Reino Unido.

CONCLUSÕES

Conclusões finais de eficácia e segurança

A evidência disponível sobre a eficácia e segurança sobre os derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para adultos e crianças com transtorno do espectro autista é insuficiente para qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é incerta, sendo que futuros estudos podem mudar drasticamente qualquer conclusão.

REFERÊNCIAS

Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. Eur J Intern Med. 2018;49:7-11. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.003. PMID: 29325791.

Allison C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Charman T, Richler J, Pasco G, Brayne C. The Q-CHAT (Quantitative CHecklist for Autism in Toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18-24 months of age: preliminary report. J Autism Dev Disord. 2008;38(8):1414-25. doi: 10.1007/s10803-007-0509-7. PMID: 18240013.

Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). 5 edição. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 327. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20procedimentos%20para,medicinais%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 335 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>

Agarwal R, Burke SL, Maddux M. Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):328. doi: 10.1186/s12888-019-2259-4. PMID: 31664964; PMCID: PMC6819459.

Aran A, Eylon M, Harel M, Polianski L, Nemirovski A, Tepper S, Schnapp A, Cassuto H, Wattad N, Tam J. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2019;10:2. doi: 10.1186/s13229-019-0256-6. PMID: 30728928; PMCID: PMC6354384.

Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020 Jan 30;11(1):e0003. doi: 10.5041/RMMJ.10386. PMID: 32017680; PMCID: PMC7000154.

Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, Shmueli D, Golan D, Castellanos FX. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. 2021;12(1):6. doi: 10.1186/s13229-021-00420-2. PMID: 33536055; PMCID: PMC7860205.

Barbosa IG, Rodrigues DH, Rocha NP, Simões-e-Silva AC, Teixeira AL, Kummer A. Propriedades psicométricas da Escala de Responsividade Social-2 para Transtornos do Espectro Autista. *J Bras Psiquiatr* [online]. 2015;64(3):230-237. ISSN 1982-0208. doi: 10.1590/0047-20850000000083.

Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry*. 1992;161:839-43. doi: 10.1192/bjp.161.6.839. PMID: 1483172.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(1):5-17. doi: 10.1023/a:1005653411471. Erratum in: *J Autism Dev Disord* 2001;31(6):603. PMID: 11439754.

Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13. doi: 10.1017/S003329171400172X. PMID: 25108395.

Becker MM. Tradução e validação da entrevista Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) para diagnóstico de autismo no Brasil / Michele Michelin Becker; Orientador: Mario Bernardes Wagner; Co-orientador: Rudimar dos Santos Riesgo. Dissertação Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. Porto Alegre. 2009.

Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *Natl Health Stat Report*. 2013;(65):1-11. PMID: 24988818.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde. 2015. 156 p:il.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2

Carbone PS, Farley M, Davis T. Primary care for children with autism. *Am Fam Physician*. 2010;81(4):453-60. PMID: 20148499.

Castellanos F. 50.1 A Placebo-Controlled Double-Blind Trial of Cannabinoids in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *ACNP 58th Annual Meeting. Neuropsychopharmacol*. 2019;44:1 – 77.

Castro-Souza RM. Adaptação Brasileira do MCHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) (Dissertação de mestrado). Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. 2011.

Chun RYS. Comunicação suplementar e/ou alternativa: abrangência e peculiaridades dos termos e conceitos em uso no Brasil. *Pró-Fono*. 2009;21(1):69-74.

Conitec. Relatório de Recomendação. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos, Nº 621. Abril 2021.

Conitec. Relatório de Recomendação. Tetraidrocanabinol 27 mg/ml + canabidiol 25 mg/ml para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, Nº 577. Novembro 2020.

Constantino J, Gruber J. Social Responsiveness Scale (SRS) Manual. Los Angeles: Western Psychological Services. 2005. Disponível em: <https://www.wpspublish.com/srs-2-social-responsiveness-scale-second-edition>

Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J, Rinaldi J. Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child Dev*. 1998;69(5):1276-85. PMID: 9839415; PMCID: PMC4084601.

DeStefano F, Bodenstab HM, Offit PA. Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69(4):726-731. doi: 10.1093/cid/ciz135. PMID: 30753348.

