

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Wandersonia Moreira Brito Medeiros

EFEITOS DO ÓLEO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL SOBRE A COGNIÇÃO E
COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
UM ENSAIO CLÍNICO

JOÃO PESSOA

Junho/2022

Wandersonia Moreira Brito Medeiros

EFEITOS DO ÓLEO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL SOBRE A COGNIÇÃO E
COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
UM ENSAIO CLÍNICO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Neurociência Cognitiva e
Comportamento da Universidade Federal da
Paraíba, para defesa final.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Torro Alves

Co-orientadora: Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de
Albuquerque

Linha de Pesquisa: Neurociência Cognitiva Pré-clínica e
Clínica

JOÃO PESSOA

Junho/2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M488e Medeiros, Wandersonia Moreira Brito.

Efeitos do óleo de Cannabis rico em Canabidiol sobre a cognição e comportamento de crianças com Transtorno do Espectro Autista : um ensaio clínico / Wandersonia Moreira Brito Medeiros. - João Pessoa, 2022.

131 f. : il.

Orientação: Nelson Torro Alves.

Coorientação: Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCHLA.

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Cannabis. 3. Canabidiol. 4. Avaliação neuropsicológica. 5. Crianças. I. Alves, Nelson Torro. II. Albuquerque, Katy Lísias Gondim Dias de. III. Título.

UFPB/BC

CDU 616.896(043)

EFEITOS DO ÓLEO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL SOBRE A COGNIÇÃO E
COMPORTAMENTO DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA:
UM ENSAIO CLÍNICO

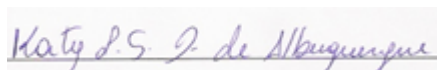
Wandersonia Moreira Brito Medeiros

FOLHA DE APROVAÇÃO DA TESE

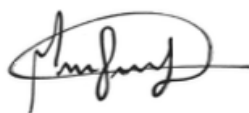
Banca Examinadora



Prof. Dr. Nelson Torro Alves
Orientador
Universidade Federal da Paraíba



Profa. Dra. Katy Lisias Gondim Dias de Albuquerque
Co-orientadora
Universidade Federal da Paraíba



Profa. Dra. Mirian Graciela da Silva Stiebbe Salvadori
Membro Interno
Universidade Federal da Paraíba



Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida
Membro Interno
Universidade Federal da Paraíba



Dra. Claudia Berlim de Mello

Membro Externo

UNIFESP



Dra. Monica Carolina Miranda

Membro Externo

UNIFESP

Dedico ao meu Painho, minha fonte de amor e validação, exemplo de proatividade, força e resiliência. Apesar da distância física, seu legado permanece para sempre em minha memória e em meu coração.

AGRADECIMENTOS

A gratidão é uma força pessoal, uma dádiva. Ter um coração grato nos faz compreender que não estamos sós e que as pequenas e grandes coisas que acontecem em nossa vida precisam ser valorizadas. Deus cuida de mim todo tempo e, mesmo em meio às tempestades vividas nesse período, eu consigo sentir o seu amor e zelo. Nesse espaço de agradecimentos, é a ele, meu Deus querido, a quem devo agradecer em primeiro lugar. Sem Deus eu não conseguiria ter concluído essa Jornada.

Agradeço aos meus pais, que me educar/am e me incentivaram desde sempre. Mainha se empenhou para me proporcionar as melhores oportunidades de educação, foi meu modelo de independência e autonomia feminina. Além de tudo isso, sei que posso contar com as orações dela a qualquer hora. Painho, minha fonte de amor e carinho, eu nunca tive medo de enfrentar os desafios, pois sabia que tinha o suporte dele sempre que precisasse. O doutorado aconteceu concomitantemente com o tratamento do seu câncer e nesse período, em que nos aproximamos ainda mais, falamos do nosso amor, da nossa admiração mútua. Eu sou eternamente grata por ter vivido esses momentos e ter tido o melhor pai do mundo. Sei que se estivesse aqui, estaria todo orgulhoso dizendo “Essa é minha filha, ela é doutora”.

Ao meu marido Marcílio e meus filhos Marcílio Júnior, Wanessa e Matheus, que são meu tesouro, minha motivação diária. Eles me abastecem de amor, compreendem a esposa/mamãe que, mesmo em casa, precisou dedicar tempo ao doutorado. Eles me impulsionam, torcem por mim e me reenergizam quando me sinto cansada. Gratidão por serem tão especiais!

Aos meus familiares, sempre presentes em torcidas e orações.

Às minhas amigas queridas por acreditarem em mim, muitas vezes mais que eu mesma. Aracelly que é minha amiga/ano desde o primeiro dia da faculdade e me ajudou a crescer como psicóloga e pessoa. Com o tempo, ganhei mais presentes: Ana, Milene, Vanina, Sibely, que me deram amizade, amor e colo. Ao amigo Estácio, que também se tornou parceiro ao me convidar para participar desse projeto incrível. Nós dividimos todas as angústias e alegrias na caminhada, o que tornou tudo mais leve e divertido.

Aos parceiros e colaboradores: Amanda, Maycon, Thais, Felipe e Joao, pela força durante a coleta de dados.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Katy Lísias, que transborda amor pela profissão, que passa para os alunos a importância de estudar para fazer diferença na vida dos outros. Katy

é uma pessoa tão doce, que nos encanta já no primeiro contato. Agradeço pela paciência e dedicação.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Nelson Torro, por me acompanhar desde o mestrado, me instruir com sua sabedoria, tranquilidade e humildade. Obrigada por ser tão humano, por me incentivar a cuidar do meu pai quando ele precisou, mesmo que isso resultasse em adiamento dos prazos. Pude viver os últimos momentos do meu pai sem culpa, graças ao seu posicionamento.

Às professoras da banca de qualificação do projeto e da tese, Profa. Dra. Izabel Hazin e Professora Dra. Cláudia Berlim, pela solidariedade da partilha do conhecimento e pelas ricas contribuições desde a etapa do projeto. À Amanda Guerra pela parceria e generosidade em ceder alguns instrumentos da pesquisa.

À ABRACE, que forneceu os produtos utilizados no ensaio clínico, mostrando que acredita no poder da ciência para buscar as melhores alternativas de tratamento.

Por fim, gostaria de expressar minha gratidão a todas as famílias que participaram da pesquisa. Esses mais de quatro anos de estudo, planejamento e execução da pesquisa do doutorado tiveram uma motivação principal: conseguir mudar vidas. Vocês fizeram parte dessa história.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.

Carl Jung

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
ABSTRACT	8
APRESENTAÇÃO	9
1. CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	11
1.1. Transtorno do Espectro Autista.....	11
1.1.1.Dados de prevalência e epidemiologia do TEA	12
1.1.2.Etiologia do TEA e fatores associados.....	14
1.1.3.Diferenças no cérebro do autista	15
1.1.4.Quadro Clínico do TEA e Critérios Diagnósticos.....	17
1.1.5.Comunicação e Interação Social do TEA	18
1.1.6.Alterações do Comportamento do TEA.....	20
1.1.7.Principais Escalas de Avaliação do TEA	22
1.1.8.Perfil Neuropsicológico do TEA.....	23
1.1.4.1.Funções Executivas	23
1.1.4.2.Cognição Social.....	24
1.1.9.Avaliação Neuropsicológica no TEA.....	27
1.2. Sistema Endocanabinoide (SEC)	30
1.2.1.Cannabis sativa.....	31
1.2.2.Ação dos Canabinoides no TEA	34
1.3. Impacto do isolamento social durante a pandemia da COVID-19 no TEA.....	36
2. CAPÍTULO II: JUSTIFICATIVA	38
3. CAPÍTULO III: OBJETIVOS.....	39
3.1. Objetivo Geral.....	39
3.2. Objetivos Específicos.....	39
4. CAPÍTULO IV: MÉTODO.....	40
4.1. Delineamento da Pesquisa.....	40

4.2. Amostra	40
4.3. Instrumentos e Materiais	41
4.3.1. Questionário Sociodemográfico.....	42
4.3.2. Entrevista de Anamnese	42
4.3.3. Rastreamento de Sintomas do Autismo	42
4.3.4. Avaliação do Desenvolvimento e Comportamento Adaptativo.....	43
4.3.5. Inteligência.....	43
4.3.6. Atenção e Funções Executivas.....	44
4.3.7. Cognição Social	45
4.3.8. Linguagem.....	46
4.3.9. Avaliação Subjetiva da Melhora	46
4.3.10. Produto à Base de Cannabis	46
4.4. Procedimentos	47
4.4.1. Recrutamento da Amostra.....	47
4.4.2. Randomização da Amostra	48
4.4.3. Aplicação do Protocolo Clínico	49
4.5. Análise de Dados.....	Erro! Indicador não definido.
4.6. Aspectos Éticos	54
4.7. Impacto da COVID-19 na metodologia do estudo.....	54
5. CAPÍTULO V: RESULTADOS	56
5.1. Análise sociodemográfica dos genitores.....	56
5.2. Dados Sociodemográficos e Caracterização da Amostra.....	57
5.3. Informações de Dose, Efeito Colateral, Melhora Subjetiva e Interferência do Isolamento Social	59
5.4. Perfil de Inteligência não Verbal na Linha de Base	61
5.5. Escalas de Rastreamento de Sintomas do TEA	62
5.6. Avaliação do Desenvolvimento e Comportamento Adaptativo.....	64
5.7. Avaliação do Teste de Atenção.....	66
5.8. Avaliação de Inteligência Através do SON-R	67
5.9. Avaliação das Funções Executivas	68
5.10. Cognição Social	70
5.11. Dados individuais de uma das crianças do grupo Cannabis (Estudo de caso).....	71
6. CAPÍTULO VI: DISCUSSÃO	73
6.1. Avaliação da Cognição Social Após Uso do Óleo de Cannabis	73

6.2. Avaliação das Funções Cognitivas Após Uso do Óleo	74
6.3. Avaliação das Escalas de TEA.....	77
6.4. Melhora Subjetiva de Acordo com a Percepção dos Pais	77
6.5. Avaliação do Desenvolvimento e Comportamento Adaptativo	79
6.6. Segurança do Óleo	80
6.7. Características Sócio-demográficas	81
6.8. Avaliação Qualitativa.....	83
REFERÊNCIAS.....	87
ANEXOS.....	111
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	111
ANEXO B - Roteiro de entrevista semiestruturada elaborada pelos pesquisadores	113
ANEXO C - Certidão de Aprovação do CEP	117
ANEXO D – Parte da escala CARS	120
ANEXO E - Parte da escala ATEC	121
ANEXO F - Folha de registro SON-R.....	122
ANEXO G - Teste de Reconhecimento de Expressões Faciais.....	123
ANEXO H – Carta de Submissão artigo 1	124
ANEXO I – Artigo 2 publicado.....	125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Lista dos instrumentos utilizados de acordo com a idade/ nível cognitivo.

Tabela 2: Análise dos exames laboratoriais realizados antes de iniciar a pesquisa.

Tabela 3: Cronograma do início e término do ensaio clínico.

Tabela 4: Dados sociodemográficos dos genitores das crianças com TEA.

Tabela 5: Dados sociodemográficos e informações sobre as crianças participantes da pesquisa.

Tabela 6: Fármacos utilizadas pelas crianças em alguma fase do ensaio clínico.

Tabela 7: Informações de dosagem, efeito colateral, melhora subjetiva e interferência do isolamento social.

Tabela 8: Classificação do QI na Linha de base de ambos os grupos.

Tabela 9: Comparação entre grupos e dentro grupos da escala CARS.

Tabela 10: Comparação entre grupos e dentro grupos da escala ATEC.

Tabela 11: Comparação entre grupos e dentro grupos da escala Vineland.

Tabela 12: Comparação entre grupos e dentro grupos do teste BPA.

Tabela 13: Comparação entre grupos e dentro grupos do teste SON-R.

Tabela 14: Comparação entre grupos e dentro grupos dos testes Brixton, Dígitos e Tapping.

Tabela 15: Comparação entre grupos e dentro grupos dos testes de Reconhecimento de Expressões Faciais e Teoria da Mente.

Tabela 16: Comparação dos resultados de E.R.C. antes e depois do tratamento com o Óleo rico em Cannabis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa dos estudos de prevalência do TEA do Site Spectrum News.

Figura 2: Esquema representativo do sistema endocanabinoide.

Figura 3: Tricomas glandulares presentes nas flores da *Cannabis sativa*.

Figura 4: *Cannabis sativa*, estrutura típica de um canabinoide e os dois canabinoides majoritários (Δ^9 -THC e o canabidiol).

Figura 5: Análise fitoquímica do Óleo de Cannabis rico em CBD usado na pesquisa.

Figura 6: Fluxograma do desenvolvimento da pesquisa clínica.

Figura 7: Frequência da classificação do QI na Linha de base por grupos.

Figura 8: Frequência da classificação do QI na Linha de base.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por déficits nas áreas de comunicação social, interação social e comportamento. O perfil neuropsicológico do TEA inclui prejuízos nas áreas de funções executivas, cognição social e atenção. Atualmente, não existem medicamentos específicos para o tratamento do TEA. Alguns fármacos são utilizados para ajudar a controlar os sintomas associados ao transtorno, mas com muitos efeitos colaterais. Recentemente, as alternativas terapêuticas estudadas incluem substâncias derivadas da Cannabis, que tendem a apresentar menos efeitos colaterais prejudiciais. No presente estudo, foram investigados os efeitos de um óleo de Cannabis rico em cannabidiol sobre os processos cognitivos e comportamentais de crianças com TEA. Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado com 60 crianças de 5 a 11 anos de idade. As crianças foram divididas em dois grupos: o grupo de tratamento, que recebeu o produto à base de Cannabis rico em canabidiol (CBD); e o grupo controle, que recebeu o produto placebo, ambos utilizando a substância por um período de 12 semanas. Foram utilizados instrumentos para avaliar os sintomas do TEA, escalas de desenvolvimento, testes de inteligência, atenção, funções executivas, teoria da mente e reconhecimento de expressões faciais. Os resultados mostraram que não houve prejuízo em nenhuma das funções cognitivas avaliadas no grupo da Cannabis após o uso do produto. Foram observadas melhoras nas medidas associadas ao raciocínio visuoperceptivo, coordenação motora, reconhecimento de expressões faciais e teoria da mente após o uso do óleo. Em termos de atenção, o grupo placebo apresentou maior capacidade de aprendizagem nas tarefas do que o grupo experimental. Foram observados efeitos colaterais mínimos decorrentes do uso do produto rico em canabidiol (alteração de sono, tontura, ganho de peso e cólica). Conclui-se que a neuromodulação dos fitocanabinoides pode trazer benefícios a funções cognitivas importantes em crianças com TEA, com poucos efeitos adversos.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Cannabis; Canabidiol; Avaliação neuropsicológica; Crianças.

ABSTRACT

Effects from cannabidiol-rich Cannabis oil on the cognitive and behavioral on children with Autism Spectrum Disorder - ASD: a clinical trial

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by deficits in the areas of social communication, social interaction, and behavior. The neuropsychological profile of ASD includes recognition of the areas of executive functions, social cognition, and attention. Currently, there are no specific drugs for the treatment of ASD. Drugs are used to help control symptoms associated with the disorder, however with some side effects. Recently, the therapeutic alternatives studied include substances derived from Cannabis, which tend to have fewer harmful side effects. In the present study, the effects of a cannabis oil rich in cannabidiol on the cognitive and behavioral processes of children with ASD were investigated. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted with 60 children aged from 5 to 11 years. The children were divided into two groups: the treatment group, which received the cannabidiol-rich cannabis-based product (CBD); and the control group, which received a placebo product, both using the substance for a period of 12 weeks. Instruments were used to assess ASD symptoms, developmental scales, intelligence tests, attention, executive functions, theory of mind, and face recognition. The results showed that there was no impairment in any of the cognitive functions evaluated in the Cannabis group after using the product. Improvements were observed in measures associated with visual perceptual reasoning, motor coordination, facial expression recognition, and theory of mind after using the extract. In terms of attention, the placebo group showed a better ability to learn the tasks than the experimental group. Minimal side effects have been observed from using the cannabidiol-rich product (sleep disturbance, weight gain and colic). It is concluded that the neuromodulation of phytocannabinoids can take benefits to important cognitive functions in children with ASD, with few adverse effects.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Cannabis; Cannabidiol; Neuropsychological evaluation; Children.

APRESENTAÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por déficits nas habilidades de comunicação, interação social e alterações comportamentais, envolvendo estereotípias, padrões restritos de comportamento e interesses excessivos. O nível de comprometimento e apresentação dos sintomas varia de indivíduo para indivíduo e está comumente associado a problemas gastrointestinais, alterações sensoriais, deficiência intelectual, alterações no sono, agitação, dificuldades atencionais, irritabilidade e agressividade, entre outros.

Não existe um tratamento medicamentoso específico para o TEA, mas alguns psicotrópicos que podem minimizar os sintomas associados ao transtorno. Infelizmente, as medicações comumente utilizadas apresentam fortes efeitos colaterais que desencorajam os pais a buscarem a intervenção.

A *Cannabis* e seus componentes têm sido empregados no tratamento de diversas condições neurológicas com resultados satisfatórios. Diante da evidência de alterações no sistema endocanabinoide de pessoas com TEA, alguns estudos têm buscado entender os efeitos da *Cannabis* sobre o quadro sintomático destes indivíduos. Em geral, as pesquisas indicam uma boa tolerabilidade e segurança do uso da *Cannabis* em adultos e crianças com autismo, com melhora nos sintomas de hiperatividade, alterações de sono, ansiedade, irritabilidade, agressividade e cognição. Todavia, são escassas as informações acerca do impacto da substância no funcionamento cognitivo dessa amostra.

Essa tese é derivada de uma pesquisa “guarda-chuva”, envolvendo um segundo trabalho de doutorado e dois trabalhos de conclusão de curso. No primeiro estudo, foi avaliada a eficácia e segurança do óleo de Cannabis rico em canabidiol, em crianças com TEA (Silva Júnior, 2020). Por sua vez, os trabalhos de conclusão de curso investigaram a qualidade de vida dos pais antes e após o uso do óleo de Cannabis pelas crianças e os aspectos do comportamento adaptativo das crianças após o uso do óleo.

O objetivo principal do presente estudo foi investigar os efeitos de um óleo de Cannabis rico em canabidiol sobre os processos cognitivos e comportamentais de crianças com TEA. Essa tese é dividida em 7 capítulos.

No primeiro capítulo, é realizada uma revisão da literatura das temáticas do estudo, incluindo os resultados de pesquisas que utilizaram a Cannabis no tratamento do TEA. O segundo e o terceiro capítulo apresentam, respectivamente, a justificativa e os objetivos da

presente pesquisa. No Capítulo 4, toda metodologia que norteou a pesquisa é apresentada, incluindo a amostra, os instrumentos utilizados, informações sobre o produto e todo procedimento adotado pelos pesquisadores antes, durante e depois do ensaio clínico.

Os resultados são apresentados em formato de textos e tabelas no capítulo 5. Para facilitar a compreensão e análise, houve uma subdivisão dos resultados em áreas e funções. No capítulo 6, em que os resultados são discutidos à luz da literatura existente, buscou-se comparar os resultados com outros estudos que avaliaram o uso da Cannabis em indivíduos com autismo e também em outras condições, levantando também novas hipóteses diante de alguns resultados encontrados.

Por fim, no Capítulo 7, os principais resultados são apresentados, assim como direcionamentos para futuras pesquisas.

1. CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1.1. Transtorno do Espectro Autista

Os primeiros registros do autismo ocorreram no ano de 1943, na publicação do psiquiatra Léo Kanner intitulada *Distúrbios Autísticos do Contato afetivo*. No artigo, Kanner descreve onze crianças que apresentavam atrasos na comunicação e uma “incapacidade de se relacionar”. As que possuíam a linguagem preservada, apresentavam um padrão de repetição (ecolalia). Não pareciam demonstrar expressões faciais diante da interação com os familiares, tinham um apego a rotinas e um brincar atípico. O médico mencionava também que, provavelmente, o quadro não era raro e que as crianças com o distúrbio poderiam estar sendo diagnosticadas com esquizofrenia ou deficiência intelectual (o termo usado era “feeble-minded”) (Kanner, 1943).

No ano seguinte, um psiquiatra alemão, Hans Asperger (1944 como citado em Júlio-Costa & Antunes, 2017) trouxe a descrição de quatro crianças que também apresentavam dificuldades na interação, mas que tinham uma inteligência, vocabulário e capacidade de sintaxe muito preservadas. O fato de Asperger ter relacionado os casos a familiares com pouca afetividade, trouxe anos depois, a hipótese etiológica errônea da “mãe-geladeira”, que durante muitos anos responsabilizou as mães por causarem o autismo do próprio filho (Klin, 2006). Com o passar dos anos e com o aumento de evidências sobre a etiologia neurodesenvolvimental do autismo, a teoria da “mãe-geladeira” foi enfraquecida (Júlio-Costa & Antunes, 2017).

Em 1977, Michael Rutter e Susan Folstein publicaram um estudo com gêmeos em que reforçaram, de forma significativa, o forte componente genético na etiologia do autismo (Donvan & Zucker, 2017). A partir dessa compreensão, o autismo é considerado como um transtorno mental e entra pela primeira vez no DSM (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais), na época, em sua terceira edição (Donvan & Zucker, 2017). Na quarta edição do DSM, o termo Asperger foi incluído com o objetivo de apresentar um quadro que estaria na mesma categoria do autismo, mas se diferenciava por ter uma inteligência preservada, ausência de atrasos na linguagem e um vocabulário rebuscado (Klin, 2006). Assim, a Síndrome de Asperger e o Autismo eram incluídos dentro dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, juntamente com o Transtorno Desintegrativo da Infância, Síndrome de Rett e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (Vinic, 2011).

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) foi o novo termo adotado para abranger todas as nuances do autismo. É caracterizado, segundo o DSM-5 (5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais), por déficits persistentes na comunicação social, na interação social e com padrões restritos e repetitivos do comportamento, interesses ou atividades (APA, 2014). O DSM-5, em relação à versão anterior, trouxe mais uma mudança, a tríade de sintomas centrais foi substituída por uma díade: prejuízo na interação e na comunicação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento.

Apesar do termo “Autismo” estar no singular, definitivamente não se trata de uma condição singular, cada criança autista é única, por exemplo, um prejuízo social pode ser visualizado em uma criança através de uma dificuldade em compartilhar interesses ou brincar com os pares, já em outra pode ser percebida por uma persistência em falar sobre os assuntos de seu interesse com os amigos (Bernier et al., 2021). Essa heterogeneidade clínica que distribui as características autísticas como um contínuo, justifica plenamente o termo "espectro do autismo", e não uma distinção categórica entre “portadores” e “não portadores” (Bernier et al., 2021; Chakrabarti et al., 2015; Persico & Merelli, 2014).

1.1.1. Dados de prevalência e epidemiologia do TEA

As estimativas de prevalência são essenciais para implementação de políticas públicas, conscientização e desenvolvimento de prioridades de pesquisa (Zeidan et al., 2022). Os avanços alcançados no aumento da conscientização sobre o transtorno e na resposta à saúde pública caminham em paralelo com estudos epidemiológicos que oferecem indicadores do impacto do autismo nas esferas sociais e econômicas (Zeidan et al., 2022).

Tem-se observado um aumento contínuo da prevalência do TEA em todo mundo. As estimativas de prevalência entre 2000 e 2022 de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention – CDC* (2007) era de uma a cada 150 crianças de 8 anos. No ano de vigilância de 2016 esse número aumentou para uma em 54 (Maenner et al., 2020). Os dados mais recentes, publicados em dezembro de 2021, mostraram os resultados da análise feita em 2018. Os dados apontaram que 1 a cada 44 crianças de 8 anos dos Estados Unidos apresentavam o diagnóstico do TEA (Maenner et al., 2021).