Efron D, Freeman J. Medical cannabis for paediatric developmental-behavioural and psychiatric disorders. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(7):715-717. doi: 10.1111/jpc.13902. PMID: 29614206.

Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(2):129-41. doi: 10.1023/a:1023040610384. PMID: 10382133.

Fernandes FD, Amato CA. Applied behavior analysis and autism spectrum disorders: literature review. *Codas*. 2013;25(3):289-96. doi: 10.1590/s2317-17822013000300016. PMID: 24408342.

Fletcher S, Pawliuk C, Ip A, Oberlander T, Siden H. Symptoms, adverse events, and outcomes in the use of medicinal cannabis in children and

adolescents with autism spectrum disorder: a scoping review protocol. *JBIEvid Synth.* 2021;19(5):1251-1258. doi: 10.11124/JBIES-20-00001. PMID: 33165173.

Fusar-Poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, Díaz-Caneja CM, Aguglia E. Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. *Brain Sci.* 2020;10(9):572. doi: 10.3390/brainsci10090572. PMID: 32825313; PMCID: PMC7563787.

Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.

Geretsegger M, Elefant C, Mössler KA, Gold C. Music therapy for people with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD004381. doi: 10.1002/14651858.CD004381.pub3.

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(3):CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub3. PMID: 24595491; PMCID: PMC7120304.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.

Hadland SE, Knight JR, Harris SK. Medical marijuana: review of the science and implications for developmental-behavioral pediatric practice. *J Dev Behav Pediatr.* 2015;36(2):115-123. doi: 10.1097/DBP.0000000000000129.

Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1095-102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76. PMID: 21727249; PMCID: PMC4440679.

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Atualizado em março de 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

Howlin P. Practitioner review: psychological and educational treatments for autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39(3):307-22. PMID: 9670087.

Hyman SL, Levy SE, Myers SM: COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447. PMID: 31843864.

Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Stratton K, Gable A, McCormick MC, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: 25057578.

Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. PMID: 20669467.

Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD005040. doi: 10.1002/14651858.CD005040.pub2.

Jugl S, Okpeku A, Costales B, Morris EJ, Alipour-Haris G, Hincapie-Castillo JM, Stetten NE, Sajdeya R, Keshwani S, Joseph V, Zhang Y, Shen Y, Adkins L, Winterstein AG, Goodin A. A Mapping Literature Review of Medical Cannabis Clinical Outcomes and Quality of Evidence in Approved Conditions in the USA from 2016 to 2019. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2021;4:21-42. doi: 10.1159/000515069.

Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020;2(1):2. doi: 10.1186/s42238-019-0012-y. PMID: 33526132; PMCID: PMC7819291.

Kogan MD, Vladutiu CJ, Schieve LA, Ghandour RM, Blumberg SJ, Zablotsky B, Perrin JM, Shattuck P, Kuhlthau KA, Harwood RL, Lu MC. The Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder Among US Children. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20174161. doi: 10.1542/peds.2017-4161. PMID: 30478241; PMCID: PMC6317762.

Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(2):CD007204. doi: 10.1002/14651858.CD007204.pub2. PMID: 19370677; PMCID: PMC7197039.

Kwee CS, Sampaio TMMA, Ciríaco CT. Autismo: uma avaliação transdisciplinar baseada no programa TEACCH. *Revista CEFAC [online]*. 2009;11(2):217-226. doi: 10.1590/S1516-18462009000600012.

Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1. PMID: 24074734.

Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(6):629-38. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01531.x. PMID: 16712640.

Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):853-64. doi: 10.1001/archpsyc.64.7.853. PMID: 17606819.

Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child Dev*. 2013;84(2):429-42. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x. PMID: 23110514; PMCID: PMC4105265.

Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Kuhlthau KA, Prosser LA. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2014;133(3):e520-29. doi: 10.1542/peds.2013-0763.

Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart JE. Comorbid psychiatric disorders in children with

autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(7):849-61. doi: 10.1007/s10803-006-0123-0. PMID: 16845581.

Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(6):466-474. doi: 10.1016/j.jaac.2017.03.013. PMID: 28545751.

Lopez-Rangel E, Lewis ME. Loud and clear evidence for gene silencing by epigenetic mechanisms in autism spectrum and related neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 2006;69(1):21-2. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00543a.x. PMID: 16451129.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24(5):659-85. doi: 10.1007/BF02172145. PMID: 7814313.

Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule-WPS (ADOS-WPS). Western Psychological Services, Los Angeles. 1999. Disponível em: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4419-1698-3_896

Losapio MF, Pondé MP. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* [online]. 2008;30(3): 221-229. doi: 10.1590/S0101-81082008000400011.

Loss CM, Teodoro L, Rodrigues GD, Moreira LR, Peres FF, Zuairi AW, Crippa JA, Hallak JEC, Abílio VC. Is Cannabidiol During Neurodevelopment a Promising Therapy for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders? *Front Pharmacol*. 2021;11:635763. doi: 10.3389/fphar.2020.635763. PMID: 33613289; PMCID: PMC7890086.

Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD005175. doi: 10.1002/14651858.CD005175.pub3. PMID: 23633327.

Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS, Pachito DV, Latorraca COC, Martimbianco ALC, Riera R. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? Sao Paulo Med J. 2017;135(2):192-201. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0058200317. PMID: 28538871.

Madras MK. Update of cannabis and its medical use. World Health Organization. 37th ECDD. 2015.

Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C; Technical Expert Panel; HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. Pediatrics. 2012;130 Suppl 2:S169-78. doi: 10.1542/peds.2012-0900O. PMID: 23118248.

McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, Kyprianou K. Cannabis and schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD004837. doi: 10.1002/14651858.CD004837.pub3. PMID: 25314586.

McPartland J, Volkmar FR. Autism and related disorders. Handb Clin Neurol. 2012;106:407-18. doi: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00023-1. PMID: 22608634; PMCID: PMC3848246.

Mostafavi M, Gaitanis J. Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. Semin Pediatr Neurol. 2020;35:100833. doi: 10.1016/j.spen.2020.100833. PMID: 32892960.

NCT02956226. Cannabinoids for Behavioral Problems in Children With ASD (CBA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956226>

NCT03537950. Shifting Brain Excitation-Inhibition Balance in Autism Spectrum Disorder. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537950>

NCT04517799. Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04517799>

NCT04520685. CAnnabidiol Study in Children With Autism Spectrum DisordEr (CASCADE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04520685>

NCT04745026. Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04745026>

NCT03202303. Cannabidiol (CBDV) vs. Placebo in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03202303>

Nye C, Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4: CD003497. doi: 10.1002/14651858.CD003497.pub2.

Organização Panamericana de Saúde (OPAS). Transtorno do espectro autista. 2021. Acessado em 15 de junho de 2021. Disponível em <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, Bryson S, Carver LJ, Constantino JN, Dobkins K, Hutman T, Iverson JM, Landa R, Rogers SJ, Sigman M, Stone WL. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics.* 2011;128(3):e488-95. doi: 10.1542/peds.2010-2825. PMID: 21844053; PMCID: PMC3164092.

Pacífico MC, de Paula CS, Namur VS, Lowenthal R, Bosa CA, Teixeira MCTV. Preliminary evidence of the validity process of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS): translation, cross-cultural adaptation and semantic equivalence of the Brazilian Portuguese version. *Trends Psychiatry Psychother [online].* 2019;41(3):218-226. doi: 10.1590/2237-6089-2018-0063.

Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ.* 1999;318:1136.

Pereira A, Riesgo RS, Wagner MB. Autismo infantil: tradução e validação da Childhood Autism Rating Scale para uso no Brasil. *J Pediatr.* 2008;84 (6). doi: 10.1590/S0021-75572008000700004.

Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, Pizer B. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced

nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD007786. doi: 10.1002/14651858.CD007786.pub3. PMID: 26836199; PMCID: PMC7073407.

Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;89:90-96. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.030. PMID: 30171992.

Rapin I. Autism. *New England Medical Journal.* 1997; 337:97-104.

RBR-5wr2cqq. Evaluation of the efficacy and safety of medicinal cannabis in children with autism. <https://ensaiosclinicos.gov.br/trial/10743>

Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5: CD009260. doi: 10.1002/14651858.CD009260.pub3.