Uma revisão sistemática feita por Zeidan et al. (2022), analisou artigos de prevalência publicados mundialmente entre 2012 e 2021. Os autores revisaram um total de 71 estudos de 34 países e encontraram uma prevalência média de 65/10.000. Observou-se aumento de

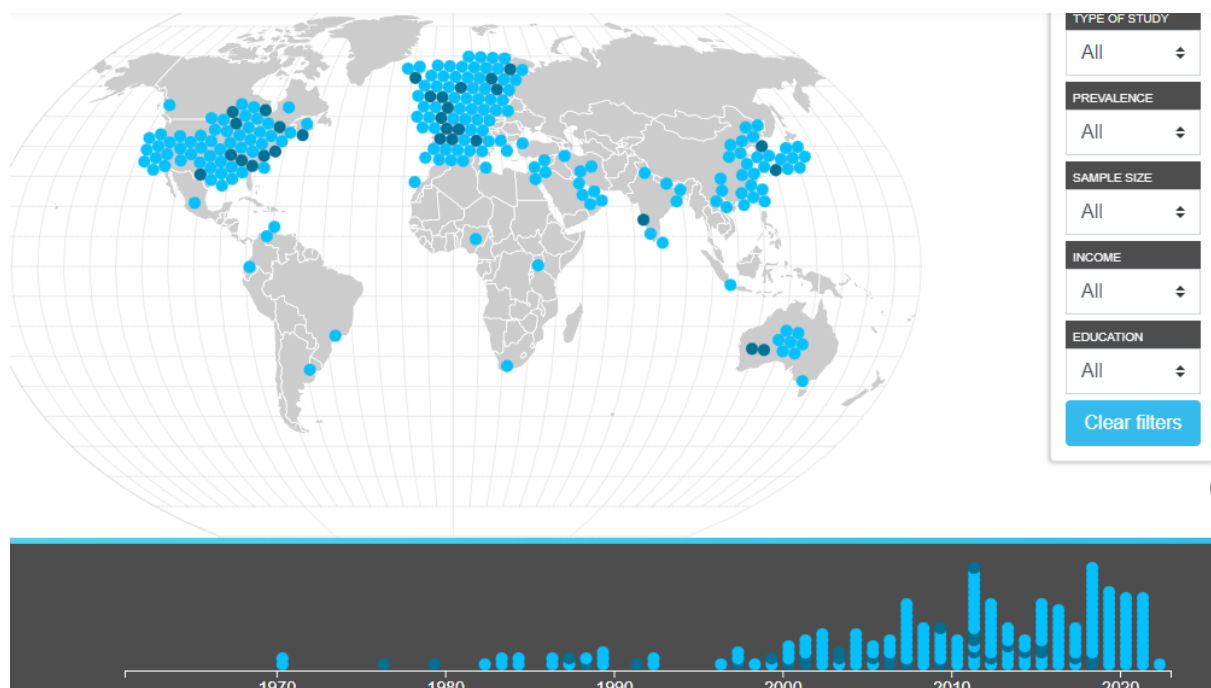
prevalência nos dados dos Estados Unidos e da França. Além disso, perceberam uma variabilidade nos resultados entre os estudos que foi explicada através das diferentes metodologias utilizadas. A proporção média entre homens e mulheres foi de 4,2:1 e a porcentagem de casos de autismo com deficiência intelectual concomitante foi de 33%. Não houve nenhum estudo brasileiro na revisão e apenas 1 era da América do Sul.

Com relação ao perfil epidemiológico, os dados da CDC indicam que o TEA foi 4,2 vezes mais prevalente em meninos do que em meninas e que não houve diferenças entre os grupos raciais e étnicos, diferentemente dos relatórios anteriores (Maenner et al., 2021). Com relação a capacidade intelectual, 35,2% da amostra foram classificadas como tendo um quociente de inteligência menor ou igual a 70, enquanto 23,1% foram classificadas na faixa limítrofe (QI = 71–85) , e 41,7% foram classificados na faixa média ou superior (QI >85) (Maenner et al., 2021).

O site *Spectrum News* apresenta um mapa online global dos estudos de prevalência do autismo em todo mundo. O mapa representa com um ponto azul cada pesquisa identificada e também traz uma linha do tempo com as respectivas datas de publicação (ver Figura 1).

Figura 1

Mapa dos estudos de prevalência do TEA do Site Spectrum News



Nota: retirado de
https://prevalence.spectrumnews.org/?min_yearpublished=&max_yearpublished=&yearsstudied_number_min=&yearsstudied_number_max=&min_samplesize=&max_samplesize=&min_prevalenceper10000=&max_prevalenceper10000=&studytype=&keyword=&timeline_type=published&meanincome=&education=

Nota-se que o dado mais antigo é de 1970, que é resultante de um estudo da Dinamarca. As pesquisas se concentram na Europa e Estados Unidos. No presente mapa também aparece um estudo brasileiro: trata-se de uma publicação de projeto piloto, cujos resultados revelavam os dados parciais de um estudo mais abrangente que deveria investigar a prevalência do transtorno na América do Sul (Paula et al., 2011). A amostra de 1.470 crianças foi retirada de um único bairro de uma cidade do interior de São Paulo, Atibaia. Os resultados foram de 1 criança autista para cada 367 crianças.

A escassez de estudos de prevalência do autismo no Brasil é uma realidade que deve ser revista, já que os dados são importantes para compreensão e implementação de políticas públicas adequadas (Zeidan et al., 2022).

1.1.2. Etiologia do TEA e fatores associados

Acredita-se que a etiologia do TEA seja multifatorial, envolvendo fatores genéticos e neurobiológicos, isto é, anomalias anatômicas ou fisiológicas do sistema nervoso central, problemas constitucionais inatos e interações entre múltiplos genes (Gomes et al., 2015). Crianças nascidas em famílias em que os irmãos possuem diagnóstico de TEA apresentam risco aumentado em 35-40% de também desenvolver o transtorno (Stubbs et al., 2016). Além disso, estudos genéticos revelaram que provavelmente as interações entre vários genes, a variabilidade na expressão dos fatores epigenéticos e a exposição a fatores ambientais são responsáveis pelo TEA (Eissa et al., 2018).

Os fatores genéticos mais estudados e que influenciam no aumento do risco para o desenvolvimento do autismo são: mutações de um único gene *de novo*, alterações cromossômicas *de novo*, mutações herdadas, efeitos poligênicos e efeito mosaicismo (Bernier, et al., 2021).

Fatores ambientais implicados com o TEA incluem: idade materna e paterna avançadas, complicações pré-natais e perinatais, intercorrências no parto e complicações neonatais, infecção viral, doenças autoimunes, obesidade materna, diabetes materna, exposição a

teratógenos e anticonvulsivantes utilizados durante a gestação, como o ácido valpróico (Bölte et al., 2019). Vale salientar que tais fatores aumentam o risco relativo de se ter um filho autista, ou seja, aumentam a probabilidade, mas não são a causa direta (Bernier et al., 2021).

Com relação à idade parental, tanto a idade materna avançada quanto a paterna associam-se a um aumento no risco de autismo entre 30% e 40%. Isso acontece porque as mutações genéticas *de novo* surgem com o envelhecimento, impactando na saúde dos espermatozoides e óvulos (Modabbernia et al., 2017).

A saúde materna, durante a gestação, também pode influenciar no fator de risco. Segundo Kong et al. (2020), condições como obesidade e diabetes resultam em um ambiente intrauterino metabolicamente prejudicado, aumentando a probabilidade de alterações do neurodesenvolvimento no bebê, incluindo autismo. O uso de algumas medicações durante a gestação, como o Valproato, também é estudado e citado na literatura como fator de risco para o TEA (Christensen et al., 2013).

Com relação às condições ambientais perinatais pós-natais, os fatores com maior associação com o autismo são: prematuridade, apresentação pélvica, pré-eclâmpsia, hipóxia e sofrimento fetal (Wang et al., 2017).

Toda essa heterogeneidade, não só na etiologia, mas também na apresentação dos sinais e sintomas do TEA, definem-no como um transtorno complexo, pelo qual uma série de variantes genéticas e ambientais contribuem para as anormalidades do desenvolvimento neurológico (Chakrabarti & Baron-Cohen, 2006).

1.1.3. Diferenças no cérebro do autista

O cérebro do indivíduo com TEA desenvolve-se de forma diferente do cérebro dos neurotípicos, porém os dados ainda não são conclusivos e consistentes (Costa & Antunes, 2017). São identificadas diferenças no tamanho, conexões e funcionamento de diversas regiões que podem auxiliar na compreensão das forças e fraquezas cognitivas e comportamentais do transtorno (Bernier et al., 2021).

Um estudo avaliou as diferenças da morfometria cerebral entre 1.571 indivíduos com TEA e 1.651 indivíduos saudáveis. Os resultados indicaram redução dos volumes subcorticais do pálido, putâmen, amígdala e *núcleo accumbens*, bem como aumento da espessura cortical na região do córtex frontal e diminuição da espessura no córtex temporal (Van Rooij et al., 2018).

Estudos de ressonância magnética estrutural destacaram alterações nos lobos frontais, amígdala e cerebelo nos indivíduos autistas quando comparados com os controle (Blatt, 2012). A amígdala desempenha um papel importante na manutenção dos padrões emocionais e comportamentais. Padrões anormais de desenvolvimento do hipocampo e da amígdala também foram visualizados em pacientes autistas através de uma pesquisa utilizando a ressonância magnética para investigar as neuropatologias de indivíduos com TEA e controle (Xu et al., 2020).

A neuroimagem funcional identifica alterações relacionadas ao funcionamento cerebral. Herringshaw et al. (2016) realizaram uma meta-análise com 22 estudos, que exploraram a ativação cerebral no processamento da linguagem em pessoas com TEA. A análise mostrou maior atividade do hemisfério direito em áreas centrais da linguagem, como giro temporal superior e giro frontal inferior; menor ativação do giro temporal medial bilateralmente; em muitos paradigmas diferentes; e aumento da ativação do giro lingual esquerdo em tarefas em que os grupos tiveram desempenho intacto.

Pesquisas com modelos animais e cérebros pós-morte apontam para existência de uma neuroinflamação no autismo que pode trazer consequências danosas às redes neurais, gerando maior estresse oxidativo ou falhas no processo de poda neural (Chakrabarti et al., 2015; Garbett et al., 2008). De acordo com Bernardi et al. (2012), as células como micróglia e células endoteliais, que fazem parte do sistema nervoso em desenvolvimento, usam citocinas para sinalizações parácrinas e autócrinas, e, como muitas dessas mesmas citocinas também funcionam como moduladores imunes, infecções maternas podem desregular esse sistema.

Os autores complementam que esse olhar para infecções maternas é importante, já que crianças autistas podem apresentar alterações nas funções imunes humoral e celular, como menor produção de imunoglobulinas ou disfunção de células B, T e NK. Um estudo mais recente de Toscano et al. (2021) reúne uma série de evidências a partir da revisão da literatura, dando suporte a associação do TEA com o aumento da atividade do sistema imune, astrogliose, ativação microglial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias no cérebro.

Apesar de evidências de alterações neuroanatômicas e neurofisiológicas no TEA, estas não são consistentes, fazendo com que o diagnóstico seja puramente clínico, seguindo os critérios trazidos pelos manuais diagnósticos como o DSM-5 e a CID-11. O diagnóstico precoce se torna crucial para o desenvolvimento das habilidades, pois a intervenção pode ser implementada logo e em estágios mais iniciais, aproveitando o momento importante de plasticidade cerebral e, então, aumentar a eficácia do tratamento (Rapin & Tuchman, 2009). A

avaliação da criança é feita através da observação, entrevistas com os pais e, quando necessário, há a utilização de instrumentos específicos.

1.1.4. Quadro Clínico do TEA e Critérios Diagnósticos

Diante da maior neuroplasticidade cerebral nos primeiros anos de vida, quanto mais cedo iniciar a intervenção, mais benefícios a criança terá, por isso o diagnóstico precoce do TEA é tão importante (Young et al., 2018).

De acordo com a 5ª edição do manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais - DSM-5 (APA, 2014), os critérios diagnósticos do TEA são:

A) Deficits persistentes na comunicação e interação social:

1. Limitação na reciprocidade social e emocional;
2. Limitação nos comportamentos de comunicação não verbal utilizados para interação social;
3. Limitação em iniciar, manter e entender relacionamentos, variando de dificuldades com adaptação de comportamento para se ajustar às diversas situações sociais.

B) Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades manifestadas, pelo menos, por dois dos seguintes aspectos observados ou pela história clínica:

1. Movimentos repetitivos e estereotipados no uso de objetos ou fala;
2. Insistência nas mesmas coisas, aderência inflexível às rotinas ou padrões ritualísticos de comportamentos verbais e não verbais;
3. Interesses restritos que são anormais na intensidade e foco;
4. Hiper ou hiporreatividade aos estímulos sensoriais do ambiente.

Os sintomas devem estar presentes nas primeiras etapas do desenvolvimento. Eles podem não estar totalmente manifestos até que a demanda social exceda suas capacidades ou podem ficar mascarados por algumas estratégias de aprendizado, ao longo da vida. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo nas áreas social, ocupacional ou outras áreas importantes de funcionamento atual do paciente (APA, 2014).

O DSM-5 adota, como critérios especificadores, níveis de gravidade do TEA, que variam de acordo com a necessidade de apoio: nível 1 (exigindo apoio), nível 2 (exigindo apoio substancial) e nível 3 (exigindo apoio muito substancial). Os diagnósticos são mais corretos e

confiáveis, quando fundamentados em múltiplas informações, tendo como fontes: observações clínicas, história do cuidador, e, quando possível, autorrelato (APA, 2014).

É frequente a existência de condições comórbidas, incluindo deficiência intelectual, convulsões, problemas do sono (Fombonne, 2005), problemas gastrointestinais, problemas alimentares, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (Mannion & Leader, 2013), transtornos de ansiedade, transtornos obsessivo-compulsivos e depressão (Tarazi et al., 2015).

1.1.5. Comunicação e Interação Social do TEA

A comunicação humana nos diferencia de outras espécies de seres vivos, pois podemos utilizar os símbolos linguísticos como convenções sociais de significado para compreender o outro e nos fazer compreender. Assim, os seres humanos podem falar, escrever e gesticular para conseguir comunicar-se (Gazzaniga et al., 2018).

A linguagem pode ser verbal ou não verbal, receptiva ou expressiva. Uma forma didática de dividir os componentes da linguagem é considerar a forma (fonologia, morfologia e sintaxe), o conteúdo (semântica) e o uso (pragmática) (Mousinho et al., 2008).

De acordo com Perissinoto et al. (2003), o surgimento da linguagem marca o desenvolvimento cognitivo e social da infância. Embora a criança em desenvolvimento típico não fale durante o primeiro ano de vida, sua interação com outros é fundamental para o desenvolvimento da fala. As relações entre linguagem e interação social devem ser consideradas na fase chamada pré-linguística e, também, ao longo do processo linguístico.

Algumas crianças não desenvolvem habilidades de comunicação, com ausência total da linguagem falada e reciprocidade. Outras apresentam linguagem imatura, que pode ser caracterizada por jargões, ecolalias, reversões de pronome, prosódia anormal e entonação monótona (Gadia et al., 2004). Aqueles que adquirem habilidades verbais podem demonstrar déficits persistentes em estabelecer conversação, tais como falta de reciprocidade social, desenvolvimento semântico prejudicado, literalidade extrema e fracasso em usar a linguagem para a interação social (Volkmar & Rutter, 1995).

O aspecto funcional da linguagem apresenta especificidade com relação ao humor e ao sentido figurado, dificuldades em compreender sutilezas de linguagem, piadas ou sarcasmos, bem como problemas para interpretar linguagem corporal, gestos e expressões faciais (Gadia et al., 2004).

Os problemas de comunicação parecem ser o aspecto central no espectro do autismo e vão além dos atrasos de linguagem, afetando tanto as habilidades verbais quanto não verbais, em graus variados (Júlio-Costa & Atunes, 2017). Portanto, observa-se que crianças com TEA podem ter diferenças nos aspectos convencionais e simbólicos da comunicação como aquisição dos gestos, da imitação e do jogo simbólico (Bernier et. al, 2021).

Os prejuízos na comunicação verbal e não verbal relacionam-se diretamente com o déficit na interação social. Estudos correlacionais encontraram associações significativas entre habilidades de atenção compartilhada e habilidades de linguagem posteriores (Fuller & Kaiser, 2020). Os atrasos de linguagem deixam de fazer parte dos critérios diagnósticos do TEA na quinta versão do DSM, enfatizando os aspectos da comunicação social e interação social (APA, 2014)

A definição de comunicação social inclui o compartilhamento de informações, pensamentos ou ideias com o outro, e essa comunicação precisa ser intencional, ou seja, vai além da capacidade de produzir linguagem falada e pode incluir comunicação não verbal através do olhar, expressões faciais e corporais. A comunicação social é extremamente importante para uma boa interação social (Fuller & Kaiser, 2020). Com relação ao contato ocular, pode haver total falta de direcionamento ou também um contato rápido e evitativo (Bourzac, 2012).

Para Lord e Magill (1989), a atenção compartilhada e compreensão verbal em bebês são desenvolvidas através da expressão facial, direção do olhar, gestos, e suporte afetivo dos cuidadores. Denomina-se como fase diática, a etapa inicial onde o bebê e seu cuidador trocam olhares e afeto, precedendo as atividades gestuais. Na fase triádica, que acontece no segundo trimestre de vida, o bebê passa a apresentar olhares, gestos e vocalizações com fins comunicativos (rejeitar ou pedir objetos, pedir colo, chamar atenção etc). Três categorias de comportamento são percebidas: afiliação, regulação e atenção compartilhada (Bosa, 2002).

A atenção compartilhada é um marco comunicativo para o bebê, que consegue direcionar o olhar para objetos e eventos no ambiente visual com outra pessoa (Mundy et al., 2009). Aos seis meses, os bebês conseguem seguir o olhar da mãe apenas dentro do seu próprio campo visual. Já aos 18 meses, esse alcance é ampliado, surge a produção de gestos e a compreensão do gesto do outro, como olhar para um objeto apontado por outra pessoa (Bosa, 2002; Mundy et al., 2009).

Atrasos no desenvolvimento da atenção compartilhada estão associados ao diagnóstico futuro de TEA (Bosa, 2002). Segundo (Stallworthy et al., 2022), as habilidades iniciais de respostas à atenção compartilhada podem representar um marcador de risco adicional para TEA, observável já aos 9 meses de idade. Os autores utilizaram uma tarefa naturalística de atenção compartilhada para avaliar 268 bebês, com alto e baixo riscos familiares para TEA. Os resultados mostram que os bebês com alto risco familiar para TEA apresentaram atrasos nas habilidades de atenção compartilhada se comparado às crianças com baixo risco familiar já aos 9 meses de idade.

Outra característica da interação social das crianças com TEA é a evitação do contato com os pares da mesma idade, preferindo brincadeiras solitárias. Dentre o padrão de prejuízo social podem estar presentes: um contato robotizado, falta de flexibilidade e naturalidade, dificuldade na compreensão das regras das brincadeiras e jogos sociais, podem fazer comentários inapropriados para a situação, o que ocasiona em muitos casos, uma rejeição e afastamento por parte dos colegas (APA, 2014).

De acordo com Bernier (2021), dois fatores auxiliam na explicação das dificuldades de interação social: a motivação social e o processamento das informações sociais. A motivação social inclui o interesse da criança no mundo social, crianças autistas tendem a ser menos ininteressadas e prestarem menos atenção às demandas sociais ao seu redor. O segundo fator refere-se à menor capacidade de se ler pistas sociais, mesmo quando existe uma motivação. Indivíduos com TEA consideram as informações sociais difíceis de processar, então habilidades como conversar, reconhecer e expressar emoções, conectar-se aos interesses do outro, podem tornar-se imensamente complexas (Bernier, 2021).

1.1.6. Alterações do Comportamento do TEA

O critério B do DSM-5 pontua a presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades como alguns dos pilares na sintomatologia do autismo. Considerando a variabilidade e heterogeneidade do espectro, as alterações comportamentais podem ser diferentes em cada caso, tanto em relação aos sintomas em si como em intensidade e frequência (Pollatsek et al., 2012).

O significado de “estereotipado” é repetitivo (Bernier, 2021). Com relação aos comportamentos estereotipados, podem abranger maneirismos motores repetitivos como: balançar das mãos, braços, girar objetos, balançar do tronco, enfileirar objetos, andar de um

lado para outro ou apresentar pulos. As falas repetitivas (ecolalias) também são consideradas um comportamento estereotipado e ocorrem de forma imediata (ex: repetir a pergunta feita a ele ao invés de responder) ou tardia (ex: repetir frases ouvidas em desenhos anteriormente assistidos, de forma contextualizada ou não) (APA, 2014; Bernier, 2021).

É frequente a presença de um interesse excessivo em determinados temas, que pode ser em algo incomum à idade (ex: se interessar em máquinas de lavar, semáforos), ou, quando o tema é comum na faixa etária, chama atenção pelo nível de interesse dedicado. No segundo caso, acontece uma motivação exagerada, quase exclusiva, para pesquisar, brincar ou conversar sobre o assunto de interesse (APA, 2014).

Apego a rotinas também é comumente apresentado. Pequenas alterações em compromissos diários, mudança de objetos, caminhos ou regras anteriormente estabelecidas como corretas, geram um desconforto e até mesmo uma desregulação emocional intensa nesses indivíduos (APA, 2014).

Observa-se na criança com TEA uma dificuldade no brincar simbólico. Normalmente não dá funcionalidade aos brinquedos e objetos interessando-se e explorando partes isoladas ao invés do todo, a exemplo, ao brincar com um carrinho, podem apenas girar as rodinhas ao invés de empurrar ou imitar o barulho do motor, como a maioria das crianças fazem (Lee et al., 2019).

Outra característica que pode ser observada em algumas crianças autistas é a alteração sensorial (hiper ou hiporresponsividade aos estímulos), representada por sensibilidade a sons (alguns pais mencionam que a criança tampa os ouvidos diante do som do liquidificador, ou age como se não escutassem um comando), alteração da sensibilidade tátil (cheira objetos, coloca na boca ou tem aversão a texturas como areia, espuma ou gelatina ou não parece sentir dor alguma) e estímulos visuais (pode fixar em objetos que giram ou luzes) (Esposito et al., 2019). Crianças com TEA, quando comparadas a crianças com desenvolvimento típico, também apresentam mais problemas de seletividade alimentar, incluindo recusa a experimentar novos alimentos, repertórios alimentares limitados, seletividade por cores formas ou texturas dos alimentos (Bandini et al., 2017; Peterson & Ibañez, 2018).

Nem todas as crianças autistas apresentam o mesmo padrão de comportamento restrito ou repetitivos. Assim, para o diagnóstico segundo o DSM, é necessário que pelo menos dois dos domínios estejam presentes para satisfazer o critério (APA, 2014).

1.1.7. Principais Escalas de Avaliação do TEA

As escalas de avaliação de sintomas do TEA são úteis na prática clínica e pesquisa, na medida em que permitem a mensuração e a quantificação dos sintomas, o que aumenta a confiabilidade do diagnóstico. Ademais, tem-se a oportunidade de verificar, de maneira mais precisa, os resultados de condutas terapêuticas, sejam elas farmacológicas ou não farmacológicas (Neumann et al., 2017).

Dentre os principais instrumentos e escalas utilizados para investigar os sintomas do TEA e auxiliar no diagnóstico estão: o *Autism Diagnostic Interview – Revised* (ADI-R) e *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS), considerados padrão ouro (Colombi & Ghaziuddin, 2017). A ADI-R é uma avaliação em forma de entrevista estruturada composta por 93 itens, divididos em 6 sessões, que abrange informações gerais sobre o paciente e família, marcos do desenvolvimento, déficits na comunicação e interação social, déficits no comportamento e problemas gerais de comportamento (Becker et al., 2012). A ADI-R é utilizada em muitos países. No Brasil, Becker et al. (2012) realizaram a tradução e validação da escala que apresentou alta consistência interna (0,97), boa sensibilidade e especificidade. Porém, a amostra foi composta por apenas 20 crianças autistas e 20 crianças controle, trazendo propriedades preliminares de validação. O alto custo e o longo tempo de aplicação também são barreiras para a ampliação do seu uso na atenção primária (Pereira et al., 2021).

A ADOS é um protocolo semiestruturado de observação e avaliação de crianças e adultos com suspeita de TEA. Possui quatro módulos que variam de acordo com o nível da linguagem expressiva da criança. No Brasil, a escala foi traduzida mas, atualmente não há distribuidor autorizado do instrumento, por isso seu uso deve ser pré-autorizado por escrito pela editora original, e o profissional interessado em administrar o instrumento deve obter uma certificação internacional, que apresenta alto custo (Pacífico et al., 2019).