Ritvo RA, Ritvo ER, Guthrie D, Yuwiler A, Ritvo MJ, Weisbender L. A scale to assist the diagnosis of autism and Asperger's disorder in adults (RAADS): a pilot study. *J Autism Dev Disord.* 2008;38(2):213-23. doi: 10.1007/s10803-007-0380-6. PMID: 17610152. Disponível em: https://aspietests.org/raads/index.php?locale=pt_BR

Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(2):131-44. doi: 10.1023/a:1010738829569. PMID: 11450812.

Rutter M, Bailey A, Lord C. *The Social Communication Questionnaire: Manual.* Western Psychological Services, Los Angeles. 2003. Disponível em: <https://www.wpspublish.com/scq-social-communication-questionnaire>

Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980;10(1):91-103. doi: 10.1007/BF02408436. PMID: 6927682.

Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream

primary-school-age children. Autism. 2002;6(1):9-31. doi: 10.1177/1362361302006001003. Erratum in: Autism. 2002;6(4):following table of contents. PMID: 11918111.

Secretaria de saúde. Governo do estado - Paraná. Autismo. Acessado em 15 de junho de 2021. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Autismo>.

Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. Pediatrics. 2006;117(4):1028-37. doi: 10.1542/peds.2005-1516. PMID: 16585296.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017; j4008.

Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008;47(8):921-9. doi: 10.1097/CHI.0b013e318179964f. PMID: 18645422.

Sinha Y, Silove N, Hayen A, Williams K. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2011;12: CD003681. doi: 10.1002/14651858.CD003681.pub3.

Skuse D, Warrington R, Bishop D, Chowdhury U, Lau J, Mandy W, Place M. The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43(5):548-58. doi: 10.1097/00004583-200405000-00008. PMID: 15100561.

Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;12;2015(11):CD009464. doi: 10.1002/14651858.CD009464.pub2. PMID: 26561338; PMCID: PMC6931414.

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: 4–10.

Stone WL, Coonrod EE, Turner LM, Pozdol SL. Psychometric properties of the STAT for early autism screening. *J Autism Dev Disord.* 2004;34(6):691-701. doi: 10.1007/s10803-004-5289-8. PMID: 15679188.

Swinkels SH, Dietz C, van Daalen E, Kerkhof IH, van Engeland H, Buitelaar JK. Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). *J Autism Dev Disord.* 2006;36(6), 723-732.

Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics.* 1991;88(6):1211-8. PMID: 1956739.

Turner LM, Stone WL, Pozdol SL, Coonrod EE. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism.* 2006;10(3):243-65. doi: 10.1177/1362361306063296. PMID: 16682397.

Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, Murch SB, Walker-Smith J, Thomson M, Wakefield AJ, O'Leary JJ. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol.* 2002;55(2):84-90. doi: 10.1136/mp.55.2.84. PMID: 11950955; PMCID: PMC1187154.

Urquhart J, Goetz H. P.082 Cannabinoids in the treatment of behavioural symptoms of autism: A rapid review to guide practice. *Can J Neurol Sci.* 2019;46(S1):S35-S35. doi: 10.1017/cjn.2019.178.

van der Pol P, Liebrechts N, Brunt T, van Amsterdam J, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M. Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study. *Addiction.* 2014;109(7):1101-9. doi: 10.1111/add.12508. PMID: 24628797.

Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child*

Adolesc Psychiatry. 2014;53(2):237-57. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013. Erratum in: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014;53(8):931. PMID: 24472258.

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet. 1998;351(9103):637-41. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11096-0. Retraction in: Lancet. 2010;375(9713):445. Erratum in: Lancet. 2004;363(9411):750. PMID: 9500320.

Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7(7):CD011694. doi: 10.1002/14651858.CD011694.pub2. PMID: 27428009; PMCID: PMC6457965.

Wetherby AM, Brosnan-Maddox S, Peace V, Newton L. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. Autism. 2008;12(5):487-511. doi: 10.1177/1362361308094501. PMID: 18805944; PMCID: PMC2663025.

Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2013;8: CD004677. doi: 10.1002/14651858.CD004677.pub3.

Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. Arch Dis Child. 2006;91(1):8-15. doi: 10.1136/ad.2004.062083. PMID: 15863467; PMCID: PMC2083083.