Outros instrumentos muito utilizados para rastreamento dos sintomas são: o *Autism Behaviour Checklist* (ABC), a *Behavioural Summarized Evaluation* (BSE), a *Behavioral Observation Scale for Autism* (BOS), o *Psychoeducational Profile – Revised* (PEP-R), *Autistic Traits of Evaluation Scale* (ATA), *Childhood Autism Rating Scale* (CARS); *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), *Autism Screening Questionnaire* (ASQ), Escala de Responsividade Social (SRS-2) e o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) (Colombi & Ghaziuddin, 2017).

A recomendação da Academia Americana de Pediatria é que todas as crianças entre 18 e 24 meses passem por uma triagem para TEA, mesmo que não apresentem nenhuma suspeita de atrasos do desenvolvimento. Para isso, eles utilizam a *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), a qual já foi traduzida e validada no Brasil (Reis et al., 2019). Uma vez realizada a triagem, caso o resultado indique sinais positivos para o TEA, o paciente será, então, encaminhado a um especialista para investigação mais aprofundada (Pereira et al., 2021).

A CARS é uma das escalas mais utilizadas na avaliação de crianças autistas por ser aplicada em crianças acima de dois anos e também por diferenciar os níveis leve moderado e grave (Pereira et al., 2008).

Pesquisadores brasileiros construíram também um instrumento que visa observar de forma não verbal o comportamento de crianças entre 24 e 60 meses, especificando os principais sinais e sintomas do TEA, chamado de Protocolo de Avaliação para Crianças com Suspeita de Transtornos do Espectro do Autismo (PROTEA-R) (Colombi & Ghaziuddin, 2017).

Pro fim, Pereira et al. (2021) consideram os testes e escalas como aliados à avaliação clínica, contribuindo para o diagnóstico preciso.

1.1.8. Perfil Neuropsicológico do TEA

As alterações neurobiológicas do TEA (como alterações no hipocampo, lobos frontais, amígdala e cerebelo), ajudam a explicar os déficits no desenvolvimento da comunicação, interação social e comportamento. Também é bem reconhecido, na literatura, o conjunto de déficits em determinadas funções neuropsicológicas do TEA, mesmo diante de um comprometimento leve ou sem deficiência intelectual concomitante. Dentre elas, destacam-se as funções executivas e a cognição social (Akshoomoff, 2005).

1.1.4.1. Funções Executivas

As funções executivas (FE) abrangem uma série de processos cognitivos como: resolução de problemas, organização, planejamento, atenção, regulação comportamental e emocional, memória operacional, flexibilidade e tomada de decisão (Hamdan & Pereira, 2009). A teoria de Diamond (2013) considera o controle inibitório, a memória operacional e a flexibilidade cognitiva como os componentes principais das FE. Tais habilidades estão prejudicadas no autismo, havendo semelhanças entre o comportamento de indivíduos com disfunção cortical pré-frontal e aqueles com TEA (Pereira & Maia, 2015).

Uma metanálise conduzida por Demetriou et al. (2018), incluindo 235 estudos, confirmou um tamanho do efeito moderado da disfunção executiva no TEA. Indivíduos com diagnóstico de TEA tiveram desempenho significativamente pior nas FE se comparado com as crianças neurotípicas do grupo controle. No entanto, ao contrário da previsão dos autores, não houve diferenças entre os subdomínios das FE.

Outro estudo avaliou 240 jovens com diagnóstico clínico de autismo (idade entre 6 e 18 anos), 147 irmãos neurotípicos de jovens com TEA e 240 jovens neurotípicos sem irmãos com TEA. Os resultados também apontaram que os indivíduos com TEA tiveram um desempenho significativamente pior nas funções executivas, principalmente nas tarefas de memória de trabalho verbal (dígitos ordem inversa), flexibilidade cognitiva, memória de trabalho visuoespacial e planejamento/solução de problemas. Além disso, os irmãos neurotípicos das crianças com TEA, em relação aos neurotípicos sem irmãos com o transtorno, não apresentaram diferenças na maioria das áreas, exceto com relação à memória operacional, que foi pior no grupo de crianças típicas que possuíam irmão com TEA. Os autores pontuaram que tal resultado pode estar associado a endofenótipos cognitivos potenciais para o autismo (Seng et al., 2020).

Os déficits nas áreas de flexibilidade cognitiva e memória operacional estão associados a prejuízos na brincadeira simbólica e também aos comportamentos restritos e repetitivos das crianças com TEA. A gravidade dos atrasos de linguagem também potencializam as falhas na teoria da mente – ToM e nas funções executivas, visto que crianças que apresentam dificuldades de compreensão verbal, ecolalia ou vocabulário reduzido possuem limitações ainda maiores na compreensão do mundo ao seu redor (Joseph & Tager-Flusberg, 2004; Maranhão & Pires, 2017).

1.1.4.2. Cognição Social

A cognição social é definida por Butman & Allegri (2001) como um processo neurobiológico que auxilia seres humanos e animais a interpretarem de forma adequada as pistas sociais e, conseqüentemente, responder apropriadamente. Fiske e Taylor (1991), descreveram a cognição social como a maneira pela qual as pessoas dão sentido a outras pessoas e a si mesmas.

O termo é um conceito amplo, incorporando todos os aspectos do funcionamento social, desde a percepção de estímulos sociais, a exemplo do reconhecimento de expressões faciais, até o estilo de atribuição e teoria da mente (ToM) (Russell & Sharma, 2003).

A cognição social, segundo Vinic (2011), é composta por diversas habilidades que se constroem gradativamente ao longo do desenvolvimento, incluindo: atenção compartilhada, empatia, reconhecimento de expressões faciais, inferências, antecipação, alexitimia, jogo simbólico, falsa crença entre outras.

As habilidades de atenção compartilhada referem-se ao compartilhamento de experiências com o outro, através de gestos e vocalizações, coordenando a atenção entre o parceiro de comunicação e o objeto. Tais habilidades se iniciam desde os primeiros meses de vida em crianças típicas, e, no caso de crianças com TEA, falhas nessa habilidade têm sido apontadas como indício do diagnóstico (Bosa, 2002).

Para que haja uma interação adequada com o outro, habilidades prévias são necessárias: olhar nos olhos, reconhecer expressões faciais, gestos e emoções do outro. Pessoas autistas, além de apresentarem rastreamento ocular diferente do grupo controle diante de fotografias com expressões emocionais, também apresentaram menor reconhecimento de algumas expressões faciais, como tristeza e medo (Wong et al., 2012). O reconhecimento das expressões faciais e teoria da mente, envolvem ativação do sistema de neurônios-espelho, fazem parte das habilidades de cognição social e prejuízos em tais áreas contribuem significativamente para a baixa competência social de indivíduos inseridos no espectro autista (Bechara, 2004).

Resultados de vários estudos revelaram que as crianças com TEA possuem mais dificuldade em identificar expressões faciais estáticas ou dinâmicas. Elas exibem tais expressões com menos frequência e por menos tempo, são menos propensos a compartilhar emoções com outras pessoas ou imitar automaticamente as expressões de rostos reais. As suas expressões faciais também são consideradas de qualidade inferior e com menor precisão (Trevisan et al., 2018).

A teoria da mente refere-se à capacidade de compreender estados mentais no outro, como pensamentos, emoções, crenças, memórias e intenções (Baron-Cohen, 1997). Um indivíduo com um processo adequado de teoria da mente consegue perceber que os comportamentos das pessoas modificam-se a partir desses estados mentais implícitos e que não necessariamente são semelhantes aos seus próprios pensamentos, desejos e valores (Baron-Cohen, 1997).

O desenvolvimento das habilidades de ToM segue aproximadamente algumas etapas. Inicialmente, as crianças desenvolvem habilidade de atenção compartilhada, direcionando a atenção do outro aos seus interesses quando apontam para algo do outro lado da sala, por

exemplo. Tal habilidade se desenvolve aproximadamente aos 12 meses (Bartsch & Wellman, 1989). Posteriormente, por volta dos dois anos, começam a compreender que estados mentais podem ser fingidos. Aos cinco anos se inicia o processo de teoria da mente de “primeira ordem”, onde passam a compreender que suas crenças podem ser diferentes das dos outros e em seguida, passam a compreender tarefas de falsa crença (Moran, 2013).

Uma famosa tarefa que avalia a falsa crença é o Teste da Sally-Anne (Baron-Cohen et al., 1995), adaptada, a partir da teoria de Wimmer e Perner (1983). O objetivo é avaliar a capacidade da criança em prever a crença da personagem, que é diferente da dela. O pesquisador utiliza-se de materiais (duas bonecas, uma caixa, uma bola e uma cesta) e conta uma história em que a boneca Sally esconde a bola em sua cesta e sai da sala. Enquanto a Sally está fora da sala, a boneca Anne muda a bola de lugar, colocando-a embaixo da caixa. Em seguida, o avaliador traz a Sally de volta e pergunta “qual o primeiro lugar onde a Sally irá procurar sua bola?”, espera-se que a criança compreenda que a boneca Sally não presenciou a mudança do objeto, procurando-o onde guardou inicialmente e não onde a própria criança sabe que está.

A teoria da mente de segunda ordem, envolve um terceiro observador e requer a compreensão do que aquele observador pensa ou acredita a partir do que sabe da outra pessoa. Um exemplo de tarefa de segunda ordem pode incluir “Eu sei que John pensa que Jenny gosta de sorvete”. Essa habilidade se desenvolve aproximadamente entre as idades de cinco e sete anos (Moran, 2013).

Por fim, temos a ToM avançada, iniciada no fim da infância e início da adolescência, que se apresenta através da interpretação dos estados mentais do outro em situações sociais complexas e ambíguas. As tarefas desse constructo apresentam situações sociais complexas e pistas comunicativas não diretas, para que possa medir a capacidade do indivíduo raciocinar sobre as crenças de segunda ordem e interpretar ações sociais através de várias perspectivas (Białecka-Pikul et al., 2017).

Crianças e adolescentes com TEA, muitas vezes, possuem motivação social para interagir com os pares da mesma idade, mas não possuem as ferramentas necessárias para uma interação social adequada. Essa incapacidade de lidar com as demandas sociais utilizando padrões verbais e não verbais os levam a buscar maneiras alternativas de se comunicar, nem sempre adequadas ou bem vistas socialmente como comportamento invasivo, agressivo, rígido ou insistente, perpetuando assim o afastamento dos colegas e rejeição social (Laghi et al., 2016).

Sobre empatia, a concepção de Dymond (1949) traz um foco sobre a capacidade cognitiva de identificar e compreender os estados mentais do outro. Esse conceito torna-se bastante semelhante ao de teoria da mente (Santos, 2020). Outros autores enfatizam o afeto, considerando a empatia como a reação emocional diante da emoção do outro (Feshback & Roe, 1968). Uma visão multidimensional considera a participação da cognição, do afeto e do comportamento no processo de empatia (Santos, 2020).

Muitas pessoas acreditam que as pessoas autistas não sentem empatia. Smith (2009) discorda dessa vertente e propõe a teoria do desbalanço empático ou hipótese do desequilíbrio empático. De acordo com o autor, os autistas apresentam um déficit na empatia cognitiva, ao mesmo tempo em que possuem um excesso de empatia emocional, gerando um desequilíbrio. Assim, a maior dificuldade não seria em sentir as emoções do outro e sim em saber como se comportar, o que fazer diante delas (Shalev et al., 2021).

No estudo de Santos (2020), a hipótese do desequilíbrio empático foi reforçada. A pesquisadora avaliou diferenças entre respostas cognitivas e fisiológicas e entre emoções básicas e complexas em 20 adultos com TEA de alto funcionamento. Os resultados mostraram que os participantes com TEA tiveram menor desempenho nas tarefas de reconhecimento de emoções básicas e complexas quando comparado ao grupo controle. No entanto, as respostas fisiológicas dos indivíduos do grupo clínico estiveram aumentadas, caracterizando desequilíbrio entre respostas cognitivas e fisiológicas no reconhecimento de emoções.

Compreender as relações entre empatia afetiva e cognitiva em pessoas com TEA pode guiar as práticas clínicas, educativas e de pesquisa no sentido de contribuir para construção de estratégias terapêuticas mais assertivas (Roza & Guimarães, 2021).

1.1.9. Avaliação Neuropsicológica no TEA

A avaliação neuropsicológica no TEA possibilita identificar se há deficiência intelectual associada, quais as funções cognitivas mais prejudicadas e as mais preservadas, auxiliando a escolha das estratégias clínicas e educativas para desenvolver suas habilidades e autonomia (Pereira & Maia, 2015).

As etapas da avaliação neuropsicológica em crianças e adolescentes com TEA não se diferenciam de uma avaliação tradicional, em que os componentes principais são: entrevista clínica (anamnese, utilização de escalas e análise funcional), entrevista com outros informantes

e avaliação direta com o paciente (através da observação qualitativa e aplicação de testes) (Júlio-Costa & Antunes 2017).

Diversas funções são investigadas em uma avaliação neuropsicológica: atenção, memória, inteligência, funções executivas, linguagem, visuopercepção, visuoconstrução, habilidades acadêmicas etc (Colombi & Ghaziuddin, 2017; Júlio-Costa & Antunes, 2017). Na avaliação do TEA, Júlio-Costa & Antunes (2017) consideram indispensável avaliar inteligência, motricidade, linguagem, teoria da mente e habilidades sociais.

A bateria Neuropsicológica NEPSY-II tem sido bastante utilizada na avaliação neuropsicológica de crianças autistas (Braconnier & Siper, 2021). É um instrumento que investiga 6 domínios neuropsicológicos: sensorio-motor, linguagem, processamento visuoespacial, memória e aprendizagem, atenção/funções executivas e percepção social (Kemp & Korkman, 2010). Crianças com TEA de alto funcionamento tiveram seu perfil cognitivo avaliado pela bateria NEPSY-II e apresentaram dificuldades na mudança de cenário, fluência verbal, memória narrativa, memória facial e habilidades motoras finas em relação às crianças com desenvolvimento típico (Barron-Linnankoski et al., 2015).

Teles da Hora (2020) menciona que, dentre os testes mais utilizados no Brasil, quando se trata de avaliação neuropsicológica da inteligência no TEA estão a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – WISC-IV e o teste de Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (CPM-RAVEN).

A WISC-IV é uma escala de inteligência completa, composta por subtestes verbais e não verbais e que contribui não só para identificar o escore de QI, mas também para observar o perfil cognitivo da criança avaliada, pois, além do QI total, traz os índices de compreensão verbal, organização perceptual, memória operacional e velocidade de processamento (Wechsler, 2013).

Uma revisão sistemática recente que examinou várias versões da WISC em jovens com TEA identificou padrões comuns de funcionamento cognitivo, incluindo o perfil de “ilhas de habilidade”, ou seja, baixos escores de compreensão verbal e altos níveis de organização perceptual, naqueles que possuíam um QI abaixo da média ≤ 85 . Um perfil de alta compreensão verbal e pontuações visuoespaciais associadas a baixas pontuações de velocidade de processamento foram encontradas nos jovens com QI ≥ 86 (Takayanagi et al., 2022). Outro estudo que caracterizou o perfil de 56 crianças com TEA na WISC-IV, encontrou pontos fortes nos subtestes de Raciocínio Matricial e Semelhanças e fraquezas no subteste de Compreensão

(que se correlacionava negativamente com habilidades sociais). O Índice de Velocidade de Processamento (composto pelos subtestes de Código e Procurar Símbolos), também esteve abaixo dos demais (Oliveras-Rentas et al., 2012).

Como a WISC-IV utiliza-se de tarefas verbais para compor o QI total, e muitas crianças com TEA têm habilidades executivas mais desenvolvidas que as verbais, alguns autores defendem que a escala pode subestimar a real capacidade das crianças e adolescente com TEA e que a mensuração da inteligência fluida através de um teste de inteligência não verbal (Como o CPM- RAVEN) pode avaliar de forma mais justa o potencial dos mesmos (Teles da Hora, 2020).

Maranhão (2018) reforça a necessidade de se desenvolver instrumentos capazes de identificar com mais segurança o perfil de forças e fragilidades de crianças autistas. Em sua pesquisa, utilizou dois testes de inteligência não verbal, o CPM-RAVEN e o SON-R 2 ½ - 7 [a], para avaliar tal constructo em crianças com TEA de diferentes níveis de comprometimento. Muitas crianças com TEA moderado e grave não conseguiram compreender ou concluir o teste Raven, enquanto o SON-R mostrou-se ser um instrumento adequado para avaliar a inteligência de crianças autistas, já que todos conseguiram compreender e realizar as tarefas.

Algumas crianças com TEA de nível 3 de suporte não respondem aos testes neuropsicológicos normatizados devido às dificuldades de interação, deficiência intelectual e comprometimento na linguagem, sendo úteis, neste caso, o uso de observação, escalas comportamentais, de desenvolvimento e de funcionamento adaptativo. Para Braconnier e Siper (2021), medir o funcionamento adaptativo é, portanto, um componente importante do processo de avaliação para indivíduos do espectro autista. A Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland é um instrumento padrão-ouro para avaliar o comportamento adaptativo no diagnóstico de deficiências intelectuais e de desenvolvimento, sendo inclusive apropriada para a avaliação daqueles com menor idade, ausência de linguagem e comprometimento grave (Braconnier & Siper, 2021).

A avaliação neuropsicológica precisa ser totalmente individualizada e planejada, a partir do perfil comportamental, nível de compreensão e desenvolvimento de cada criança (Colombi & Ghaziuddin, 2017). Pode-se também, realizar avaliações com a finalidade de identificar impactos positivos ou negativos de determinadas substâncias sobre as funções cognitivas da criança. Mais recentemente tem-se gerado interesse acerca do uso da Cannabis medicinal para

o tratamento do TEA (Aran et al., 2021; Silva Júnior, 2020), tendo a avaliação neuropsicológica um papel importante.

1.2. Sistema Endocanabinoide (SEC)

A função principal do sistema endocanabinoide é de proteção. Os endocanabinoides influenciam os processos de termorregulação, saciedade, função imune, percepção (audição, cor, visão, gosto), cognição (potencialização, memória de curto prazo e longo prazo) e função motora (atividade locomotora, propriocepção, tônus muscular). Como o sistema endocanabinoide possui ação moduladora e tem papel sobre as respostas emocionais, humor, reação comportamental ao contexto e interação social, pesquisadores passaram a formular a hipótese de que alterações, neste circuito, podem estar relacionadas ao fenótipo autístico (Chakrabarti et al., 2015).

O sistema endocanabinoide é encontrado nos mamíferos e é composto por dois receptores (CB1 e CB2), pelos endocanabinoides (ligantes endógenos dos receptores canabinoides) e as enzimas responsáveis por sua síntese e metabolização (Saito et al., 2010). Os receptores canabinoides possuem localizações distintas: os receptores CB1 são expressos tanto no Sistema Nervoso Central (SNC) quanto periférico, sendo sua expressão mais abundante nos núcleos dos gânglios basais e neurônios pré-sinápticos gabaérgicos e glutamatérgicos (Mackie, 2008).

O receptor CB1 é um dos receptores acoplados à proteína G mais abundante no SNC, principalmente no hipocampo, neocórtex, gânglios da base, cerebelo, hipotálamo e tronco cerebral. Os receptores CB2 são encontrados predominantemente nas células e tecidos do sistema autoimune, associados a efeitos modulatórios (Kendall & Yudowski, 2017).

O primeiro endocanabinoide descoberto foi a Anandamida (AEA) e, em seguida, foram mencionados outros, como o 2-araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter (Koppel et al., 2014; Pope et al., 2010).

Os principais endocanabinoides, AEA e o 2-AG, diferente de outros neurotransmissores, não são armazenados em vesículas, e sim produzidos sob demanda, em resposta a um aumento de Ca^{2+} dentro da célula (Pope et al., 2010).

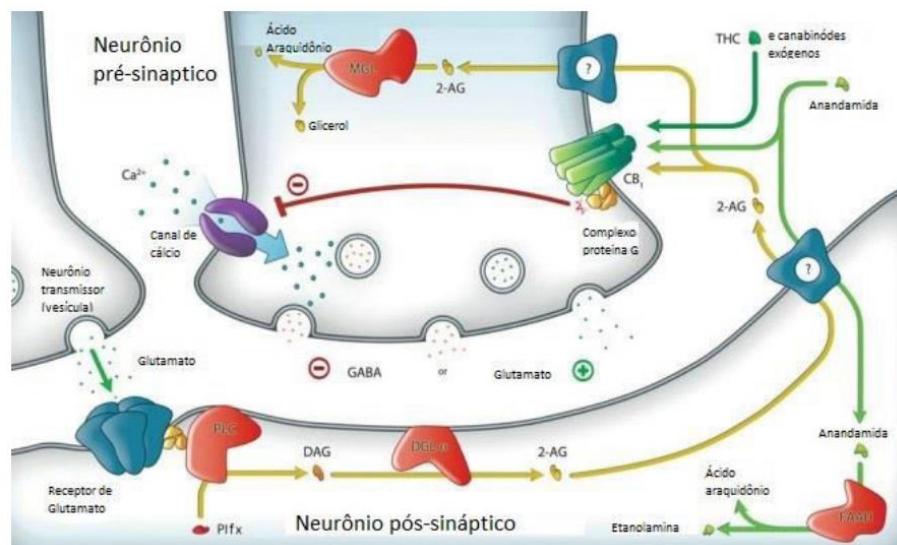
Os receptores canabinoides foram nomeados pela *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (IUPHAR), de acordo com sua ordem de descoberta, como receptores

CB1 e CB2 (Saito et al., 2010). Eles possuem domínios transmembranares e estão acoplados à proteína Gi, ligando-os a cascatas de sinalização intracelular (Maroso et al., 2016).

A estimulação desse receptor provoca os efeitos psicoativos que estão associados ao THC, além de exercer papel na regulação das respostas ao estresse, dor, regulação de energia e lipogênese (Castillo, 2012). Os receptores CB2 estão predominantemente expressos no sistema imunológico, como também em células da micróglia (Maroso et al, 2016), estando ainda sobre investigação mais profunda sobre a expressão de subtipos neuronais (Puighermanal et al., 2013) (Figura 2).

Figura 2

Esquema representativo do sistema endocanabinoide



Nota: Retirado de Matos et al., 2010.

1.2.1. Cannabis sativa

O uso da *Cannabis sativa*, com fins medicinais, foi descrito na China e Índia antes do nascimento de Cristo, chegou ao Brasil com as caravelas portuguesas em 1500, através dos escravos (Carlini, 2006; Zuardi et al., 2006). A Cannabis pertence à família *Cannabaceae*. O gênero *Cannabis* possui 3 espécies principais: *Cannabis Sativa*, *Cannabis Indica* e *Cannabis ruderalis*, atualmente reconhecidas como subespécies da *Cannabis sativa L.* (Medeiros et al., 2020). Como a Cannabis pode sofrer mudanças em decorrência do ambiente em que foi plantada, pode ser difícil distinguir as subespécies em termos químicos ou morfológicos, assim, a designação Cannabis sativa torna-se adequada para todas as plantas do gênero. A planta

é considerada anual, dicotiledónea e dióica, podendo ter plantas masculinas e plantas femininas separadamente. Quando apresenta flores masculinas e femininas em uma mesma planta, é considerada monóica (Curran et al., 2016).

A Cannabis possui mais de 500 produtos químicos em sua composição, dentre eles, estão os fitocanabinoides e os terpenos que são sintetizados nos tricomas glandulares presentes em suas flores (Aizpurua-Olaizola et al., 2016; De Backer et al., 2012) (Figura 3.).

Figura 3

Tricomas glandulares presentes nas flores da Cannabis sativa



Nota: adaptado de <https://www.growroom.net/canabinoides-conheca-os-principais-compostos-da-maconha>.

Os canabinoides referem-se a um grupo de compostos com 21 átomos de carbono, incluindo também os respectivos ácidos carboxílicos e possíveis produtos de transformação encontrados na Cannabis, alguns exemplos são: canabigerol, canabicromeno, canabidiol (CBD), Δ^8 -tetraidrocanabinol (Δ^8 -THC), Δ^9 -tetraidrocanabidiol (Δ^9 -THC), canabicitrol, canabielsoin, canabinol, canabinodiol e canabitriol (Honório et al., 2006; Mechoulam et al., 1976). Os principais canabinoides encontrados na Cannabis sativa são o Δ^9 -THC e o CBD (Cunha et al., 1980).

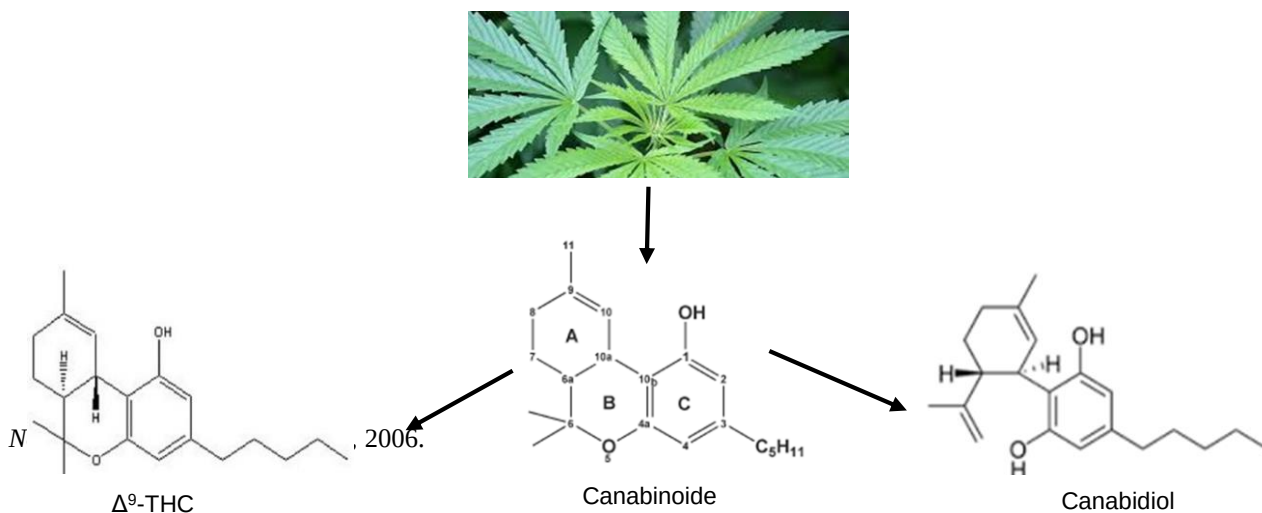
O Δ^9 -THC é o principal composto psicoativo da Cannabis e está associado a efeitos alucinógenos da planta, quando administrados em alta dosagem. Já o CBD não possui atividade psicotrópica (Kogan & Mechoulam, 2007). Evidências apontam que, quando administrados em conjunto, o CBD é capaz de reduzir os efeitos de ansiedade e os sintomas psicotomiméticos induzidos pelo THC (Zuardi et al., 2006). Um estudo com Ressonância Nuclear Magnética funcional (RNMf) confirmou a hipótese do potencial antipsicótico do CBD, demonstrando que

o pré-tratamento com ele preveniu a indução aguda de sintomas psicóticos induzidos pelo Δ^9 -THC (Bhattacharyya et al., 2010).

As estruturas típicas de um canabinoide do Δ^9 -THC e do canabidiol estão representadas na Figura 4.

Figura 4

Cannabis sativa, estrutura típica de um canabinoide e os dois canabinoides majoritários (Δ^9 -THC e o canabidiol)



Apesar de suas propriedades psicotrópicas, a *Cannabis sativa* vem sendo utilizada há séculos para fins medicinais por diversos povos e culturas. Na China, os potenciais terapêuticos da planta foram descritos há 2.000 anos, na primeira farmacopeia do mundo. As indicações do uso da planta incluíam diferentes condições médicas como: epilepsia, tuberculose, malária, constipação intestinal, dor, expectoração, entre outras (Adams et al., 1940; Honório et al., 2006; Zuardi et al., 2006).

Em 1964, quando Raphael Mechoulam isolou e sintetizou o Δ^9 -THC, abriu-se uma gama de estudos acerca da ação dos fitocannabinoides no sistema nervoso central e do efeito em diversas patologias. O THC tem sido considerado um agente psicoativo, analgésico, relaxante muscular e antiespasmódico. Além disso, é um broncodilatador, antioxidante neuroprotetor, e tem um poder anti-inflamatório 20 vezes maior que a aspirina. O CBD tem se mostrado versátil farmacologicamente, além de modular os efeitos adversos do Δ^9 -THC, também tem apresentado efeito analgésico, neuromodulador, anticonvulsivante, termorregulador, ansiolítico, antidepressivo, redutor de náusea, entre outros. Estudos apontam que, assim como o fitocannabinoides, os terpenos também indicam propriedades terapêuticas e, quando

associados através do efeito comitiva típico dos fitoterápicos, produzem resultados importantes no tratamento da dor, processos inflamatórios, depressão, ansiedade, epilepsia, câncer, infecções fúngicas e bacterianas (Russo, 2011).

A Cannabis tem sido utilizada como alternativa terapêutica em potencial para algumas doenças já bem descritas e estudadas (Devinsky et al., 2014; Zuardi et al., 2006). O tratamento da epilepsia refratária, por exemplo, apresenta resultados de redução da frequência e intensidade de crises convulsivas de difícil controle, sendo uma alternativa viável para pacientes portadores de epilepsia que não apresentam resposta aos tratamentos convencionais. Além disso, demonstra ausência de efeitos adversos tóxicos (Anderson et al., 2017; Devinsky et al., 2014; Medeiros et al., 2020).

No que se refere aos demais transtornos mentais, uma revisão sistemática com metanálise feita por Black et al. (2019), incluiu estudos que avaliavam o uso da Cannabis no tratamento de adultos com depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), síndrome de Tourette, transtorno de estresse pós-traumático ou psicose. Os autores pontuam uma ausência de evidências de alta qualidade onde os transtornos mentais sejam o alvo do tratamento, a maioria das evidências traziam estudos onde os transtornos mentais eram secundários a outra condição médica, como câncer, dor, ou esclerose múltipla. Os resultados indicaram pouca evidência no tratamento com uso da Cannabis para os transtornos estudados.

1.2.2. Ação dos Canabinoides no TEA

De acordo com Bou Khalil (2012), o CBD e o Δ^9 -THC poderiam ajudar a melhorar sintomas de TEA, já que apresentavam efeitos sedativo, anticonvulsivante e tranquilizante, e o CBD apresenta efeito antipsicótico. Como o sistema endocanabinoide já havia sido relacionado ao comportamento social em ratos, os autores sugeriram que a administração de canabinoides para crianças e adolescentes com TEA deveria ser testada, através de um estudo ético e controlado. A ideia de se utilizar tal substância no tratamento dos sintomas do TEA é reafirmada pelos achados de Aran et al. (2019), ao observarem diminuição de níveis séricos de alguns endocanabinoides em crianças com TEA, se comparados a crianças sem o transtorno, dentre eles: Anadâmida, N-palmitoiletanolamina e N-oleoiletanolamina.

Em um estudo de caso único não controlado, foi administrado, durante seis meses, o Δ^9 -THC em um menino autista de seis anos que não fazia uso de nenhuma medicação. Após o período de tratamento, houve diminuição dos escores da escala ABC nos itens de

hiperatividade, letargia, comportamento estereotipado e alteração de linguagem, fazendo com que os autores sugerissem o uso da substância como aliado aos demais tratamentos e intervenções precoces (Kurz & Blaas, 2010).

Com o objetivo de observar e caracterizar os pacientes com TEA que já estavam recebendo tratamento com Cannabis, assim como sua segurança e eficácia, Bar-Lev Schleider et al. (2019) analisaram de forma retrospectiva os dados de 188 pacientes tratados com Cannabis medicinal entre 2015 e 2017, com psiquiatras diferentes e produtos também distintos. O tratamento, na maioria dos pacientes, foi à base de óleo de Cannabis contendo 30% de CBD e 1,5% THC. Após seis meses de tratamento 82,4% dos pacientes ainda estavam em tratamento ativo, dentre eles, 30,1% relataram uma percepção de melhora significativa dos sintomas gerais, 53,7% mencionaram melhora moderada, 6,4% melhora leve e apenas 8,6% não perceberam nenhuma mudança após o uso. Qualidade de vida, humor, sono e capacidade de realizar atividades da vida diária também foram avaliados antes do tratamento e, após seis meses e, nos três constructos, houve um relato de melhora após os 6 meses de tratamento.

Kuester et al. (2017) apresentaram resultados preliminares de um estudo ainda em andamento. A amostra parcial de 20 crianças e um adulto que possuem diagnóstico de TEA foram tratados, durante 3 meses, com extrato de Cannabis sublingual. A maioria dos pacientes (67,7%) apresentou evoluções em pelo menos um dos sintomas do autismo, incluindo comunicação social, linguagem ou comportamentos repetitivos. Também houve melhora com relação a dificuldades sensoriais, alimentação e distúrbios do sono. Dois pacientes ficaram mais agitados e um mais irritado, mas tais efeitos foram normalizados após ajuste da dose.

Em outro estudo, 53 crianças, adolescentes e adultos jovens com idades entre 4 e 22 anos, receberam óleo rico em canabidiol por um ano. Os sintomas de crises de autoagressão e raiva melhoraram em 67,6% das crianças e pioraram em 8,8%. Quanto aos sintomas de hiperatividade, 68,4% relataram melhora, 28,9% não perceberam mudanças e 2,6% relataram piora. Houve relato de melhora de problemas de sono em 71,4%, enquanto 4,7% relataram piora. A ansiedade melhorou em 47,1% e piorou em 23,5%. Atrelado a estes dados, os autores pontuaram que uma das grandes vantagens foi a ocorrência de efeitos adversos leves, dentre os principais estavam sonolência e alteração do apetite (Barchel et al., 2019).

Uma revisão sistemática produzida por Silva Junior et al. (2021), encontrou 9 estudos que investigaram os efeitos clínicos da Cannabis no TEA. Os resultados de alguns estudos evidenciam melhoras nos sintomas de agitação psicomotora, descontrole emocional,

automutilação, alterações do sono, ansiedade, irritabilidade, agressividade e depressão. Além disso, foram mencionados melhoras na cognição, sensibilidade sensorial, atenção, interação social e linguagem. Considerando os ganhos obtidos e os adversos leves, os autores consideraram que o uso da Cannabis no tratamento dos sintomas associados ao TEA deveria ser melhor estudado através de ensaios clínicos.

Recentemente, Aran et al. (2021) publicaram o resultado de um estudo randomizado, duplo cego e placebo-controlado, com 150 participantes (idade de 5 a 21 anos) com TEA. Os participantes foram alocados em três grupos: o grupo 1 recebeu extrato de Cannabis da planta inteira, contendo canabidiol e $\Delta 9$ -THC em uma proporção de 20:1; o grupo 2 recebeu produto contendo canabidiol e $\Delta 9$ -THC purificados na mesma proporção; O terceiro grupo recebeu placebo. Os resultados apontaram diferenças na pontuação da escala CGI-I (respondida pelos pais) para melhora no comportamento, onde 49% do grupo do extrato da planta inteira mencionou melhora significativa contra 21% no grupo placebo. Também enfatizam a adequada tolerabilidade, com poucos efeitos adversos como sonolência e diminuição do apetite.

1.3. Impacto do isolamento social durante a pandemia da COVID-19 no TEA

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto do coronavírus – SARS-CoV-2, o vírus se espalhou por todo mundo e em março de 2020, A OMS caracterizou a doença COVID-19 como uma pandemia orientando que houvesse distanciamento social da população para diminuir a transmissão da doença (WHO, 2020).

O mundo presenciou um estado crítico da saúde: hospitais superlotados, desgaste dos profissionais de saúde, morte de entes queridos. Enquanto a vacina não chegava, foram implementadas medidas como isolamento de casos, fechamento de comércio, escolas e universidades, proibição de eventos públicos, abertura de hospitais emergenciais, distanciamento social de países (Malloy-Diniz et al., 2020).

Dados sobre o impacto de outras quarentenas, como a SARS, já mostravam um efeito negativo no estado emocional da população, sendo preditora de sintomas pós-traumáticos, angústia, irritabilidade, sintomas depressivos, ansiedade, insônia e exaustão emocional (Girdhar et al., 2020). Para Miranda et al. (2020), as crianças e adolescentes fazem parte de um grupo mais vulnerável aos efeitos psicossociais negativos da pandemia por estarem em um período crítico de desenvolvimento.

No caso das crianças e adolescentes com TEA, o impacto foi ainda maior. As crianças não só deixaram de frequentar a escola, mas também tiveram toda sua rotina alterada, deixaram de fazer seus passeios preferidos e tiveram seus tratamentos interrompidos nos meses mais críticos da pandemia (Colizzi et al., 2020). Baweja et al., (2022) discutem que, embora os sintomas de ansiedade tenham aumentado em toda população nesse período, indivíduos com TEA apresentaram ansiedade com frequência e gravidade desproporcionais, pois possuem dificuldades na flexibilidade cognitiva e necessitam de previsibilidade para se regular. Infelizmente, a falta de previsibilidade é muito estressante para a maioria dos indivíduos com TEA (Baweja et al., 2022).

Uma pesquisa online foi realizada com 527 familiares de autistas no período da pandemia. Praticamente 100% dos familiares consideraram um período desafiador aumentando os cuidados no gerenciamento das atividades diárias. O tempo livre de 78,1% das famílias foi reduzido e as atividades estruturadas também foram prejudicadas para 75,7% das crianças, além disso, 41,5% relataram problemas de comportamento mais intensos e mais frequentes (Colizzi et al., 2020).

As mudanças também impactaram a saúde mental dos pais e cuidadores de crianças com TEA. Os pais precisaram conciliar o trabalho *home office* com os cuidados dos filhos por 24 horas, aumentando o nível de estresse, sensação de exaustão e a necessidade de apoio da família (Degli Espinosa et al., 2020). O aumento na gravidade dos sintomas de TEA em crianças tem um papel importante nos níveis de estresse e bem-estar dos pais, pois, quanto maior o nível de suporte exigido, menor é a compreensão acerca das mudanças e maior demanda é requerida dos cuidadores (Yılmaz et al., 2021).

CAPÍTULO II: JUSTIFICATIVA

Considerando o aumento da prevalência do TEA nos últimos anos e o impacto significativo que o transtorno pode ter na vida do indivíduo e de sua família, muitos pais e cuidadores estão procurando intervenções alternativas para fornecer benefícios aos sintomas comportamentais centrais do autismo.

Concentrações de anandamida, um importante endocanabinoide, foram encontradas significativamente menores em crianças com TEA quando comparado à crianças controle, sinalizando que as concentrações plasmáticas de anandamida podem estar envolvidas na fisiopatologia do TEA (Karhson et al., 2018). Mais recentemente, têm-se utilizado substâncias da Cannabis no tratamento do TEA, mas o número de estudos ainda é bastante reduzido (Mostafavi & Gaitanis, 2020).

Estudos prévios mostram boa tolerabilidade e resultados satisfatórios da Cannabis medicinal na redução dos sintomas associados ao TEA, inclusive em crianças (Aran et al., 2021). Uma outra vantagem da utilização da Cannabis é a identificação de poucos efeitos colaterais, sendo estes leves. Todavia, apesar das evidências promissoras sobre a sua eficácia, ainda necessárias pesquisas adicionais até sua indicação como tratamento comprovado (Fleury-Teixeira et al., 2019; Mostafavi & Gaitanis, 2020; Silva Junior et al., 2021).

Também se considera essencial observar o impacto da substância sobre os aspectos cognitivos do paciente. Na literatura científica, também não se tem conhecimento, até o momento, de estudos de investigação acerca dos efeitos da Cannabis medicinal sobre as funções cognitivas por meio da aplicação de testes neuropsicológicos.

Deste modo, torna-se justificável a condução do presente estudo, onde avaliou-se o impacto do uso do óleo de Cannabis rico em canabidiol sobre funções cognitivas através de um estudo duplo-cego e com grupo controle.

2. CAPÍTULO III: OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o efeito do óleo de Cannabis rico em CBD sobre a cognição e comportamento de crianças com TEA.

2.2. Objetivos Específicos

- Observar a segurança do uso do óleo de Cannabis rico em CBD nas crianças;
- Investigar se há mudança no perfil neuropsicológico das crianças com TEA após uso do óleo de Cannabis rico em CBD, principalmente nas áreas de atenção, funções executivas, teoria da mente e reconhecimento de expressões faciais;
- Analisar o efeito do óleo de Cannabis rico em CBD sobre os aspectos do comportamento adaptativo (socioemocional, comunicação, coordenação motora, autonomia e comportamento);
- Observar diferenças do efeito do CBD, de acordo com a avaliação subjetiva dos pais.

3. CAPÍTULO IV: MÉTODO

3.1. Delineamento da Pesquisa

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo controlado e está de acordo com a resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, na Seção IV do capítulo II da ANVISA, que dispõe sobre regulamento para realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Trata-se de uma pesquisa “guarda-chuva” envolvendo duas testes de doutorado e dois trabalhos de conclusão de curso.

3.2. Amostra

Foi realizado um cálculo amostral, *a priori*, através do *software G Power* para o teste de hipóteses Teste t para grupos independentes, assumindo tamanho de efeito de 0,73. Os dados foram baseados em pesquisa sobre avaliação de raciocínio e flexibilidade cognitiva em crianças autistas que fizeram uso de Donepezil (Handen et al., 2011), já que não havia estudos que avaliassem o perfil cognitivo de crianças com TEA após uso de Cannabis. Foram levados como parâmetros o alfa de 0,05 e poder de 0,80. De acordo com os cálculos resultantes, seriam necessários 62 sujeitos (31 por grupo). A amostra selecionada foi de 64 crianças do espectro autista, de ambos os sexos, procedentes dos Estados da Paraíba, Rio Grande do Norte e Pernambuco. Após a randomização dos grupos e antes de iniciar o ensaio clínico, houve desistência de 4 crianças, totalizando a amostra com 60 crianças, sendo 31 do grupo cannabis e 29 do grupo placebo.

As crianças incluídas na pesquisa tinham idade que variavam entre 5 e 12 anos incompletos até a data da inscrição. Optou-se por restringir a amostra até os 12 anos de idade incompletos, visto que, conforme o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), Lei 8.069 de 1990, a adolescência está entre a faixa etária de 12 a 18 anos de idade (artigo 2º) (Brasil, 1990).

Todas as crianças participantes desse estudo apresentavam o diagnóstico de TEA, não houve seleção por nível de comprometimento, sendo incluídas crianças com comprometimento leve, moderado e grave. Os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

Os critérios de exclusão adotados foram: crianças que apresentassem comorbidades com *diabetes mellitus*, doenças autoimunes, hipertensão arterial sistêmica, epilepsia ou crianças que fizeram uso de algum produto à base de Cannabis, nos dois meses anteriores à pesquisa.

3.3. Instrumentos e Materiais

Considerando que alguns testes só podem ser aplicados a partir de 6 anos e o fato de que algumas crianças com maior comprometimento cognitivo, mesmo maiores de 6 anos, não compreendem e executam determinados testes de sua faixa etária, os instrumentos foram divididos em dois protocolos: protocolo reduzido, para crianças com faixa etária de 5 anos e/ou maior nível de comprometimento cognitivo; protocolo completo, para crianças maiores de 6 anos e que apresentavam nível de compreensão verbal e maturidade cognitiva para compreender e executar os testes selecionados. Os testes principais serão apresentados no quadro abaixo (Tabela 1), em seguida, será exposta a descrição detalhada de cada instrumento de acordo com a função avaliada.

Tabela 1

Lista dos instrumentos utilizados de acordo com a idade/ nível cognitivo

PROTOCOLO REDUZIDO	PROTOCOLO COMPLETO
Questionário sociodemográfico*	Questionário sociodemográfico*
Entrevista de Anamnese*	Entrevista de Anamnese*
Avaliação subjetiva da melhora**	Avaliação subjetiva da melhora**
INSTRUMENTOS DE RASTREIO DE SINTOMAS DO TEA	
Childhood Autism Rating Scale- CARS	Childhood Autism Rating Scale- CARS
Autism Treatment Evaluation Checklist – ATEC	Autism Treatment Evaluation Checklist – ATEC
INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE COMPORTAMENTO ADAPTATIVO	
Escala Vineland	Escala Vineland
INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	
SON-R 2 1/2 - 7 [a]	Matrizes Progressivas Coloridas de Raven – CPM-RAVEN*
	Teste de Atenção Concentrada – BPA
	Percepção/Cognição Social – NEPSY
	Subteste de Dígitos de Ordem Inversa (DIOI) – WISC-IV
	Brixton Júnior –FEE
	Tapping – FEE
	Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais-TREF

Nota. * Instrumentos aplicados somente na avaliação de base; **Instrumento aplicado somente na avaliação após o uso do produto; todos os demais foram aplicados antes e depois do uso do produto.

Descrição dos instrumentos:

3.3.1. Questionário Sociodemográfico

Questionário *on-line*, criado pelos pesquisadores com o objetivo de coletar os dados sociodemográficos, incluindo: sexo, idade, nível de escolaridade, naturalidade, procedência, estado civil dos pais, renda familiar, ocupação dos pais e quantidade de filhos.

3.3.2. Entrevista de Anamnese

Entrevista feita pelo psiquiatra da equipe com o objetivo de complementar informações colhidas no questionário sociodemográfico, incluiu perguntas sobre o histórico da gestação, parto, desenvolvimento neuropsicomotor, aquisição da linguagem, saúde geral, exames realizados, surgimento dos primeiros sintomas do TEA, rotina diária, antecedentes familiares etc.

3.3.3. Rastreamento de Sintomas do Autismo

- **Childhood Autism Rating Scale- CARS (Schopler et al., 1988), adaptação brasileira (Pereira, Riesgo, & Wagner, 2008)** - É uma escala é preenchida pelos cuidadores e auxilia no diagnóstico do TEA, diferenciando também o grau de comprometimento dos sintomas de acordo com a pontuação. Pode ser aplicada em crianças acima de dois anos de idade. É composta por 15 itens que exploram 14 domínios do comportamento normalmente alterados no TEA: 1) interação; 2) imitação; 3) resposta emocional; 4) uso do corpo; 5) uso de objetos; 6) adaptação à mudança; 7) reação a estímulos visuais e 8) auditivos; 9) a resposta e uso da gustação, olfato e tato; 10) medo ou nervosismo; 11) comunicação verbal; 12) comunicação não verbal; 13) nível de atividade; 14) nível e a coerência da resposta intelectual. As possibilidades de respostas em cada domínio variam de 1 (dentro dos limites da normalidade) a 4 (sintomas autistas graves). O ponto de corte proposto pelos autores é de 30 pontos. O intervalo entre 30 e 36 é definido como característico de autismo leve/moderado. O que se apresenta entre 37-60 pontos é definido como autismo grave.

- **Autism Treatment Evaluation Checklist - ATEC (Rimland & Edelson, 2012), adaptação brasileira (Freire et al., 2018)** – Trata-se de uma escala preenchida pelos cuidadores. O objetivo do instrumento é avaliar as dificuldades associadas ao TEA e observar periodicamente a evolução no decorrer do tratamento. É composta por 77 itens, divididos em quatro subgrupos:

14 itens que avaliam discurso; linguagem e comunicação; 20 itens sobre sociabilidade; 18 itens sobre percepção sensorial e cognição e 25 itens que mensuram aspectos de saúde física e comportamento. A avaliação pode ser feita através da pontuação das subescalas separadamente ou pelo escore total que varia de 0 a 180. Quanto menor for a pontuação, melhor é o desenvolvimento das habilidades. Um estudo analisou e traduziu e adaptou a ATEC para o português brasileiro, além disso, investigou a confiabilidade do instrumento e sua validade concorrente comparando-a com a CARS. Os resultados mostraram alta confiabilidade teste-reteste e alta validade concorrente da ATEC (Freire et al., 2018).