Williams K, Wray JA, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2012;4: CD003495. doi: 10.1002/14651858.CD003495.pub3.

Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. J Child Psychol Psychiatry. 2002;43(3):307-25. doi: 10.1111/1469-7610.00023. PMID: 11944874.

World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Geneva: WHO. 2019. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. BMJ. 2018;361:k1674. doi: 10.1136/bmj.k1674. PMID: 29784657.

ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de buscas para todas as bases de dados eletrônicas consideradas

Clinicaltrials.gov	Condition: (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR Autistic Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja
Cochrane Library via Wiley	#1 MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Asperger Syndrome] explode all trees #4 (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Cannabinol] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees #11 MeSH descriptor: [Cannabaceae] explode all trees

	#12 Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR Cannabaceae OR Epidiolex OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Cannabinol OR Dronabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Cannabis OR Marijuana OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR Marihuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hempes OR Hashish OR Hashishes OR Bhang OR Bhanges OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae #13 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #5 AND #13
Embase via Elsevier	#1 'autism'/exp OR autism OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'kanner syndrome' OR 'pdd (pervasive developmental disorder)' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism' #2 'asperger syndrome'/exp OR 'asperger syndrome' OR 'asperger disorder' OR 'aspergers disorder' OR 'aspergers syndrome' OR 'high functioning autism' #3 'autism spectrum disorders' OR 'autism spectrum disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'autistic spectrum disorders' OR 'disorder, autistic spectrum' #4 #1 OR #2 OR #3 #5 'cannabinoid'/exp OR cannabinoid OR cannabinoids #6 'cannabidiol'/exp OR cannabidiol OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR cardiolx OR epidiolex OR epidyolex OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003p' OR nabidiolex OR 'trans cannabidiol' #7 'cannabinol'/exp OR cannabinol OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl (6h) dibenzopyran 1 ol' #8 'dronabinol'/exp OR dronabinol OR '1 trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1, 2 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 cis tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 thc' OR 'delta1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 tetrahydro cannabinol' OR 'delta9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'ea 1477' OR 'ea1477' OR 'l delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 9 tetrahydrocannabinol' OR marinol OR 'qcd 84924' OR syndros OR 'tetrahydrocannabinol 1 ene' OR 'tetrahydrocannabinol delta1' OR 'tetrahydrocannabinol delta9' OR tetranabinex OR 'trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'u1 tetrahydrocannabinol' OR 'u9 tetrahydrocannabinol' #9 'cannabis'/exp OR cannabis OR bhang OR 'cannabis alkaloid' OR 'cannabis constituent' OR 'cannabis extract' OR 'cannabis herba' OR 'cannabis leaf' OR 'cannabis sativa extract' OR 'cannabis sativa leaf' OR 'cannabis sativa resin' OR cannador OR charas OR ganja OR ganjah OR hashish OR 'hashish oil' OR 'hemp extract' OR 'herba cannabis' OR 'indian bhang' OR 'indian ganja' OR marihuana OR marijuana OR 'mexican marihuana' #10 'cannabaceae'/exp OR cannabaceae #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

	#12 #4 AND #11 #13 #12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Epistemonikos	#1 (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's) #2 Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR Cannabaceae OR Epidiolex OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Cannabinol OR Dronabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Cannabis OR Marijuana OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR Marihuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hamps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae #3 #1 AND #2
MEDLINE via Pubmed	#1 "Autistic Disorder"[Mesh] #2 (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) #3 "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] #4 (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) #5 "Asperger Syndrome"[Mesh] #6 (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's) #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 "Cannabinoids"[Mesh] #9 Cannabinoid OR Cannabinoids #10 "Cannabidiol"[Mesh] #11 Cannabidiol OR Epidiolex OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" #12 "Cannabinol"[Mesh]