3.3.4. Avaliação do Desenvolvimento e Comportamento Adaptativo

- **Escala de Comportamento Adaptativo Vineland II (Sparrow et al., 2005)** - Selecionou-se a Vineland II, pois a terceira edição ainda não tinha sido publicada no Brasil no início da coleta. Trata-se de uma escala que avalia o comportamento adaptativo do nascimento aos 90 anos de idade. A Vineland II é aplicada através de entrevista semiestruturada e foi realizada com o principal cuidador da criança. O entrevistador lê as frases de cada item e o respondente classifica o comportamento da criança em: 2 para “sim, frequentemente”, se a criança produz tal comportamento; 1 para “algumas vezes ou parcialmente”; 0 para “não, nunca”; N para “não teve oportunidade”; D para “desconhecido”, quando o respondente não sabe se a criança produz ou não aquele comportamento. A escala investiga o comportamento adaptativo através dos seguintes domínios: comunicação (expressiva, receptiva e escrita); atividades de vida diária (pessoal, doméstico e comunidade); socialização (relações interpessoais, brincar e lazer, habilidades de adaptação); habilidades motoras (grossas e finas) e comportamento mal-adaptativo (internalizante, externalizante, outros e itens críticos). Dentro de cada subescala, existem itens de entrada que são aplicados de acordo com a faixa etária da criança.

3.3.5. Inteligência

- **Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (CPM-Raven) (Raven et al., 2018)** – Considerado padrão ouro mundial para avaliação de inteligência não verbal, o Raven avalia a inteligência (Fator g) e fornece informações sobre a habilidade dos indivíduos para gerar novos *insights*, ou seja, criar um raciocínio além da informação recebida, compreendendo o que não é imediatamente óbvio (habilidade edutiva). Os itens são dispostos em ordem de dificuldade crescente em três séries, sendo cada série mais difícil do que a série anterior. Os itens consistem

em um desenho ou matriz com uma parte faltando e, logo abaixo, são apresentadas seis alternativas, uma das quais completa a matriz corretamente. O examinando deve escolher uma das alternativas como a parte que falta. Na pesquisa, o teste foi utilizado apenas na avaliação de base para caracterização da amostra.

- **SON-R 2 1/2 - 7 [a] (Laros et al., 2015)** - Foi utilizado com as crianças que não possuíam maturidade cognitiva necessária para compreender o RAVEN. O teste avalia o Quociente de Inteligência (QI) em crianças de 2 anos e meio a 7 anos e 11 meses, através de 4 subtestes não-verbais (Mosaicos, Categorias, Situações e Padrões). Também são obtidos escores de execução (SON-EE), de Raciocínio (SON-ER) e o escore de QI total não-verbal (SON-QI). Possui fácil aplicação e materiais atrativos, sendo indicado para avaliação de crianças com TEA.

3.3.6. Atenção e Funções Executivas

- **Teste de Atenção Concentrada da Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção – BPA (Rueda, 2013)** – O teste de atenção concentrada faz parte da Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA) que é composta pelas etapas de atenção concentrada (AC), atenção dividida (AD) e atenção alternada (AA). O teste de atenção concentrada contém 400 estímulos distribuídos em 20 linhas com 20 estímulos cada, destes, 120 são estímulos-alvo e 280 distratores. É solicitado que a criança busque e marque os estímulos-alvo, semelhantes ao modelo da parte superior, fazendo isso a cada linha e trabalhando o mais rápido que puder durante dois minutos. O resultado final considera a soma dos estímulos-alvo que a pessoa marcou menos a quantidade de erros e omissões que cometeu.

Os testes de funções executivas: memória operacional, flexibilidade cognitiva e controle inibitório, foram selecionados com base na teoria de Diamond (2013).

- **Subteste de Dígitos de Ordem Inversa (DIOI) (Wechsler, 2013) adaptação brasileira (Wechsler, 2013)** - Subteste da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV), que avalia memória operacional, via alça fonológica. A criança ouve uma sequência de números, ditados pausadamente pelo avaliador e deve organizar e dizer os números ouvidos em ordem contrária.

- **Brixton Júnior –FEE (Roy et al., 2012), adaptação brasileira (Guerra et al., 2020)** – Subteste do protocolo de avaliação de funções executivas FEE e tem por objetivo avaliar a flexibilidade cognitiva. É apresentado à criança uma série de imagens de um sapo que salta

entre as vitórias-régia em uma sequência lógica, mas, de repente, ele muda a forma de locomoção e a criança precisa descobrir qual a lógica do novo movimento e para qual planta o sapo irá pular.

- **Tapping –FEE (Roy et al., 2012), adaptação brasileira (Guerra et al., 2020)** - Subteste do protocolo de avaliação de funções executivas FEE planejado a partir do paradigma *GO/NO GO* para avaliar controle inibitório motor. A criança é solicitada a bater com o dedo indicador da mão dominante na mesa, de acordo com as instruções de cada etapa: Etapa 1 “condicionamento simples”- a criança irá apenas reproduzir o mesmo movimento que o avaliador faz (ex: se o avaliador bater uma vez, a criança bate uma vez, se o avaliador bate duas, a criança bate duas); Etapa 2 “*GO/NO GO*” – solicita-se a criança que se o avaliador bater uma vez na mesa, ela deve fazer o mesmo, mas se ele bater duas vezes, ela não irá bater nenhuma; Etapa 3 “condicionamento conflitivo e *GO/NO GO*” – o objetivo é conflitar o condicionamento aprendido utilizando o paradigma *GO/NO GO* (se o examinador bater na mesa com um dedo, a criança bate duas, se o examinador bater na mesa duas vezes com um dedo, a criança deve bater uma vez e se o examinador bater uma ou duas vezes utilizando os dois dedos, a criança não faz nenhum movimento).

3.3.7. Cognição Social

- **Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais- TREF** – Tarefa criada pelos próprios pesquisadores em um arquivo de Power Point. São utilizadas fotografias de dois modelos de crianças (masculino e feminino), retiradas do *Radboud Faces Database* (Lagner et al., 2010), esboçando expressões de alegria, tristeza, medo e raiva. As fotografias, com 50% e 100% de intensidade das emoções, são apresentadas à criança e a mesma precisa dizer o nome da emoção correspondente.

- **Percepção/Cognição social - NEPSY - II (Korkman et al., 2007)** – Subteste da bateria Nepsy-II que avalia a habilidade da criança compreender as funções mentais dos outros e que são diferentes dos seus próprios sentimentos (teoria da mente). Na segunda parte avalia-se como as emoções se relacionam aos contextos sociais. A avaliação é feita a partir de figuras que apresentam cenários sociais, e a crianças devem dizer o que os personagens estão sentindo ou o que eles deveriam fazer em determinada situação.

3.3.8. Linguagem

Para avaliação da linguagem foram considerados os itens de linguagem da escala CARS e ATEC preenchidas pelos pais e também os itens da escala Vineland que compõem a área de avaliação da linguagem.

3.3.9. Avaliação Subjetiva da Melhora

No final da pesquisa, perguntou-se aos responsáveis se eles perceberam uma melhora geral dos sintomas de seu filho. As opções de respostas eram: “não”, “tenho dúvidas” ou “sim”.

3.3.10. Produto à Base de Cannabis

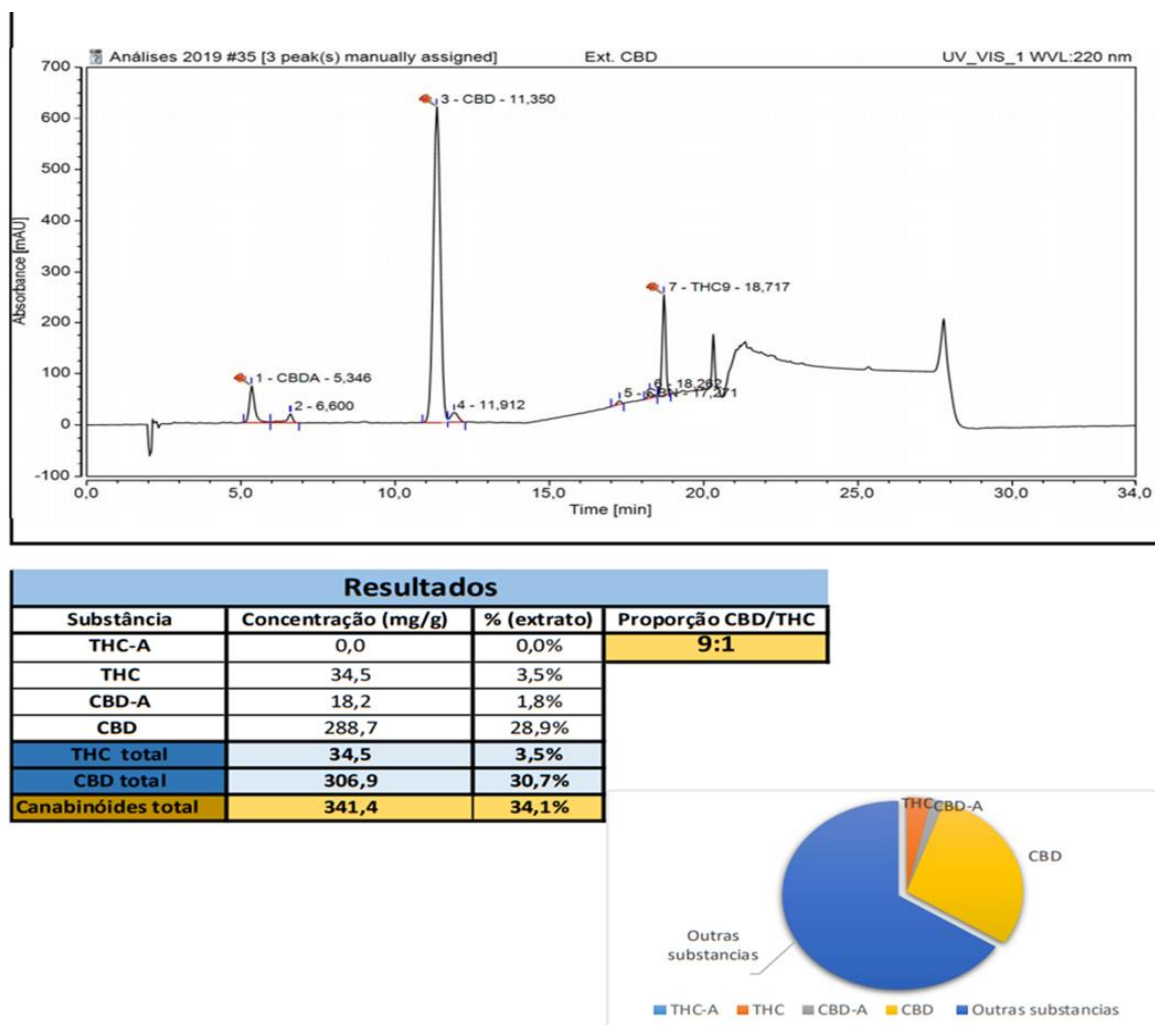
No ensaio clínico utilizou-se o óleo de Cannabis rico em CBD, na concentração de 0,5%. Todos os frascos eram derivados do mesmo lote para garantir as mesmas características fitoquímicas e farmacobotânicas, durante a produção do óleo. A Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE) forneceu o produto de forma voluntária. Para evitar qualquer interrupção no tratamento das crianças, foi elaborado um cronograma durante o desenvolvimento da pesquisa.

O produto placebo foi fabricado com a mesma base do óleo de Cannabis, apresentando a mesma consistência, coloração, odor e as demais características organolépticas, impossibilitando a identificação da diferença entre ambos pelos participantes e pela equipe multidisciplinar que acompanhou os mesmos. Apenas os nomes das crianças foram colocados nos rótulos dos frascos, sem nenhuma informação adicional.

O óleo de Cannabis utilizado nessa pesquisa apresentava uma quantidade de canabinoides total de 341,4 mg/g, sendo que, deste total, 28,9% eram de CBD, representando uma proporção de 9:1 CBD:THC, conforme pode ser observado na análise fitoquímica abaixo (Figura 5).

Figura 5

Análise fitoquímica do óleo de Cannabis rico em CBD usado na pesquisa.



Fonte: Laboratório da ABRACE e Farmacêutico responsável Dr. Carlos Espínola.

3.4. Procedimentos

3.4.1. Recrutamento da Amostra

A primeira etapa do recrutamento foi realizada através de divulgação do projeto nas instituições de apoio ao autista, grupos de *whatsapp* e nas mídias sociais (*Facebook* e *Instagram*) para recrutamento das crianças com TEA. Foi construído um *site* onde os

interessados puderam inscrever-se, para a realização deste ensaio clínico, preenchendo o questionário sociodemográfico e a escala de rastreio CARS.

Em seguida, foram aplicados os primeiros critérios de inclusão e exclusão. Os pesquisadores entraram em contato com os responsáveis das crianças selecionadas nessa etapa para esclarecer mais detalhes sobre a pesquisa e tirar dúvidas adicionais. Diante do consentimento verbal dos pais, encaminhou-se o TCLE para assinatura. O Termo de Assentimento do menor não foi necessário, visto que muitas crianças possuíam imaturidade cognitiva ou deficiência intelectual, então, o responsável pela criança que teve o poder de consentir que o filho participasse da pesquisa. O TCLE trazia todas as informações do protocolo, inclusive foi solicitada autorização para fotografar e filmar a criança, durante a pesquisa. Por fim, as avaliações de base foram agendadas com todas as crianças participantes desse estudo.

3.4.2. Randomização da Amostra

Após o recrutamento, o psiquiatra da pesquisa teve um primeiro contato com os pais e a criança para fazer a confirmação do diagnóstico, solicitar os exames laboratoriais e observar o nível de comprometimento do TEA. Foi realizada uma randomização estratificada das 64 crianças selecionadas, considerando os níveis de gravidade para certificar-se de que houve uma distribuição homogênea dos níveis entre os grupos. A randomização foi feita utilizando-se o *True Random Number Service*, desenvolvido pela Escola de Ciência da Computação e Estatística em Dublin, na Irlanda, e disponível pelo endereço eletrônico: www.random.org. O modo gerador de sequências utilizado pelo investigador principal produziu 64 códigos alfanuméricos aleatórios, compostos por três dígitos cada, que foi entregue ao graduando do curso de Farmácia, membro externo à pesquisa.

O graduando de farmácia era o único que tinha conhecimento do resultado da randomização e era responsável por pegar os frascos semanalmente na farmácia, colocar os nomes de cada criança no rótulo do produto correspondente e entregar ao psiquiatra da pesquisa que distribuía aos familiares. Todos os demais pesquisadores que são da área da saúde e tiveram contato direto com os pacientes estavam cegos para o tratamento fornecido. O segredo da lista de randomização só foi revelado, após término da pesquisa.

3.4.3. Aplicação do Protocolo Clínico

A etapa de avaliação psiquiátrica foi a primeira a ser conduzida, feita por um único médico psiquiatra da infância e adolescência, capacitado para avaliar as crianças com TEA. O profissional já tinha em mãos, o questionário sociodemográfico preenchido pelos responsáveis através do *site* durante a etapa de recrutamento, contendo os dados sociodemográficos, queixa principal, história atual da doença, antecedentes pessoais e familiares. Além disso, foi solicitado que os responsáveis levassem laudos de outros profissionais e todos os exames anteriores (laboratoriais ou de imagem) já realizados. Os familiares receberam acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT) pelos estudantes de Farmácia que participavam da pesquisa, incluindo orientações sobre possíveis interações medicamentosas e/ou qualquer dúvida relacionada ao desenvolvimento da pesquisa.

Antes de iniciar o uso do produto, todas as crianças foram submetidas à avaliação laboratorial, constando provas de função renal e atividade inflamatória hepática ou lesão hepática, além de hemograma e glicemia de jejum (Tabela 2). Era planejado que os exames fossem repetidos após o término da fase clínica para avaliar possíveis alterações dessas taxas com o objetivo de avaliar a segurança do óleo, mas, devido à pandemia da COVID-19, a avaliação laboratorial pós-tratamento não foi possível ser realizada. Entretanto, na avaliação clínica, após as 12 semanas do estudo, nenhuma criança apresentou alguma queixa que pudesse estar relacionada principalmente a alterações das funções hepática e renal. Foi orientado aos familiares responsáveis que não mudassem no período da pesquisa, os profissionais e as terapias que já faziam parte da rotina da criança antes do estudo. Desse modo, caso ocorresse qualquer mudança importante na equipe, terapias ou na vida familiar (perda de familiar, separação, mudança de endereço ou escola) que pudesse interferir direta ou indiretamente no comportamento da criança, deveria ser comunicada imediatamente aos pesquisadores, porém a pandemia da COVID-19 aconteceu no período do tratamento, modificando a rotina de praticamente todas as crianças.

Tabela 2

Análise dos exames laboratoriais realizados antes de iniciar a pesquisa

Exames laboratoriais	Grupo cannabis (n=31)	Grupo Placebo (n=29)
Hemácias (milhões-mm ³)	4,8 (0,3)	4,8 (0,4)
Hemoglobina (g-dL)	13,1 (0,7)	13,5 (1,0)

Hematócrito (%)	38,1 (2,1)	38,6 (2,5)
Leucócitos (mm ³)	7.859,0 (1.858,8)	10.159,6 (8.235,1)
Plaquetas (mm ³)	318.833,3 (67.751,1)	324.916,7 (58.431,6)
Glicose (mg-dL)	91,8 (5,8)	90,2 (7,4)
Ureia (mg-dL)	23,1 (5,6)	20,0 (5,4)
Creatinina (mg-dL)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)
TGO (U-L)	28,9 (5,9)	30,2 (7,8)
TGP (U-L)	18,3 (9,2)	20,8 (16,7)

Nota. Média (desvio-padrão)

Após toda essa etapa inicial de avaliação e randomização dos grupos, as 64 crianças foram divididas em dois grupos. Um grupo de 32 crianças receberia o óleo de Cannabis rico em CBD, sendo esse grupo chamado de Grupo Tratado/Cannabis e o outro grupo de 32 crianças receberia o placebo, sendo esse grupo chamado de Grupo Controle/Placebo. Nesse momento, três crianças do grupo placebo e uma criança do grupo tratado desistiram da pesquisa. O psiquiatra da pesquisa também orientou para que, em nenhum momento, as crianças deixassem de usar seus fármacos convencionais, caso os estivessem utilizando, para iniciar o placebo ou o óleo de Cannabis.

A avaliação neuropsicológica de base foi realizada em duas sessões, com duração de aproximadamente 50 minutos cada. Os pais já haviam recebido e preenchido a escala ATEC. Enquanto as crianças eram atendidas pela neuropsicóloga, outro pesquisador realizava com os pais a Escala Vineland em sala vizinha.

Os testes neuropsicológicos foram selecionados de acordo com a faixa etária, nível de compreensão e comprometimento cognitivo da criança.

As consultas psiquiátricas, orientações farmacoterapêuticas e exames laboratoriais foram realizados no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB). As avaliações neuropsicológicas aconteceram no consultório particular da avaliadora e contou com a colaboração de uma psicóloga assistente e um estudante de psicologia.

Foi entregue a todos os responsáveis pelas crianças o frasco branco e não translúcido, com gotejador próprio, e dadas orientações sobre o uso e armazenamento do produto, além das

questões legais: ao transportar o produto, quando necessário, deveria levar junto a receita médica, que foi prescrita na consulta e o TCLE assinado pelo pesquisador. Orientou-se que o cuidador iniciasse sempre com a dose de 3 gotas, a cada 12 horas, preferencialmente com estômago vazio e com intervalo de, no mínimo, uma hora antes ou após o uso de medicamento, principalmente os antipsicóticos.

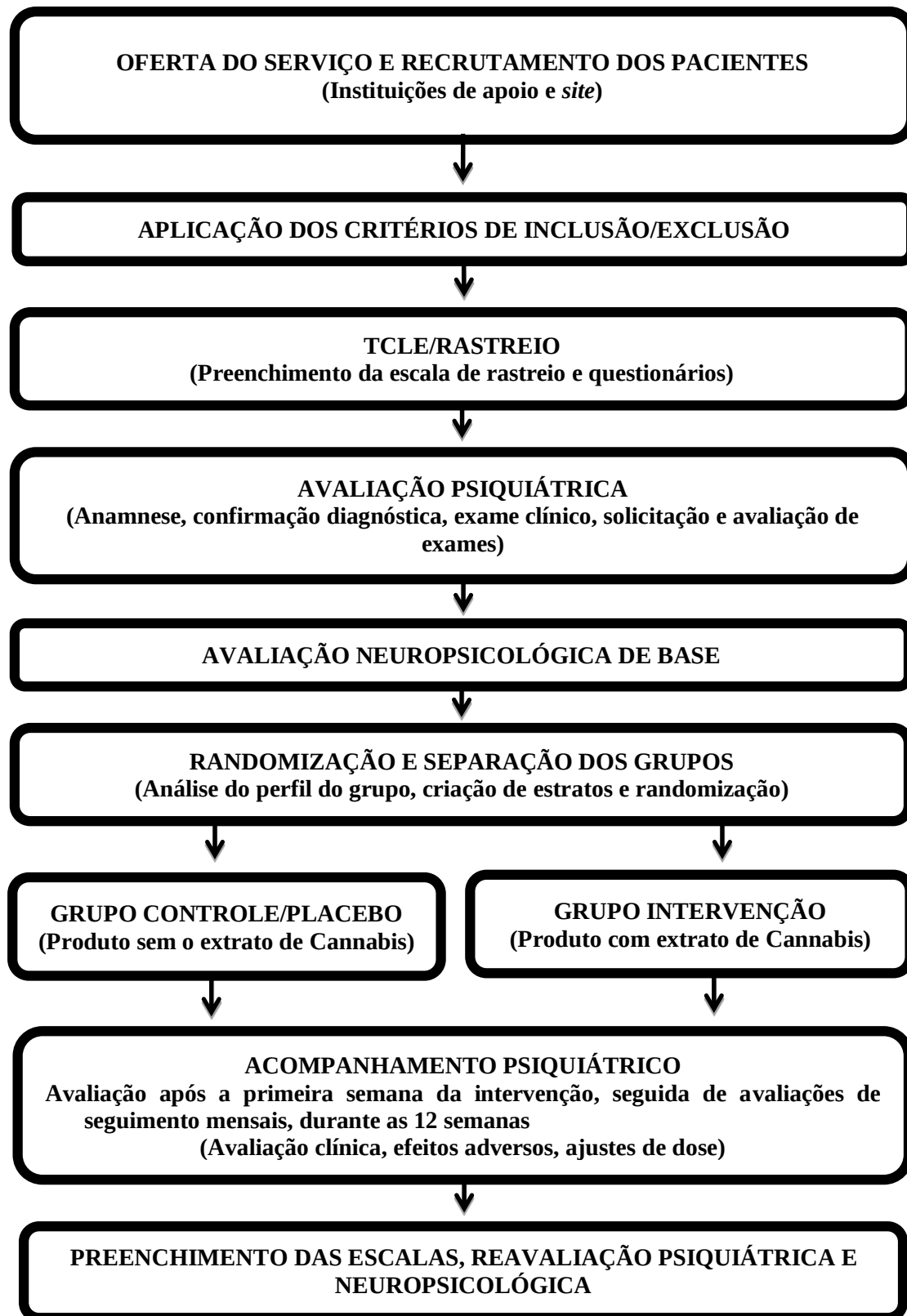
O psiquiatra da pesquisa realizou, além das consultas iniciais e finais, um acompanhamento semanal com os familiares, através de mensagens ou videochamadas (duas vezes por semana) e consultas de seguimento mensais com cada criança (presencialmente ou por telemedicina). Através das consultas médicas semanais era realizado o ajuste da dose, análise de evolução e controle de efeitos indesejados, até que a dose fosse estabilizada e não houvesse relato de efeitos adversos importantes. Quando a criança atingia a dose adequada, o pesquisador orientava o responsável que mantivesse a mesma dose até o final da pesquisa e, quando havia piora com o aumento da dose, orientava-se ao responsável que reduzisse duas gotas a cada 3 dias até chegar à dose que estava adequada.

Na avaliação pós-tratamento, todos os pais preencheram as escalas de autopreenchimento e realizaram a consulta com psiquiatra através de telemedicina, porém, em decorrência da pandemia e da necessidade de os testes serem aplicados de forma presencial, a avaliação neuropsicológica foi reduzida para apenas uma sessão e nem todas as crianças puderam comparecer. Algumas avaliações foram realizadas de forma domiciliar. Para as crianças que não compareceram à reavaliação por motivos da pandemia, a escala Vineland foi feita através de ligação telefônica.

Um resumo dos procedimentos foi apresentado, através de fluxograma (Figura 6).

Figura 6

Fluxograma do desenvolvimento da pesquisa clínica



A coleta de dados da pesquisa teve duração de cinco meses e foi iniciada em janeiro de 2020. As avaliações de base e administração do óleo de Cannabis/placebo foram realizadas de maneira contínua iniciando com blocos de 10 crianças a cada semana, após a avaliação 5 crianças do bloco eram alocadas no grupo cannabis e 5 no grupo placebo (Tabela 3).

Tabela 3

Cronograma do início e término do ensaio clínico

	JAN 2	FEV 1	FEV 2	MAR 1	MAR 2	ABR 1	ABR 2	MAI 1	MAI 2
BLOCO 1	Aval.	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Reaval.		
BLOCO 2	Aval.	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Reaval.		
BLOCO 3		Aval.	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Reaval.	
BLOCO 4		Aval.	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Reaval.	
BLOCO 5			Aval.	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Reaval.
BLOCO 6			Aval.	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Óleo	Reaval.

Nota. Cada bloco continha 10 crianças.

Meses estão devididos por quinzena (ex: FEV1 = primeira quinzena; FEV2 = segunda quinzena)

Aval. = avaliação de base; Óleo = fase de uso da substância de óleo rico em CBD ou óleo placebo; Reav. = reavaliação final.

O objetivo da análise foi verificar se há diferença média entre os grupos, levando-se em consideração o fator tempo (antes e depois) nas variáveis de interesse do estudo. Todas as análises e tabulação dos dados foram procedidas no *software* SPSS 21.0 e Microsoft Office Excel 2013. O nível de significância adotado para toda a análise foi de 5%.

Desejou-se, então, testar a hipótese nula de que não há diferença média na variável de interesse, levando-se em consideração os fatores grupo (cannabis e placebo) e tempo (antes e depois) *versus* a hipótese alternativa de que há diferença média na variável de interesse, levando-se em consideração os fatores grupo (cannabis e placebo) e tempo (antes e depois).

Como os pressupostos de normalidade, homocedasticidade e independência dos erros, sofreram distorções em algumas variáveis e não há disponível, na literatura, uma técnica não-paramétrica correspondente à análise de variância mista para dois fatores, foi utilizada uma análise não-paramétrica simples para cada fator individualmente. Foram comparados, assim, os resultados dos grupos cannabis e controle através do teste *Mann Whitney*. A comparação entre

os tempos antes e depois dentro de cada grupo foi feita através do teste de *Wilcoxon* para amostras dependentes.

3.5. Aspectos Éticos

A presente pesquisa teve submissão aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, sob o Número do CAAE 89392518.4.0000.5188, obedecendo todas as recomendações de ética e pesquisa com seres humanos (Resolução CNS 466/12), preservando-se o sigilo da identidade dos participantes (ANEXO C).

Além disso, foram respeitados todos os princípios éticos que estão previstos na nova Resolução nº. 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que aprova as diretrizes de pesquisas com seres humanos, preconizando os aspectos da autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça, tudo em benefício e proteção ao paciente, à sociedade e ao Estado.

Por fim, o estudo também foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob o número 10743, e pode ser encontrado no *site* <https://ensaiosclinicos.gov.br>.

Todos os responsáveis das crianças assinaram o TCLE, respeitando-se sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida sem qualquer penalidade. Foi garantido aos participantes da pesquisa total anonimato, primando-se, ainda, pelo livre acesso aos resultados, conforme estabelece a resolução citada acima.

Ao final do estudo, como benefício para todos os participantes dessa pesquisa, aqueles que quisessem adquirir o produto à base de Cannabis usado na pesquisa, teriam que se cadastrar na ABRACE e teriam suas anuidades isentas para aquisição do produto. Já as crianças que ficaram no grupo placebo, tiveram o direito de receber gratuitamente o óleo de Cannabis rico em CBD pelo mesmo que o grupo tratado recebeu, durante a realização da pesquisa.

3.6. Impacto da COVID-19 na metodologia do estudo

Como apresentado no cronograma da Tabela 3, a fase do ensaio clínico aconteceu entre o período de janeiro e maio de 2020. Em março de 2020 a OMS caracterizou a COVID-19 como uma pandemia, orientando que houvesse distanciamento social da população para diminuir a transmissão da doença (WHO, 2020). Esse período de isolamento deixou toda

população muito sensibilizada e amedrontada com o aumento do número de casos da doença e de mortes. As famílias participantes da pesquisa também ficaram assustadas e inseguras, com medo de sair de casa e expor os filhos ao vírus. Várias mudanças aconteceram na vida das crianças (interrupção da rotina escolar e tratamentos multidisciplinares, algumas se mudaram para casa dos avós ou fazenda, os pais passaram a trabalhar de casa etc.).

As consultas com o psiquiatra passaram a ser feitas através de chamada de vídeo. No início de abril, o primeiro grupo finalizou as 12 semanas de uso da substância. Ajustes e mudanças do projeto tiveram que ser realizados para adequar-se à nova realidade. Alguns serão mencionados a seguir:

- Como a testagem cognitiva, após o uso da substância, precisava ser feita de modo presencial, houve redução da quantidade de testes (o Raven por exemplo, não foi aplicado na reavaliação), para que pudesse ser feita em apenas uma sessão;
- Os pesquisadores realizaram as consultas nos domingos para que não houvesse contato com outras pessoas do prédio e da clínica. Davam um intervalo de 15 minutos entre cada atendimento, utilizaram todos os equipamentos de segurança, incluindo avental, touca, máscara e face-shield. Após cada atendimento todos os objetos eram higienizados;
- Algumas crianças foram avaliadas em domicílio;
- Alguns pais não autorizaram a reavaliação neuropsicológica e fizeram somente as entrevistas e preenchimento das escalas;
- Os exames de sangue não foram realizados novamente após o término do ensaio clínico;

Houve um esforço de toda equipe para manter o cronograma da pesquisa e minimizar os impactos naturais da situação, mas, evidentemente consideramos que variáveis intervenientes surgiram e influenciaram o estudo.

4. CAPÍTULO V: RESULTADOS

Diante da desistência de quatro sujeitos após a randomização, porém antes de iniciarem o uso do produto, a presente pesquisa contou com a participação de 60 crianças, sendo 31 do grupo cannabis e 29 do grupo placebo.

Todos os responsáveis responderam às entrevistas e às escalas de autopreenchimento antes e depois do uso do produto, porém em decorrência do início da pandemia, algumas crianças não puderam realizar a avaliação neuropsicológica presencial por motivos de locomoção ou porque os pais não queriam expor os filhos, saindo de casa ou recebendo os pesquisadores em casa. Nesses casos, as crianças finalizaram o período de 12 semanas do uso da substância, realizaram as consultas com o psiquiatra e também responderam à Vineland de forma on-line.

Um total de 49 crianças, sendo 28 do grupo cannabis e 21 do grupo placebo, participaram da testagem presencial depois da intervenção. Dentre as crianças reavaliadas, 12 foram avaliadas em domicílio (sendo 7 do grupo cannabis e 5 do grupo placebo), pois os pais não aceitaram ir ao consultório, mas receberam a pesquisadora em casa.

Com relação ao protocolo de testes realizado, 30 crianças fizeram o protocolo reduzido de testes, sendo 17 do grupo cannabis e 13 do grupo placebo. As crianças que foram submetidas ao protocolo completo e participaram da avaliação antes e depois do produto, foram um total de 19, sendo 11 do grupo cannabis e 8 do grupo placebo. Por este motivo existe uma mudança no N das tabelas.

4.1. Análise sociodemográfica dos genitores

Foram avaliadas algumas variáveis sociodemográficas dos genitores para melhor compreensão do contexto familiar das crianças.

A idade média das mães quando deram à luz o filho foi de 29,46 no grupo total, variando entre 16 e 42 anos de idade, e as dos pais foi de 33,10, variando de 20 a 48 anos de idade. Portanto, percebe-se, uma variação contendo de adolescentes a adultos de meia-idade.

Com relação ao grau de escolaridade, foi possível observar que as mães dos participantes da pesquisa possuíam ensino médio completo (29,63%) e a maioria dos pais apresentavam ensino superior completo (31,58%).

A maior parte das crianças avaliadas possuíam irmãos (65%), sendo que 18,3% possuíam um irmão autista. Na amostra havia um par de irmãos gêmeos e dois pares de irmãos não gêmeos, totalizando 10% dos participantes.

38,3% dos genitores relataram que um deles, em algum momento da vida, precisaram parar de exercer suas atividades laborais em decorrência dos cuidados com o filho autista (geralmente a genitora). A Tabela 4 apresenta detalhadamente os dados.

Tabela 4

Dados sociodemográficos dos genitores das crianças com TEA

Variável (pais)	Grupo cannabis (n = 31)	Grupo placebo (n = 29)
Idade da mãe (na concepção)	29,00 (6,09)	30,00 (6,85)
Idade do pai (na concepção)	34,05 (6,69)	32,10 (5,67)
Escolaridade da mãe		
Ensino Fundamental	1 (3,57)	3 (11,54)
Ensino Médio	11 (39,28)	7 (26,92)
Ensino Superior	10 (35,72)	10 (38,46)
Pós-graduação	6 (21,43)	6 (23,08)
Escolaridade do pai		
Ensino Fundamental	0 (0,00)	1 (5,56)
Ensino Médio	4 (20,00)	7 (38,89)
Ensino Superior	10 (50,00)	6 (33,33)
Pós-graduação	6 (30,00)	4 (22,22)
Outro filho		
Não	11 (35,48)	10 (34,48)
Sim	14 (45,16)	14 (48,28)
Sim e autista	6 (19,35)	5 (17,24)
Pai ou mãe trabalham		
Ambos não trabalham	1 (3,23)	2 (6,90)
Ambos trabalham	20 (64,52)	14 (48,28)
Um dos pais precisou parar	10 (32,26)	13 (44,83)

Nota. Variáveis nominais e categóricas: n (%). Variáveis contínuas: média (desvio-padrão).

4.2. Dados Sociodemográficos e Caracterização da Amostra

Os dados sociodemográficos e principais dados que caracterizam a amostra estão apresentados na Tabela 5. Das 60 crianças que participaram da pesquisa, 52 (86,67%) eram do sexo masculino e 8 (13,33%) do sexo feminino. A faixa etária variou entre 5 e 12 anos com idade média de 7,68 ($\pm 1,74$), tendo também média semelhante dentro dos grupos. Com relação

à inclusão das crianças participantes na escola, a maioria (93,34%) frequenta a escola e 76,67% estão matriculadas na série de acordo com a faixa etária.

Com relação aos tratamentos multidisciplinares, 78,33% dos participantes realizam algum tipo de tratamento, sendo a maioria atendida pela rede pública (38,33%). Os tratamentos mais comuns realizados pelas crianças foram pela fonoaudiologia (29%), pela terapia ocupacional (24%) e pela psicologia (23%).

Neste estudo, foram incluídos os três possíveis graus de TEA. Das 60 crianças participantes, 43,3% foram diagnosticadas com grau leve (nível 1 de suporte), 48,3% com grau moderado (nível 2 de suporte) e 8,3% com grau grave (nível 3 de suporte). É importante ressaltar que, os diferentes graus estiveram distribuídos de forma semelhante entre os grupos.

O uso de outros psicotrópicos foi registrado pelos pesquisadores. Das crianças participantes, 28 (46,7%) começaram a pesquisa com algum psicotrópico, sendo 12 (20%) do grupo cannabis e 16 (26,7%) do grupo placebo. Os fármacos utilizados eram os seguintes: periciazina, levomepromazina, risperidona, aripiprazol, metilfenidato, lisdexanfetamina, ácido valpróico, carbamazepina, clomipramina, sendo a risperidona o mais utilizado (59,5%), como apresentado na Tabela 6. Apesar dos pesquisadores terem solicitado que os pais não mudassem a conduta terapêutica durante o estudo, três crianças interromperam o uso por decisão dos próprios genitores, sendo dois do grupo cannabis. No decorrer da pesquisa, 27 crianças (45%) não utilizavam nenhum psicotrópico. Todavia, duas crianças não usavam nenhum medicamento no início da pesquisa, mas houve a necessidade de introduzir posteriormente, sendo ambos do grupo placebo.

Tabela 5

Dados sociodemográficos e caracterização da amostra

Variável (crianças)	Grupo cannabis (n = 31)	Grupo placebo (n = 29)	Qui quadrado
Sexo			
Masculino	25 (80,65)	27 (93,10)	p= 0,246
Feminino	6 (19,35)	2 (6,90)	
Idade	7,64 (1,76)	7,72 (1,75)	
Escolaridade da criança			
Não frequenta	2 (6,45)	2 (6,90)	----
Está aquém da série esperada	4 (12,90)	6 (20,69)	----
Está de acordo com série esperada	25 (80,65)	21 (72,41)	----
Tipo de tratamento			

Não faz	6 (19,35)	7 (24,14)	----
Público	14 (45,16)	9 (31,03)	----
Particular	7 (22,58)	11 (37,93)	----
Misto	4 (12,90)	2 (6,90)	----
Terapia ocupacional	16 (51,61)	17 (58,62)	----
Fisioterapia	1 (3,23)	1 (3,45)	----
Fonoaudiologia	19 (61,29)	20 (68,97)	----
Psicologia	15 (48,39)	17 (58,62)	----
Psicopedagogia	11 (35,48)	12 (41,38)	----
Outros tratamentos	6 (19,35)	2 (6,90)	----
Faz uso de psicotrópicos			
Não	17 (54,84)	10 (34,48)	----
Sim e continua	12 (38,71)	16 (55,17)	----
Usava e parou	1 (3,23)	2 (6,90)	----
Não usava e iniciou	1 (3,23)	1 (3,45)	----
Grau			
Leve	13 (41,94)	13 (44,83)	p= 0,801
Moderado	16 (51,61)	13 (44,83)	
Grave	2 (6,45)	3 (10,34)	

Nota. Variáveis nominais e categóricas: n (%). Variáveis quantitativas: média (desvio-padrão).

Tabela 6

Fármacos utilizados pelas crianças durante o ensaio clínico

Fármaco	Grupo cannabis (n = 31)	Grupo placebo (n = 29)	Total (n=60)
Risperidona	11 (78,57)	11 (47,83)	22 (59,50)
Metilfenidato	1 (7,14)	1 (4,35)	2 (5,41)
Dislexanfetamina	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)
Ácido Valpróico	1 (7,14)	1 (4,35)	2 (5,41)
Periciazina	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)
Levomepromazina	0 (0,0)	2 (8,70)	2 (5,41)
Clomipramina	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)
Aripiprazol	1 (7,14)	2 (8,70)	3 (7,89)
Carbamazepina	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)
Fenobarbital	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)
Aristab	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)
Sulpan	0 (0,0)	1 (4,35)	1 (2,70)

Nota. Variáveis nominais e categóricas: n (%).

4.3. Informações de Dose, Efeito Colateral, Melhora Subjetiva e Interferência do Isolamento Social

Ao analisar a dosagem utilizada, a Tabela 7 mostra que as crianças do grupo cannabis usaram uma quantidade média diária de gotas (47,42 gotas, que corresponde a uma dose média

de aproximadamente 12 mg do óleo de Cannabis rico em CBD/dia) acima da quantidade média diária de gotas usada pelo grupo placebo (40,96 gotas, que corresponde a uma dose média de aproximadamente 10 mg do óleo de Cannabis rico em CBD/dia).

Os efeitos adversos mencionados pelos pais foram mínimos (tontura, insônia, cólica e ganho de peso), relatados por apenas 4 crianças (12,9% das crianças do grupo) do grupo cannabis. Porém, também houve relatos de efeitos adversos em 5 crianças (17,24%) do grupo placebo (fadiga, diarreia, cólica e diminuição do apetite).

Quando os pais do grupo placebo foram questionados se haviam percebido melhoras gerais no desenvolvimento do filho, 12 (41,38%) disseram não ter percebido nenhuma melhora, 7 pais (24,14%) responderam que ficaram na dúvida se perceberam ou não mudanças positivas e 10 (34,48%) responderam que sim, perceberam melhoras gerais na sintomatologia do filho. Já no grupo que fez uso do óleo rico em CBD, 7 pais (22,58%) mencionaram não perceber evoluções, apenas 3 pais (9,68%) tiveram dúvidas. Por fim, 21 pais (67,74%) do grupo cannabis responderam que sim, percebendo melhoras gerais no desenvolvimento do filho. Nota-se assim que o número de pais que perceberam melhoras foi bem mais expressivo. O teste Qui quadrado confirma que as respostas oscilam em virtude do grupo de forma estatisticamente significativa ($p = 0,034$).

Diante do quadro de pandemia da COVID-19, também foi perguntado aos pais, se o isolamento social interferiu de alguma maneira no desenvolvimento do filho. A maior parte, 38 pais (63,33%) do grupo geral respondeu que não perceberam interferência significativa, 5 (8,33%) consideram que houve interferência apenas no início do isolamento e 17 pais (28,33%) afirmaram que perceberam interferência em alguma área cognitiva ou comportamental da criança. As respostas foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 7

Informações de dosagem, efeito colateral, melhora subjetiva e interferência do isolamento social

Variável (crianças)	Grupo cannabis (n = 31)	Grupo placebo (n = 29)	Qui quadrado
Quantidade de gotas usadas	47,42 (15,22)	40,96 (18,86)	---
Efeitos adversos	4 (12,90)	5 (17,24)	---
Melhora subjetiva			
Não	7 (22,58)	12 (41,38)	$p = 0,034^*$
Dúvida	3 (9,68)	7 (24,14)	
Sim	21 (67,74)	10 (34,48)	
Percepção subjetiva^a			

Não	19 (61,29)	19 (65,52)	p = 0,408
Só no início	4 (12,90)	1 (3,45)	
Sim	8 (25,81)	9 (31,03)	

Nota. Variáveis nominais e categóricas: n (%). Variáveis quantitativas: média (desvio-padrão).

*p < 0,05.

^a Percepção subjetiva de piora comportamental no período de isolamento social.

4.4. Perfil de Inteligência não Verbal na Linha de Base

As crianças tiveram seu nível de inteligência mensurado através de testes de inteligência não verbais na avaliação inicial (CPM-Raven e SON-R. O SON-R foi aplicado para crianças mais comprometidas ou que não compreenderam o CPM- Raven). O CPM-Raven foi aplicado apenas na primeira avaliação, pois, como a segunda avaliação foi feita no período da pandemia, houve a necessidade de reduzir os instrumentos para apenas uma sessão. Nesse item é apresentado o perfil intelectual considerando os resultados da primeira avaliação.

Na avaliação inicial 38 Crianças (63,33%), sendo 20 do grupo cannabis e 18 do grupo placebo, tiveram o QI medido através do SON-R, não possuindo um nível cognitivo para realizar os demais testes neuropsicológicos. 22 crianças (36,66%) foram avaliadas através do CPM- Raven, sendo 11 do grupo cannabis e 11 do grupo placebo.

A análise da classificação de QI demonstra que no grupo geral, a maioria (n= 39, 65%) das crianças da amostra total apresentaram um QI total abaixo de 70 (classificação Extremamente Baixa) (ver Tabela 8).

Comparando os grupos, percebe-se que o grupo placebo teve um número maior de crianças dentro da classificação média (n= 5, 17,2%) do que o grupo cannabis (n=3, 9,7%). O grupo das crianças que fizeram uso do óleo de Cannabis demonstrou maior número de crianças com o QI Extremamente Baixo (n=20, 64,5%) se comparado às crianças que usaram o produto placebo (n=19, 65,5%). Quando se considerou a média do percentil do QI entre os grupos, não se observaram diferenças significativas.

Tabela 8

Classificação do QI na Linha de base de ambos os grupos

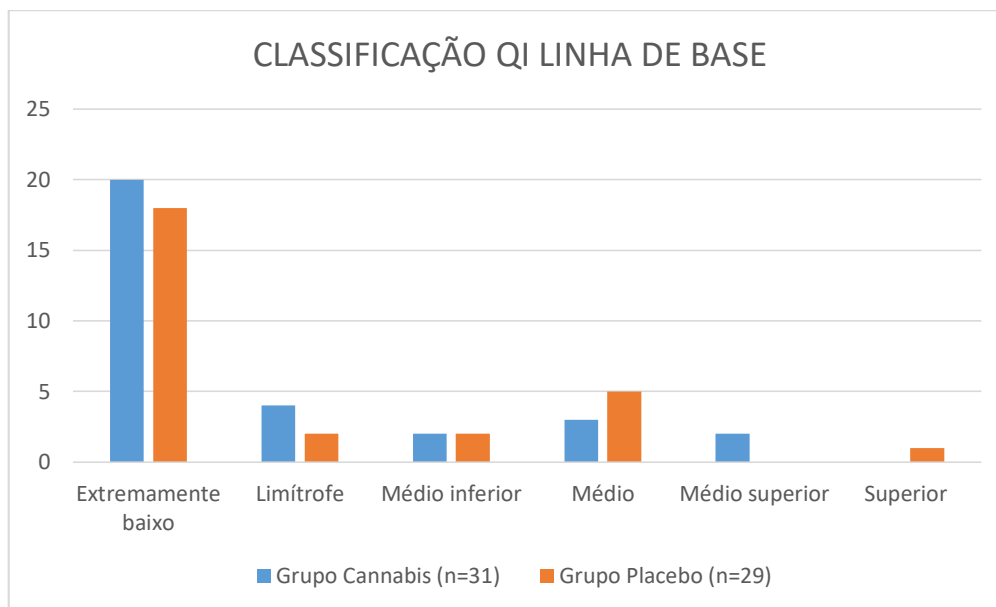
Variável	Grupo cannabis (n = 31)	Grupo placebo (n = 29)	Total (n = 60)	Mann Whitney (entre os grupos)
Classificação QI				
Extremamente baixo	20 (64,5)	19 (65,5)	39 (65,0)	
Limítrofe	4 (12,9)	2 (6,9)	6 (10,0)	
Médio inferior	2 (6,5)	2 (6,9)	4 (6,7)	

Médio	3 (9,7)	5 (17,2)	8 (13,3)	
Médio superior	2 (6,5)	0 (0)	2 (3,3)	
Superior	0 (0)	1 (3,4)	1 (1,7)	
Escoe Percentil QI	13,03 (22,62)	14,28 (24,19)	13,63 (23,20)	p = 0,891

Nota. Classificação QI: n (%). Escore percentil QI: média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*.

Figura 7

Frequência da classificação do QI na Linha de base por grupos



4.5. Escalas de Rastreio de Sintomas do TEA

As escalas de Rastreio CARS e ATEC, foram preenchidas pelos pais das 60 crianças antes e depois da avaliação. Os resultados do teste do teste Mann Whitney da escala CARS (ver Tabela 9) não indicam diferenças entre os grupos nem antes e nem depois da intervenção. Ao comparar a média da pontuação total do pré e pós-tratamento também não se visualizam diferenças estatisticamente significativas dentro de nenhum dos grupos.

Tabela 9

Comparação entre grupos e dentro grupos da escala CARS

	Grupo	Pré-tratamento (n= 31)	Pós-tratamento (n= 29)	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
CARS	Placebo	37,83 (9,02)	36,27 (9,58)	p = 0,051	-0,26
	Cannabis	36,13 (7,69)	33,47 (8,49)	p = 0,132	-0,19
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,447	p = 0,403		

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.
 $p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$.

Os resultados da escala ATEC foram calculados através do escore total e suas subdivisões: linguagem, socialização, percepção e sensorial/cognitiva. Não houve diferenças significativas quando se comparou os dois grupos placebo x Cannabis na fase pré-tratamento, assim como continuou sem diferenças significativas entre os grupos após o tratamento, como demonstrado na Tabela 10. Percebeu-se que ambos os grupos apresentaram melhoras de forma semelhante nos itens de linguagem, socialização e escala total, pois as análises pré e pós-tratamento dentro de cada grupo especificamente revelam redução dos escores brutos (o que para escala ATEC é positivo). No escore de Percepção, no entanto, o grupo placebo revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados, antes e depois da fase de tratamento. No entanto, o mesmo não aconteceu com o grupo cannabis, apesar da média ter reduzido, a diferença não foi estatisticamente significativa. Apenas o escore de sensorial/cognitivo não apresentou diferenças significativas pré e pós-tratamento em nenhum dos dois grupos.