	#13 Cannabinol #14 "Dronabinol"[Mesh] #15 Dronabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" #16 "Cannabis"[Mesh] #17 Cannabis OR Marijuana OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR Marihuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hamps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas #18 "Cannabaceae"[Mesh] #19 Cannabaceae #20 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #21 #7 AND #20
PsycINFO via APA	#1 Index Terms: {Autistic Traits} OR {Autism Spectrum Disorders} OR (Any Field: Autistic Disorder) OR (Any Field: Autism Spectrum Disorder) OR (Any Field: Asperger Syndrome) OR (Any Field: Disorder, Autistic) OR (Any Field: Disorders, Autistic) OR (Any Field: Kanner's Syndrome) OR (Any Field: Kanner Syndrome) OR (Any Field: Kanners Syndrome) OR (Any Field: Autism, Infantile) OR (Any Field: Infantile Autism) OR Any Field: Autism OR (Any Field: Autism, Early Infantile) OR (Any Field: Early Infantile Autism) OR (Any Field: Infantile Autism, Early) OR (Any Field: Autism Spectrum Disorders) OR (Any Field: Autistic Spectrum Disorder) OR (Any Field: Autistic Spectrum Disorders) OR (Any Field: Disorder, Autistic Spectrum) OR (Any Field: Syndrome, Asperger) OR (Any Field: Asperger's Disease) OR (Any Field: Asperger's Diseases) OR (Any Field: Aspergers Disease) OR (Any Field: Disease, Asperger's) OR (Any Field: Diseases, Asperger's) OR (Any Field: Asperger Disease) OR (Any Field: Asperger Diseases) OR (Any Field: Disease, Asperger) OR (Any Field: Diseases, Asperger) OR (Any Field: Asperger Disorder) OR (Any Field: Asperger Disorders) OR (Any Field: Disorder, Asperger) OR (Any Field: Disorders, Asperger) OR (Any Field: Asperger's Disorder) OR (Any Field: Aspergers Disorder) OR (Any Field: Disorder, Asperger's) OR (Any Field: Asperger's Syndrome) OR (Any Field: Aspergers Syndrome) OR (Any Field: Syndrome, Asperger's) #2 Index Terms: {Cannabinoids} OR {Cannabidiol} OR {TetrahydroCannabinol} OR {Cannabis} OR Any Field: Cannabidiol OR Any Field: Cannabinol OR Any Field: Cannabinoid OR Any Field: Dronabinol OR Any Field: Cannabis OR Any Field: Cannabinoids OR Any Field: Cannabidiol OR Any Field: Cannabaceae OR Any Field: Epidiolex OR Any Field: "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Any Field: Cannabinol OR Any Field: Dronabinol OR Any Field: "delta(9)-THC" OR Any Field: "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR Any Field: "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR Any Field: THC OR Any Field: "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR Any Field: "delta(1)-THC" OR Any Field: "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Any Field: Tetrahydrocannabinol OR Any Field: "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR Any Field: "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR Any Field: "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR Any Field: "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR Any Field: "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Any Field: Marinol OR Any Field: "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Any Field: Cannabis OR Any Field: Marijuana OR (Any Field: Hemp Plant) OR (Any Field: Hemp Plants) OR (Any Field: Plant, Hemp) OR (Any Field: Plants, Hemp) OR Any Field: Marihuana OR (Any Field: Cannabis indica) OR (Any Field: Cannabis sativa) OR Any Field: Hemp OR Any Field: Hamps OR Any Field: Hashish OR Any Field: Hashishs OR Any Field: Bhang OR Any Field: Bhangs OR Any Field: Ganja OR Any Field: Ganjas OR Any Field: Cannabaceae #3 #1 AND #2

Opengrey	((Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's)) AND (Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR Cannabaceae OR Epidiolex OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Cannabinol OR Dronabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Cannabis OR Marijuana OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR Marihuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae)
----------	--