Tabela 10

Comparação entre grupos e dentro grupos da escala ATEC

Itens ATEC	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
Linguagem	Placebo	13,14 (8,18)	11,93 (8,08)	$p = 0,039^*$	-0,27
	Cannabis	14,29 (8,11)	12,16 (7,48)	$p = 0,001^{**}$	-0,42
	Mann Whitney (entre os grupos)	$p = 0,599$	$p = 0,851$		
Socialização	Placebo	17,83 (9,83)	15,81 (7,89)	$p = 0,024^*$	-0,30
	Cannabis	16,13 (6,85)	13,65 (6,30)	$p = 0,027^*$	-0,28
	Mann Whitney	$p = 0,583$	$p = 0,345$		
Percepção	Placebo	16,86 (8,53)	14,81 (8,33)	$p = 0,004^{**}$	-0,38
	Cannabis	15,45 (8,71)	13,68 (7,76)	$p = 0,093$	-0,21
	Mann Whitney (entre os grupos)	$p = 0,529$	$p = 0,696$		
Social/Cogni tiva	Placebo	27,17 (11,03)	23,44 (10,47)	$p = 0,072$	-0,24
	Cannabis	28,16 (12,02)	25,35 (10,79)	$p = 0,190$	-0,17
	Mann Whitney (entre os grupos)	$p = 0,689$	$p = 0,558$		
Total	Placebo	75,00 (32,89)	66,00 (30,22)	$p = 0,003^*$	-0,39
	Cannabis	74,03 (28,86)	64,84 (26,82)	$p = 0,015^*$	-0,31

Mann Whitney

p = 0,877

p = 0,932

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.

n Cannabis= 31; n Placebo= 29.

p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.6. Avaliação do Desenvolvimento e Comportamento Adaptativo

Os resultados da escala Vineland mostraram que, na comparação entre os grupos, não houve diferenças significativas em nenhum parâmetro, tanto na análise antes do ensaio clínico como na análise posterior (ver Tabela 11).

Ao analisar as comparações dos resultados, antes e depois do tratamento dentro de cada grupo individualmente, percebe-se que, no subitem social regras não foi identificada nenhuma mudança significativa tanto no grupo cannabis como no placebo. Os subitens de comunicação receptiva, comunicação expressiva, comunicação total, autonomia doméstica, autonomia comunitária, autonomia total, social interação, social total, motricidade fina, motricidade total e comportamento desajustado, tiveram aumento da média no pós-tratamento quando comparado aos dados pré-tratamento, porém essa diferença aconteceu de forma significativa em ambos os grupos.

Os itens de comunicação escrita e motricidade fina indicaram melhora estatisticamente significativa apenas no grupo cannabis e não no grupo placebo. Já o subitem social lazer apresentou diferença significativa antes e depois do tratamento apenas no grupo placebo e não no grupo cannabis.

Tabela 11

Comparação entre grupos e dentre grupos da escala Vineland

Domínios Vineland	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
Comunicação Escrita	Placebo	8,55 (10,16)	9,90 (10,64)	p = 0,102	-0,21
	Cannabis	6,67 (9,77)	8,55 (12,07)	p = 0,027*	-0,29
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,364	p = 0,341		
Comunicação Receptiva	Placebo	19,72 (5,81)	21,48 (5,17)	p = 0,005**	-0,37
	Cannabis	19,03 (5,03)	21,45 (4,57)	p = 0,001**	-0,46
	Mann Whitney	p = 0,512	p = 0,642		
Comunicação Expressiva	Placebo	29,76 (20,16)	34,34 (20,54)	p = 0,006**	-0,36
	Cannabis	23,33 (16,87)	30,74 (19,87)	p = 0,001**	-0,47

	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,208	p = 0,482		
Comunicação Total	Placebo	58,38 (33,85)	65,72 (34,19)	p = 0,004**	-0,37
	Cannabis	48,60 (29,46)	60,42 (33,26)	p = 0,001**	-0,57
	Mann Whitney	p = 0,288	p = 0,605		
Autonomia Pessoal	Placebo	44,10 (14,42)	50,97 (12,79)	p = 0,001**	-0,45
	Cannabis	41,90 (14,99)	49,71 (16,04)	p = 0,001**	-0,51
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,705	p = 0,790		
Autonomia Doméstica	Placebo	10,76 (6,46)	14,45 (5,69)	p = 0,001**	-0,51
	Cannabis	10,33 (6,61)	14,71 (7,13)	p = 0,001**	-0,48
	Mann Whitney	p = 0,693	p = 0,836		
Autonomia Comunitária	Placebo	12,59 (11,03)	14,52 (11,74)	p = 0,048*	-0,26
	Cannabis	8,70 (9,48)	12,48 (11,89)	p = 0,001**	-0,41
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,178	p = 0,486		
Autonomia Total	Placebo	66,14 (30,47)	79,93 (27,51)	p = 0,001**	-0,48
	Cannabis	60,93 (27,89)	76,90 (32,46)	p = 0,001**	-0,57
	Mann Whitney	p = 0,627	p = 0,652		
Social Interação	Placebo	25,76 (10,35)	29,34 (9,82)	p = 0,031**	-0,28
	Cannabis	25,40 (9,04)	29,61 (9,22)	p = 0,001**	-0,44
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,879	p = 902		
Social Lazer	Placebo	14,90 (8,98)	17,48 (7,52)	p = 0,008**	-0,35
	Cannabis	15,30 (8,14)	17,45 (7,10)	p = 0,105	-0,21
	Mann Whitney	p = 0,564	p = 0,976		
Social Regras	Placebo	9,48 (8,47)	10,93 (8,63)	p = 0,111	-0,21
	Cannabis	9,00 (7,19)	10,65 (8,17)	p = 0,132	-0,19
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,808	p = 0,988		
Social Total	Placebo	58,38 (33,85)	65,72 (34,19)	p = 0,012**	-0,33
	Cannabis	48,60 (29,46)	60,42 (33,26)	p = 0,003**	-0,38
	Mann Whitney	p = 0,721	p = 0,953		
Motricidade Global	Placebo	32,24 (5,89)	33,45 (4,88)	p = 0,059	-0,25
	Cannabis	32,67 (5,38)	34,26 (4,59)	p = 0,005**	-0,36
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,861	p = 0,422		
	Placebo	22,76 (7,60)	24,55 (6,21)	p = 0,015*	-0,32

Motricidade Fina	Cannabis	22,07 (6,06)	24,35 (5,65)	p = 0,003**	-0,38
	Mann Whitney	p = 0,554	p = 0,841		
	Placebo	54,66 (12,16)	58,00 (9,30)	p = 0,025*	-0,29
Motricidade Total	Cannabis	55,50 (10,37)	58,61 (9,63)	p = 0,004**	-0,37
	Mann Whitney				
	(entre os grupos)	p = 0,849	p = 0,625		
	Placebo	30,21 (10,92)	25,41 (10,73)	p = 0,001**	-0,48
Comportamento Desajustado	Cannabis	32,30 (10,21)	24,94 (9,25)	p = 0,001**	-0,53
	Mann Whitney	p = 0,404	p = 0,807		

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.

n Cannabis= 31; n Placebo= 29.

p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.7. Avaliação do Teste de Atenção

A pontuação total, os acertos e as omissões da etapa de atenção concentrada BPA não revelaram diferenças quando se comparou aos resultados do grupo placebo e cannabis no pós-tratamento e nem no pré-tratamento. A quantidade de erros não apresentava diferenças significativas entre os grupos no pré-tratamento, porém no pós-tratamento, o grupo placebo teve menor quantidade de erros, diferenciando-se, de forma significativa, do grupo cannabis. Percebe-se que a pontuação total média aumentou em ambos os grupos, porém, apenas no grupo placebo, o resultado da comparação antes e depois do uso da substância revelou significância estatística, o mesmo aconteceu com a quantidade de acertos (ver Tabela 12).

Tabela 12

Comparação entre grupos e dentre grupos do teste BPA

Teste BPA	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
BPA Acertos	Placebo	27,57 (13,61)	37,50 (13,43)	p = 0,028*	-0,59
	Cannabis	35,00 (19,64)	37,50 (13,43)	p = 0,541	-0,14
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,659	p = 0,887		
BPA Erros	Placebo	1,57 (2,70)	0,00 (0,00)	p = 0,180	-0,36
	Cannabis	1,70 (2,06)	1,90 (2,33)	p = 0,746	-0,07
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,813	p = 0,014*		
BPA Omissões	Placebo	17,29 (25,75)	3,57 (2,94)	p = 0,395	-0,23
	Cannabis	11,20 (20,10)	7,60 (10,13)	p = 0,722	-0,08
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 1,000	p = 0,962		
	Placebo	8,71 (25,84)	36,00 (10,84)	p = 0,018*	-0,59

BPA Pontuação Total	Cannabis	22,10 (25,07)	28,00 (15,62)	p = 0,373	-0,20
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,417	p = 0,475		

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.
n Cannabis= 11; n Placebo= 8.
p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.8. Avaliação de Inteligência Através do SON-R

As crianças que responderam ao protocolo completo tiveram inteligência avaliada pelo teste CPM- Raven, porém ele foi aplicado somente na avaliação pré-tratamento, em decorrência da necessidade de diminuição dos dias de investigação pela pandemia da COVID. Somente as crianças que responderam ao protocolo reduzido fizeram o teste de inteligência na avaliação pós-tratamento, por isso aqui são apresentados os resultados apenas do SON-R, pois ele pôde ser aplicado tanto na avaliação como na reavaliação.

Os resultados do teste do teste Mann Whitney do SON-R (Tabela 13) não indicam diferenças entre os grupos placebo x cannabis, nem antes e nem depois da intervenção no que se refere aos pontos brutos dos subtestes, índices e escores de QI. Ao comparar os escores do pré e pós-tratamento dentro dos grupos, não foram encontrados resultados de diferenças significativas nem no grupo placebo nem no grupo cannabis no que se refere aos pontos brutos dos subtestes de Mosaicos e Categorias ou aos índices de Escala de Execução, Escala de Raciocínio e QI Total.

Já os resultados dos subtestes de Situações e Padrões apresentaram alguns resultados com significância estatística. Enquanto no grupo placebo não se identificou diferença entre os resultados antes e depois do tratamento, no grupo cannabis apresentou aumento da pontuação no pós-tratamento se comparado à primeira avaliação.

Tabela 13

Comparação entre grupos e dentre grupos do teste SON-R

TESTE SON-R	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
Subteste Mosaicos Pontos Brutos	Placebo	3,62 (3,88)	4,31 (4,36)	p = 0,137	-0,29
	Cannabis	2,82 (2,89)	3,29 (3,19)	p = 0,118	-0,27
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,611	p = 0,627		
Subteste Categorias Pontos Brutos	Placebo	2,54 (2,66)	2,92 (3,01)	p = 0,443	-0,15
	Cannabis	1,65 (2,09)	1,88 (2,02)	p = 0,365	-0,16
	Mann Whitney	p = 0,350	p = 0,415		

Subteste Situações Pontos Brutos	Placebo	4,00 (2,61)	4,00 (2,91)	p = 0,794	-0,05
	Cannabis	3,24 (2,84)	3,76 (3,07)	p = 0,038*	-0,36
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,509	p = 0,798		
Subteste Padrões Pontos Brutos	Placebo	4,62 (3,77)	5,46 (4,33)	p = 0,070	-0,36
	Cannabis	4,35 (3,87)	5,41 (4,13)	p = 0,007*	-0,46
	Mann Whitney	p = 0,882	p = 0,932		
Escala de Execução SONEE	Placebo	63,00 (16,31)	65,46 (20,88)	p = 0,173	-0,27
	Cannabis	58,82 (10,79)	61,11 (12,97)	p = 0,141	-0,25
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,337	p = 0,581		
Escala de Raciocínio SONER	Placebo	63,61 (9,03)	63,76 (9,58)	p = 0,838	-0,04
	Cannabis	58,76 (7,83)	60,17 (8,33)	p = 0,201	-0,22
	Mann Whitney	p = 0,147	p = 0,323		
QI Total SONQI	Placebo	60,53 (11,19)	62,07 (14,90)	p = 0,539	-0,12
	Cannabis	56,11 (8,53)	58,05 (10,10)	p = 0,168	-0,24
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,289	p = 0,562		

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.

n Cannabis= 17; n Placebo= 13.

p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.9. Avaliação das Funções Executivas

A avaliação das áreas das funções executivas foi feita através dos testes Brixton, Dígitos e Tapping. A comparação dos resultados entre os grupos placebo x Cannabis quando feitas antes do tratamento não identificavam diferenças, após o tratamento também continuou sem apresentar diferenças significativas em todos os testes de funções executivas. Com relação à avaliação dentro grupos, o único valor que revelou uma diferença significativa antes e depois do tratamento foi no tempo de execução do Tapping A. Nesse caso as crianças do grupo placebo tiveram uma redução do tempo de execução dessa fase do teste, enquanto no grupo das crianças que fizeram uso do óleo, não houve uma diferença significativa (Tabela 14.)

Tabela 14

Comparação entre grupos e dentro grupos dos testes Brixton, Dígitos e Tapping

	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
Brixton	Placebo	417,60 (103,29)	357,80 (72,09)	p = 0,080	-0,55
	Cannabis	606,73 (323,50)	532,64 (268,80)	p = 0,892	-0,35

Tempo de Execução	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,100	p = 0,156		
Brixton Escore Total	Placebo	41,80 (10,13)	42,20 (18,18)	p = 0,892	-0,04
	Cannabis	39,82 (11,94)	39,91 (14,34)	p = 0,939	-0,17
	Mann Whitney	p = 0,820	p = 0,691		
Dígitos ordem direta	Placebo	4,63 (1,40)	4,13 (1,55)	p = 0,102	-0,41
	Cannabis	5,09 (2,46)	4,91 (3,93)	p = 0,581	-0,12
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,657	p = 0,492		
Dígitos ordem inversa	Placebo	2,88 (3,18)	2,88 (3,09)	p = 1,000	0,00
	Cannabis	2,00 (2,56)	2,45 (2,97)	p = 0,102	-0,35
	Mann Whitney	p = 0,600	p = 0,600		
Tapping_A Erros não Corrigidos	Placebo	4,86 (5,66)	1,29 (1,25)	p = 0,068	-0,49
	Cannabis	5,75 (4,43)	4,13 (3,44)	p = 0,235	-0,30
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,683	p = 0,096		
Tapping_A Erros Corrigidos	Placebo	0,00 (0,00)	0,43 (0,53)	p = 0,083	-0,46
	Cannabis	0,13 (0,35)	0,25 (0,46)	p = 0,564	-0,14
	Mann Whitney	p = 0,694	p = 0,613		
Tapping_A Tempo	Placebo	79,14 (12,77)	62,71 (6,67)	p = 0,018*	-0,63
	Cannabis	81,38 (17,54)	69,88 (12,28)	p = 0,128	-0,38
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,867	p = 0,397		
Tapping_B Erros não Corrigidos	Placebo	3,67 (5,39)	4,67 (5,64)	p = 0,588	-0,16
	Cannabis	7,14 (5,11)	6,86 (7,40)	p = 0,833	-0,05
	Mann Whitney	p = 0,195	p = 0,345		
Tapping_B Erros Corrigidos	Placebo	0,00 (0,00)	0,17 (0,40)	p = 0,317	-0,29
	Cannabis	0,29 (0,48)	0,29 (0,48)	p = 1,000	0,00
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,445	p = 0,852		
Tapping_B Tempo	Placebo	77,50 (19,91)	66,50 (9,48)	p = 0,225	-0,35
	Cannabis	70,14 (13,25)	66,29 (6,49)	p = 0,600	-0,13
	Mann Whitney	p = 0,366	p = 0,950		
Tapping_C Erros não Corrigidos	Placebo	3,25 (2,50)	4,50 (5,91)	p = 0,593	-0,19
	Cannabis	11,33 (8,73)	8,67 (7,96)	p = 0,074	-0,52
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,131	p = 0,476		
Tapping_C Erros Corrigidos	Placebo	0,75 (0,95)	0,00 (0,00)	p = 0,180	-0,47
	Cannabis	0,17 (0,40)	0,00 (0,00)	p = 0,317	-0,29
	Mann Whitney	p = 0,352	p = 1,000		
Tapping_C Tempo	Placebo	118,25 (18,71)	96,50 (20,33)	p = 0,068	-0,65
	Cannabis	106,33 (35,83)	93,00 (15,11)	p = 0,279	-0,31

Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,257	p = 0,914
---	-----------	-----------

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio-padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.
n Cannabis= 11; n Placebo= 8.
p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.10. Cognição Social

Com relação ao reconhecimento de expressões faciais, os resultados apontaram que o grupo placebo continuou com a mesma média antes e depois do tratamento. Porém, no grupo cannabis, houve um aumento de acertos no reconhecimento das expressões faciais após o tratamento com o óleo rico em CBD (Tabela 15).

Quanto à avaliação de teoria da mente, nos itens que avaliam teoria da mente verbal, apenas o grupo cannabis teve um maior do número de acertos, aumentando a média com significância estatística quando comparados os resultados antes e depois do uso da substância, enquanto no grupo placebo, essa diferença não foi significativa.

Os resultados do teste Mann Whitney não apresentaram diferenças entre os grupos quando comparados entre si na fase pré-tratamento. Na fase pós-tratamento também não foram identificadas diferenças significativas entre as médias dos dois grupos tanto nos testes de teoria da mente quanto no de expressões faciais.

Tabela 15

Comparação entre grupos e dentre grupos dos testes de Reconhecimento de Expressões Faciais e Teoria da Mente

	Grupo	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Wilcoxon (Entre os tempos)	Tamanho do efeito
Tarefa de Reconhecimento de Expressões faciais	Placebo	13,38 (3,62)	13,25 (3,91)	p = 0,666	-0,11
	Cannabis	11,82 (3,09)	13,18 (2,48)	p = 0,030*	-0,46
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,168	p = 0,527		
Teoria da Mente Verbal	Placebo	10,38 (5,52)	12,25 (5,92)	p = 0,088	-0,43
	Cannabis	9,55 (5,27)	11,82 (3,97)	p = 0,016*	-0,51
	Mann Whitney (entre os grupos)	p = 0,710	p = 0,901		
Teoria da Mente Total	Placebo	14,00 (6,18)	16,50 (6,82)	p = 0,027*	-0,55
	Cannabis	13,36 (6,43)	16,09 (4,84)	p = 0,020*	-0,50
	Mann Whitney	p = 0,620	p = 0,967		

Nota. Os resultados foram expressos como média (desvio padrão). Tamanho do p do teste *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* e Tamanho do efeito.
n Cannabis= 11; n Placebo= 8.
p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

4.11. Dados individuais de uma das crianças do grupo cannabis (Estudo de caso)

Uma das crianças do grupo cannabis teve um desenvolvimento tão significativo após o uso do óleo de Cannabis, que seus resultados serão apresentados de forma individual.

E.R.C, sexo masculino, 7 anos, nível de comprometimento leve do TEA, teve seu QI avaliado na linha de base pelo CPM-RAVEN, com classificação Limítrofe. A criança não fazia uso de medicações antes do ensaio clínico. A dose do produto utilizada pela criança, ao final das 12 semanas, era de 32 gotas por dia. Mesmo antes do término do ensaio, quando pesquisadores e pais estavam cegos quanto à alocação nos grupos, a genitora de E.R.C afirmava veementemente que tinha certeza de que seu filho estava no grupo cannabis, pois a criança tinha mudado drasticamente para melhor. Abaixo será apresentada a transcrição literal de um dos áudios enviados aos pesquisadores:

“Olha, sinceramente, eu tenho certeza que ele está com a Cannabis. Absoluta, isso eu não tenho dúvidas. Pelo progresso que ele teve, assim, não na questão de se cuidar que ele sabe tomar banho, ele sabe se vestir, ele é super independente, me ajuda a cozinhar, ele ama cozinhar. Mas eu falo mais na questão verbal, linguística. Ele consegue já perguntar as coisas a gente e antes ele não tinha interesse e hoje eu percebo que ele chega e conta as coisas...ele brigou com um primo, vai à mãe do primo e antes ele só me dizia “fulano, nan nan” não formava uma frase, tentava mas não conseguia. Hoje já não vem a mim, vai à minha irmã e diz “tia, fulano me bateu”... Já associa minha irmã ao meu sobrinho e conta a história certa, sem esquecer de nada, sem tropeçar nas palavras e sem ficar procurando palavras e não saber pronunciar” (relato da mãe de E.R.C).

A avaliação subjetiva feita pelo psiquiatra, através de um questionário semiestruturado no fim do ensaio, ainda antes de se revelar os grupos, apontou melhoras relacionadas à: agressividade, concentração, interação social e linguagem. Os resultados da avaliação neuropsicologia antes e depois do tratamento também revelaram avanços proeminentes, apresentados na Tabela 16. Visualiza-se melhora na pontuação da CARS; itens de linguagem, sociabilidade e comportamento da ATEC; melhora nos escores de teoria da mente e reconhecimento de expressões faciais, confirmando o relato da mãe.

Tabela 16

Comparação dos resultados de E.R.C. antes e depois do tratamento com o extrato rico em Cannabis.

TESTE	Pré-tratamento	Pós-tratamento
CARS	30	19
ATEC Linguagem	3	2
ATEC Sociabilidade	7	5
ATEC Percepção Sensorial	1	1
ATEC Saúde/Comportamento	16	6
ATEC Total	27	14
Pontos Totais BPA	-4	18
Nepsy Teoria da Mente Verbal	5	9
Nepsy Teoria da Mente Total	9	13
Dígitos Ordem Direta	2	4
Dígitos Ordem Inversa	0	0
Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais	14	16

Nota. Os resultados foram expressos na pontuação bruta. A pontuação da ATEC quanto menor melhor.

5. CAPÍTULO VI: DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do óleo de Cannabis rico em CBD sobre a cognição e comportamento adaptativo de crianças com TEA. Os resultados mostraram que tanto a percepção de melhora subjetiva dos pais, quanto alguns parâmetros cognitivos tiveram melhoras mais proeminentes no grupo que fez o uso do óleo rico em CBD. Os achados corroboram outros estudos que mencionavam a Cannabis como uma possibilidade de intervenção para tratar sintomas associados ao TEA (Aran et al., 2021; Brigida et al., 2017). A seguir, os resultados serão discutidos de forma mais detalhada.

5.1. Avaliação da Cognição Social Após Uso do Óleo de Cannabis

Tanto o reconhecimento das expressões faciais quanto a teoria da mente são habilidades da cognição social normalmente comprometidas no TEA e que merecem atenção na reabilitação por serem importantes no desenvolvimento das habilidades sociais (Bechara, 2004).

Os resultados nas tarefas de reconhecimento de expressões faciais e a teoria da mente verbal deste estudo demonstram melhora evidente após intervenção com o óleo de Cannabis, o que não aconteceu no grupo que fez uso do placebo. Chakrabarti et al. (2015) enfatizam que o sistema endocanabinoide tem como uma de suas funções, regular as respostas emocionais, a reação comportamental e a interação social. Sendo assim, alterações neste circuito endógeno poderiam contribuir para o fenótipo autista.

Os receptores canabinoides têm um papel no processamento emocional e são encontrados em regiões límbicas, incluindo a amígdala, o córtex cingulado, o hipocampo, bem como o córtex frontal (Hindocha et al., 2015). Em um estudo de ressonância magnética com adultos saudáveis que usaram CBD isolado, THC isolado ou placebo, pôde-se perceber que o CBD, mas não o THC, reduziu a conectividade entre o córtex cingulado anterior e a amígdala durante o processamento emocional a estímulos de medo. Esses achados corroboram os correlatos neurofisiológicos das propriedades ansiolítica do CBD, mas também despertam o olhar para outros benefícios da substância nas emoções ou reconhecimento de expressões faciais (Fusar-Poli et al., 2010).