Anexo 2. Tabela dos estudos em andamento

Número de registro do protocolo (plataforma)	Desenho do estudo	Data planejada para a finalização	Participantes (N)	Intervenções	Financiamento
NCT03537950 (clinicaltrials.gov)	Ensaio clínico randomizado do tipo cross-over	27 de abril de 2019	38 Homens entre 18 e 50 anos	CBD: dose única de canabidiol (CBD) - 600mg. CBDV: dose única de canabidivarina (CBDV) - 600mg.	King's College, Londres (Inglaterra)
NCT04517799 (clinicaltrials.gov)	Ensaio clínico randomizado do tipo cross-over	31 de dezembro de 2021	30 Meninos entre 7 e 14 anos	Epidiolex: solução purificada de CBD (Canabidiol, GW Empresa Farmacêutica). Solução de 100mg/ml. Derivado natural do CBD com mais de 98% de purificação. Inclui sabor para ficar mais palatável. Dose depende do peso do participante. Titulação da dose: Semana 1: 5mg/kg/dia, dividido em 2 doses; Semana 2: 10mg/kg/dia, dividido em 2 doses; Semanas de 3 a 8: 10mg/kg/dia, dividido em 2 doses. Se o peso do participante mudar mais de 2kg ao longo do estudo, a dose será ajustada conforme a mudança.	Universidade da Califórnia, San Diego (Estados Unidos)

NCT04520685 (clinicaltrials.gov)	Ensaio clínico randomizado do tipo cross-over	1 de junho de 2023	70	Braço 1: 12 semanas de CBD -> 2 semanas washout -> 12 semanas de placebo; Braço 2: 12 semanas de placebo -> 2 semanas washout -> 12 semanas de CBD; Braço 3: 27 semanas de CBD, sem período de washout. Dose de tratamento: 10mg/kg/dia. Titulação da dose: 5mg/kg/dia.	Universidade do Colorado, Denver (Estados Unidos)
NCT04745026 (clinicaltrials.gov)	Ensaio clínico randomizado	30 de março de 2023	160 Peso mínimo de 12 kg	5mg/kg/dia de GWP42003-P por 1 semana e depois 10mg/kg/dia de GWP42003-P por 11 semanas. GWP42003-P: solução oral de 100mg/ml de cannabidiol (CBD, CBD-OS ou Epidiolex®) no óleo de sésamo com etanol anidro (10%) com sucralose sabor morango), administrada 2 vezes ao dia (manhã e noite).	GW Research Ltd
RBR-5wr2cqq (ensaiosclinicos.gov.br)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado.	-	60 Crianças de 5 a 12 anos	Extrato de cannabis rico em canabidiol. 12 semanas.	Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (Brasil)

Anexo 3. Tabela dos estudos excluídos

Estudo [autor ano]	Justificativa
Argawal 2019, Aran 2020, Efron 2018, Fletcher 2021, Fusar-Poli 2020, Hadland 2015, Jugl 2021, Khan 2020, Loss 2021, Mostafavi 2020, Poleg 2019, Urquhart 2019.	Desenho de estudo inadequado (Revisão narrativa)
Aran 2019.	População inadequada (incluiu pessoas saudáveis)

Anexo 4. Justificativas para julgamento do risco de viés do estudo incluído (ferramenta Risk of Bias table – Cochrane)

Estudo	Aran 2021	
Domínio	Julgamento	Justificativa
Geração da sequência de randomização	Baixo risco de viés	Citação: “Randomization scheme was generated by BioStats Statistical Consulting Ltd. (an external biostatistical consulting firm). The blocked randomization was performed using SAS statistical software V9.4 via the plan procedure with a fixed block size.” Justificativa: Método relatado é adequado.
Sigilo de alocação	Baixo risco de viés	Citação: “The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment

		options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator. The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study” Justificativa: Método relatado é adequado.
Mascaramento dos participantes e equipe (desfechos subjetivos)	Baixo risco de viés	Citação: “The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma confirmed by a group of experienced tasters)” Justificativa: Método relatado é adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (desfechos subjetivos)	Baixo risco de viés	Citação: “The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.” Justificativa: Apesar de todos os desfechos serem subjetivos, tanto a equipe quanto os participantes (desfechos auto-relatados) eram mascarados.
Dados incompletos dos desfechos (todos os desfechos)	Alto risco de viés	Justificativa: Perdas foram de 13% na primeira fase do estudo (figura 2 da publicação).
Relato seletivo dos desfechos	Alto risco de viés	Justificativa: Diversas alterações nos desfechos foram realizadas na última versão do protocolo publicada antes do início do recrutamento (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956226). A principal alteração foi a omissão de desfechos planejados, principalmente a omissão da avaliação pelos instrumentos Child Behavior Checklist (CBCL) e Clinical Global Impression scores.
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	Nenhuma outra fonte de viés identificada.