Pesquisas também têm sido feitas para observar de que forma o efeito terapêutico de ansiolíticos e antidepressivos podem melhorar o reconhecimento de expressões faciais. Como

os fitocanabinoides possuem ação ansiolítica, Rossi et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática para verificar os efeitos do CBD e THC no reconhecimento de expressões faciais. Os autores encontraram 10 estudos, mas enfatizam a heterogeneidade entre eles relacionados à administração, produto, dosagem e veículo. Os resultados apontaram que sete dos dez estudos revisados não encontraram um efeito significativo dos fitocanabinoides no reconhecimento de expressões faciais. Porém, todos os estudos foram feitos com indivíduos saudáveis. Não foram encontrados dados sobre o reconhecimento de expressões faciais em indivíduos com autismo após uso da Cannabis medicinal.

Melhoras no reconhecimento de expressão facial de intensidade de 60% foram identificadas após o uso de CBD por adultos usuários. Já o uso do THC isolado prejudicou significativamente o reconhecimento de faces em intensidade de 40%. A combinação de CBD com o THC protegeu contra o comprometimento do THC. Os resultados conduziram os autores a sugerirem que os canabinoides influenciam o processamento emocional e que o CBD sutilmente melhora o reconhecimento emocional facial, além de proteger dos deficits produzidos pelo THC (Hindocha et al., 2015).

Os resultados do nosso estudo levantam a hipótese de que efeitos modulatórios dos fitocanabinoides e a ativação de áreas responsáveis pelo processamento emocional podem ter influenciado na melhora do reconhecimento de expressões faciais e teoria da mente após uso do óleo de Cannabis rico em CBD em crianças autistas e isso tem um impacto direto sob a qualidade de suas interações sociais. Se um indivíduo com teoria da mente adequada consegue perceber que os comportamentos das pessoas se modificam a partir dos estados mentais implícitos (Baron-Cohen, 1997), ganhos nessa área melhoram comportamento social e processo de empatia. Da mesma maneira, uma pessoa que consegue direcionar o olhar e reconhecer as expressões faciais terá maior chance de corresponder às expectativas sociais requeridas (Trevisan et al., 2018).

5.2. Avaliação das Funções Cognitivas Após Uso do Óleo

O presente estudo tem um caráter inovador, pois é o primeiro ensaio clínico, duplo-cego por meio do qual se avalia o efeito da Cannabis em autismo utilizando medidas de avaliação neuropsicológica, de acordo com as pesquisas préveas realizadas pelos pesquisadores. As vantagens são muitas, pois, assim, pode-se observar o impacto positivo ou

negativo da substância nas funções cognitivas, porém a falta de outros estudos similares não possibilita comparação entre os resultados.

As crianças deste estudo que fizeram uso do óleo de Cannabis não tiveram prejuízos em nenhuma das funções cognitivas avaliadas (atenção, funções executivas, teoria da mente, reconhecimento de expressões faciais, velocidade de processamento e itens da escala de desenvolvimento) após os 3 meses de uso.

A avaliação de inteligência pelo teste CPM – Raven foi feita apenas na linha de base, porém, o Teste de Inteligência Não-Verbal SON-R, que foi aplicado nas crianças menores ou com maior nível de comprometimento, apresentou análise antes e após o uso do produto. Apesar de não ter havido mudanças nos escores de QI Total, os subtestes de Situações e Padrões evidenciaram diferenças significativas entre as crianças apenas do grupo que fez uso do óleo de Cannabis.

O subteste de Padrões requer que a criança copie figuras de acordo com o modelo apresentado, sendo necessárias habilidades de coordenação motora fina. A melhora neste subteste vai de encontro ao resultado no item de escrita da escala Vineland, indicando uma provável melhora na área da visuoconstrução. O subteste de Situações apresenta figuras impressas, nas quais é omitida parte do desenho ou situação e a criança necessita escolher a parte que completa, requerendo habilidades de raciocínio lógico e visuopercepção (Macedo et al., 2013).

No estudo de Schoedel et al. (2018), não foram encontradas mudanças nas medidas de coordenação motora em adultos com epilepsia de difícil controle que utilizaram CBD quando comparados ao placebo, porém nos indivíduos que utilizaram alprazolam, observou-se uma redução de 20% no desempenho de tarefas de rastreamento manual, começando 1 h após a dose e continuando até 6 h após o uso. A risperidona, medicação utilizada no tratamento de acessos de raiva, agressão ou comportamento autolesivo em crianças com TEA, tem mais registros de efeitos colaterais, incluindo tremores (McCracken et al., 2002). Isso mostra que algumas medicações apresentam efeitos colaterais sobre a coordenação motora, enquanto o CBD não.

No que concerne aos parâmetros associados à atenção, tanto as pontuações do teste BPA quando o tempo do Tapping A, apontam que não houve prejuízos na área após uso do óleo rico em Cannabis, havendo em tal grupo, uma diminuição no tempo de execução e aumento de acertos e pontuação total. Porém, quando comparado ao grupo placebo, os ganhos foram menores, ou seja, o grupo que fez uso do placebo teve melhora ainda maior na reavaliação após

3 meses. Tal resultado pode indicar que, de certa forma, o grupo que fez o uso do óleo de Cannabis não se beneficiou do efeito de reavaliação (reaplicação do teste) ou teve um desenvolvimento atencional menor do que teria se não tivesse feito uso do produto.

Um efeito semelhante foi observado quando adultos saudáveis fizeram uso de THC em um estudo duplo-cego. 60 indivíduos saudáveis foram divididos em 4 grupos (placebo, THC, CBD e CBD + THC). O grupo que fez uso do placebo melhorou as pontuações nos testes de velocidade de processamento e atenção, sugerindo efeito de aprendizagem.

Os resultados do grupo que fez uso apenas do CBD não foram diferentes do grupo placebo. Já o grupo que fez uso apenas do THC apresentou maior prejuízo na avaliação de atenção se comparado aos grupos placebo e CBD, apesar de não ter piorado com relação a linha de base. Os que utilizaram CBD+THC também apresentaram o mesmo perfil do grupo THC, fazendo os autores concluir que ao menos com o uso agudo, a inserção do CBD não conseguiu amenizar os efeitos do THC na atenção (Woelfl et al., 2020). Deve-se considerar que o estudo foi feito em grupos de indivíduos saudáveis, como os efeitos canabinoides têm uma ação moduladora (Chakrabarti & Baron-Cohen, 2006), fazem com que os sistemas cerebrais que estão em desequilíbrio, busquem novamente a homeostase, o que provavelmente não aconteceu com os grupos de indivíduos saudáveis.

De acordo com Zuardi et al., (2006), quando doses de CBD são administradas em maiores proporções que o THC, ocorre uma redução significativa dos sintomas psicotomiméticos e ansiogênicos induzidos pelo THC. Esses efeitos levaram à hipótese que o CBD teria ações ansiolíticas e antipsicóticas. Vários estudos também confirmaram a ação ansiolítica do CBD, tanto em animais como em humanos (Bergamaschi et al., 2011; Black et al., 2019; Crippa et al., 2005; Zuardi et al., 2006). Assim outra hipótese é levantada: a de que o efeito ansiolítico possa ter gerado a interferência na velocidade de processamento e atenção das crianças que fizeram uso do óleo de Cannabis rico em canabidio no presente estudo.

Porém é importante pontuar que não houve um prejuízo atencional no grupo tratado com o óleo de Cannabis, enquanto a literatura traz evidências de prejuízos atencionais marcantes após uso de medicações ansiolíticas, a exemplo dos benzodiazepínicos. Efeitos cognitivos de curto prazo com o uso da substância incluem: diminuição do estado de alerta, falhas atencionais (inclusive na bula da medicação não é recomendado dirigir ou operar máquinas), desempenho psicomotor prejudicado e disfunção da memória. O uso de longo prazo pode gerar efeitos residuais, com déficits cognitivos permanentes, mesmo após a retirada da

substância (Crowe & Stranks, 2018). Stewart e Fong (2021) mencionam que a Cannabis tem sido utilizada como estratégia para reduzir a dependência de opióides e benzodiazepínicos em determinadas condições médicas por ter menor probabilidade de se tornar uma droga de abuso.

Percebe-se, como essencial, a busca por maiores evidências sobre o efeito do uso a longo prazo dos cannabinoides sobre a atenção e demais funções cognitivas.

5.3. Avaliação das Escalas de TEA

Neste estudo, não houve diferenças significativas na pontuação da CARS antes e depois do tratamento em nenhum dos dois grupos, sugerindo que, talvez, algumas evoluções discretas percebidas no dia a dia não consigam ser mensuradas pelas escalas. Os itens da escala ATEC, também utilizada para mensurar evoluções de tratamentos, não apresentaram resultados que diferenciassem os dois grupos na maioria dos subitens. Esse mesmo padrão também aconteceu em ensaios clínicos que investigaram outros tipos de tratamento, como no estudo de Du et al. (2015), que realizou um estudo piloto para investigar a eficácia da terapia ABA combinado com a Bumetanida, fármaco anti-hipertensivo que estava sendo estudado para amenizar os sinais e sintomas do TEA. Os resultados diferiram quando avaliados através de um questionário de impressões gerais, mas não nos escores da escala CARS.

Outros estudos, como os de Aran et al. (2021), identificaram diferenças nos resultados entre os grupos que utilizaram o extrato total da planta Cannabis, quando comparado com o placebo de acordo com o índice da Escala de Responsividade Social – SRS-2. No entanto, não encontraram os mesmos ganhos quando compararam o grupo placebo ao grupo que utilizou a substância isolada. A CARS foi utilizada pelos pesquisadores apenas na linha de base, não havendo como fazer a comparação entre os resultados iniciais e após o tratamento.

Nesse contexto, torna-se essencial avaliar os resultados também através de dados qualitativos e subjetivos, como o relato direto dos pais.

5.4. Melhora Subjetiva de Acordo com a Percepção dos Pais

Para Barchel et al. (2019), os cuidadores principais são a melhor fonte para avaliar o estado da criança, melhoras de tratamento e os eventos adversos por conhecerem de perto a rotina e conseguirem identificar mudanças discretas que não são mensuráveis por instrumentos formais. Os autores avaliaram a percepção dos pais acerca das evoluções de seus filhos autistas após utilizarem óleo rico em Canabidiol e perceberam melhora em algumas comorbidades

associadas ao TEA: 67,6% relataram diminuição dos episódios de automutilação, 68,4% afirmaram perceber diminuição da hiperatividade, a melhora na qualidade do sono foi mencionada por 71,4% dos pais e 47,1% observaram redução da ansiedade após o tratamento.

No entanto, os autores pontuam como limitação do estudo o fato que, diante de um tratamento muito esperado, os pais podem criar uma expectativa alta, trazendo efeito placebo. Para minimizar tal efeito, sugeriram pesquisas com grupo controle.

Quando os pais da presente pesquisa foram questionados se perceberam melhorias de uma maneira geral no desenvolvimento ou comportamento do filho, os pais do grupo cannabis tiveram maior porcentagem de respostas positivas (67,74%) quando comparados aos pais do grupo placebo (34,48%), indicando que a observação subjetiva foi mais sensível para identificar a eficácia da Cannabis.

Alguns resultados da avaliação psiquiátrica realizadas com a mesma amostra desse estudo, foram trazidos por Silva Júnior (2020) em sua tese. Em sua avaliação, a melhora subjetiva foi verificada também através de um roteiro semiestruturado preenchido pelos pais/cuidadores com auxílio do psiquiatra, antes de iniciar o tratamento e após as 12 semanas. Os resultados indicaram melhoras nas habilidades de interação social, redução da agitação psicomotora, da ansiedade e melhora no comportamento alimentar nas crianças do grupo cannabis.

Outro estudo que corrobora os resultados encontrados avaliou 179 crianças que utilizaram produtos a base de Cannabis. Após um mês de tratamento 48,7% relataram perceber melhora significativa, 31,1% melhora moderada, 5,9% melhora discreta e 14,3% não perceberam nenhuma melhora do quadro geral dos filhos após o uso do produto (Bar-Lev Schleider et al., 2019).

Um ensaio clínico randomizado com placebo controlado, feito por Aran et al. (2021), comparou 3 grupos: o primeiro grupo recebeu um extrato natural contendo todas as substâncias da Cannabis, o segundo grupo fez uso do cannabidiol e THC isolados na mesma proporção e o terceiro grupo utilizou a substância placebo. Os resultados da Escala de Impressão Clínica Global (CGI-I) mostraram que 49% dos participantes que utilizaram o extrato da planta inteira responderam “melhorou” ou “melhorou muito”, em comparação com 21% do placebo, dados bem semelhantes aos encontrados na presente pesquisa.

O fato de os resultados não terem sido observáveis pelas escalas formais de rastreio de TEA e escalas de desenvolvimento, traz a necessidade de ampliar as investigações,

aumentando a amostra e restringindo ao máximo alguns critérios como faixa etária, nível de comprometimento e nível cognitivo para deixar a amostra mais homogênea possível.

5.5. Avaliação do Desenvolvimento e Comportamento Adaptativo

A maior parte dos domínios do comportamento adaptativo da escala Vineland não apresentou diferenças nos resultados entre os grupos cannabis e placebo. A escala Vineland não é uma escala específica de TEA, ela avalia o desenvolvimento da comunicação, motricidade, autonomia e aspectos sociais, sendo bastante utilizada em estudos com crianças autistas para avaliar o impacto do transtorno ou de determinados tratamentos no desenvolvimento global (Matson & Rieske, 2014).

Na maior parte dos domínios, houve evolução dos grupos. O único item da escala em que traz um resultado contraditório, no qual as crianças do grupo placebo tiveram aumento dos escores com relação ao grupo cannabis, foi o subdomínio Lazer. Vale salientar que o subdomínio Lazer faz parte do domínio de Socialização Total e que este, não apresentou diferenças significativas. As questões do item Lazer estão associadas também ao ambiente, ao que a família oferece em termos de estímulos e contato com outras crianças e pessoas. Diante do período de pandemia da COVID-19, houve mudanças na dinâmica familiar e na interação, algumas crianças moravam no interior ou foram para fazenda e se beneficiaram nesse sentido, enquanto outras ficaram isoladas dentro dos apartamentos. Tais variáveis podem ter contribuído para os resultados.

Para Colizzi et al., (2020), as chances das crianças e adolescentes com TEA melhorarem as dificuldades na comunicação social, comportamento e interação, dependeram diretamente da forma de como as famílias enfrentaram o período, do estabelecimento de rotinas e criação de atividades de lazer entre os familiares. Quando os pais das crianças da presente pesquisa foram questionados acerca da interferência da pandemia no comportamento geral dos filhos, as respostas entre os grupos não diferiram, mas infelizmente os autores não aprofundaram mais a investigação acerca das atividades que foram feitas entre as famílias e ambiente onde passaram esse período, ficando difícil explicar os resultados encontrados no item de lazer.

Os Itens de comunicação escrita e motricidade global da Vineland apresentaram maior evolução após o uso da Cannabis se comparado com o grupo placebo. Mais uma vez, não

se pode negar a influência das variáveis intervenientes das mudanças durante a pandemia, já que são habilidades que também dependem dos estímulos recebidos.

Sabe-se que os canabinoides podem afetar o comportamento e a comunicação através de vários mecanismos. O THC ativa os receptores canabinoides tipo 1 do cérebro (CB1) e tem sido associado a um aprimoramento de comportamento social. CBD é um agonista dos receptores de serotonina (5-HT1A), que podem facilitar os efeitos ansiolíticos além de fornecer um efeito antipsicótico (Aran et al., 2021). Não foram encontrados estudos que investigassem motricidade global ou escrita de crianças autistas após uso da Cannabis medicinal, porém pesquisas sobre os efeitos da planta em pacientes com doença de Parkinson mencionam que os receptores canabinoides são encontrados em áreas cerebrais associadas ao movimento como gânglios da base, além disso mencionam efeitos de modulação dos neurotransmissores glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico) trazendo efeitos terapêuticos importantes para os pacientes (R. G. dos Santos et al., 2019).

5.6. Segurança do Óleo

Como o presente projeto envolve pesquisadores de diversas áreas, os dados de segurança foram detalhados mais extensamente no trabalho de Silva Junior (2020).

O planejamento inicial da pesquisa incluía avaliar os exames laboratoriais, antes e após o uso do óleo de Cannabis, para não haver nenhum risco para as crianças e para que se pudesse, ao final, observar quaisquer alterações. Porém, não foi possível realizar a dosagem laboratorial após as 12 semanas, em decorrência da pandemia da COVID-19. Assim, pais e pesquisadores optaram por não expor as crianças ao risco de adquirirem a doença, tendo em vista que a avaliação clínica não apontava nenhum efeito adverso significativo.

De forma resumida, apresenta-se, aqui, que nenhuma criança desistiu do tratamento após o início do ensaio clínico. Apenas 3 crianças que utilizaram o óleo de Cannabis relataram efeitos colaterais leves: uma criança relatou alteração de sono e tontura, uma apresentou ganho de peso e outra mencionou cólica. Percebe-se que os sintomas não foram os mesmos entre as crianças, além disso cinco crianças do grupo placebo também relataram efeitos colaterais após o início do uso do produto: uma relatou diminuição do apetite, diarreia (duas crianças), cólica (uma criança) e fadiga (uma criança). Alguns dos sintomas gastrointestinais poderiam estar associados ao óleo de girassol (veículo utilizado).

O extrato de Cannabis tem sido considerado seguro, não existe por exemplo, nenhum relato de morte por overdose de CBD ou THC. O produto vem sendo amplamente utilizado no tratamento de epilepsia refratária tendo excelentes resultados na redução das crises epiléticas em crianças, com efeitos colaterais inferiores às medicações psicotrópicas normalmente utilizadas (Anderson et al., 2017). Assim, a análise custo-benefício favorece o uso dos canabinoides para tal condição, tendo inclusive, aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de formas severas de epilepsia como a Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut (Wise, 2018).

No estudo de Aran et al. (2021), que comparou o uso do extrato de Cannabis com o CBD isolado e placebo, os principais efeitos colaterais encontrados no grupo que utilizou o extrato foram sonolência, diminuição de apetite e cansaço. Vários outros estudos revelam que os efeitos colaterais do uso do extrato de Cannabis aconteceram de forma leve e incluíram: sonolência, alteração do apetite, irritabilidade, diarreia e alterações do peso (Aran et al., 2019; Barchel et al., 2019).

É importante salientar que o estudo atual observou o impacto imediato do produto e que na literatura, não são encontrados estudos que tenham avaliado a segurança e efeitos do CBD à longo prazo em crianças e adolescentes

5.7. Características sócio-demográficas

A caracterização da amostra da presente pesquisa aponta um padrão semelhante ao encontrado na literatura no que se refere à proporção entre meninos e meninas. Dentre as 60 crianças incluídas, 52 (86,67%) eram meninos e 8 (13,33%) eram meninas, gerando uma proporção de 6,5:1. Desde os primeiros casos descritos por Kanner até a atualidade, tem-se percebido uma predominância do diagnóstico do TEA no sexo masculino, levando, inclusive alguns pesquisadores a explorarem vários temas que possam influenciar como genética e hormônios, buscando um possível “efeito protetor feminino” (Young et al., 2018).

Outro achado interessante relacionado aos dados sócio-demográficos foi que 11 crianças do estudo (18,33%) possuíam um irmão que também tinha o diagnóstico do transtorno. Uma pesquisa realizada por Hansen et al. (2019), com mais de 29.000 famílias indicou um risco aumentado em 8,4 vezes de nascer outra criança autista na família quando o irmão mais velho possuía o diagnóstico. Para Lichtenstein et al. (2010), o risco de recorrência do TEA em irmãos é de cerca 10.9%, sendo comuns a presença de outros transtornos do neurodesenvolvimento,

tais dados corroboram o papel da genética, hereditariedade no transtorno e com o resultado encontrado em nossa pesquisa.

Durante a seleção das crianças para o estudo, deu-se preferência para escalar as crianças com baixos níveis de agressividade e com menor nível de comprometimento, para que pudesse aumentar a viabilidade da investigação dos aspectos neuropsicológicos. Corbett e Iqbal, (2018) enfatizam a importância da avaliação neuropsicológica para investigar as forças e fraquezas cognitivas de crianças e adolescentes autistas, mas apontam as limitações das avaliações para crianças que possuem comprometimento grave ou comorbidade com deficiência intelectual de moderada a grave. Cinco crianças do estudo foram avaliadas pelo psiquiatra como tendo comprometimento grave do TEA.

Sabe-se que o autismo é comumente associado à deficiência intelectual, e a compreensão do perfil intelectual é importante para fins de adaptações e intervenções. Com relação ao perfil cognitivo das crianças participantes do estudo, a maioria apresentou um nível de classificação de QI Extremamente Baixo (65%). Os dados corroboram com os de outros estudos epidemiológicos, a exemplo dos dados trazidos por Charman et al. (2011) onde 55% das crianças do estudo QI abaixo de 70. Percebeu-se, também, que a maioria não conseguiu ter seu QI avaliado pelo teste CPM-Raven, mesmo sendo este, indicado para idade e também sendo um teste não verbal, porém, quando avaliados através do SON-R, conseguiram compreender e executar o teste. Tal dado também foi encontrado na pesquisa de Maranhão (2018), em que seis crianças com TEA grave e três com TEA moderado não conseguiram executar o teste CPM-Raven, mas conseguiram responder ao SON-R. A autora finaliza seu estudo evidenciando o SON-R 2 ½ - 7 [a] como um modelo de avaliação robusto e condizente com o perfil das crianças com TEA de maior nível de comprometimento.

Fazia parte da metodologia da pesquisa informar aos pais que não modificassem os tratamentos durante o ensaio clínico a fim de se ter maior controle sobre as variáveis intervenientes. Porém, em março de 2020, teve início, no Brasil a implantação das medidas de distanciamento social em razão pandemia da COVID-19, no decorrer do próprio ensaio clínico, fazendo com que as crianças deixassem de frequentar as escolas e interrompessem a maior parte do tratamento. O isolamento social afetou a saúde mental da população em geral e pessoas que já possuíam transtornos psiquiátricos se tornaram mais vulneráveis nesse contexto (Cooke et al., 2017). Por este motivo, ao final da pesquisa, os pais foram questionados se perceberam algum impacto negativo da pandemia sobre comportamento do filho. A maioria (63,33%) não

identificou grandes prejuízos e 28,33%, ao passo que disseram ter percebido alguma dificuldade comportamental ou cognitiva.

Colizzi et al. (2020) revelaram que, dentre os 527 pais de crianças autistas que participaram do estudo, 93,9% relataram dificuldades na gestão das atividades diárias, 35,5% perceberam que os problemas de comportamento se tornaram mais intensos e frequentes. Percebe-se, assim, que nas crianças da pesquisa o impacto foi um pouco menor e também semelhante entre os grupos, talvez pela localidade, pois João Pessoa (onde a maioria das crianças residia) é uma cidade litorânea, outras que moram no interior puderam ir aos sítios e fazendas, além disso, algumas famílias também relataram que puderam passar mais tempo com seus filhos nesse período, minimizando o impacto negativo.

5.8. Avaliação Qualitativa

Este tópico foi inserido para apresentar alguns dados que ultrapassavam os números estatísticos e que eram observados nos olhares, sorrisos, agradecimentos, fotos e áudios do whatsapp recebidos pelos avaliadores durante a pesquisa. Assim como pontuam Bernier et al. (2021), se o autismo não é uma condição única, se sua etiologia é multifatorial, é pouco provável que uma abordagem terapêutica única seja efetiva para todas as crianças, sendo necessário um plano de intervenção individualizado.

Assim, para além dos números, os pesquisadores presenciaram relatos de alguns pais. Tais relatos não puderam ser negligenciados, pois o tratamento mudou a qualidade de vida da criança e da família. Para tanto foram compartilhados os resultados de uma das crianças do grupo cannabis, E.R.C. Tanto o relato da mãe, quanto os resultados dos testes neuropsicológicos confirmam que essa criança se beneficiou do tratamento em diversas áreas: linguagem, atenção, interação, concentração, reconhecimento de expressões faciais, teoria da mente e comportamento. No caso de E.R.C, até mesmo a pontuação da escala de rastreio de TEA, a CARS, teve escore diminuído após a intervenção. Atrelado aos avanços, não houve queixa de nenhum efeito colateral com o uso do óleo.

Não existe uma medicação específica para o TEA, os fármacos mais utilizados como a risperidona, buscam reduzir os sintomas associados como agitação e comportamentos disruptivos, melhorar o sono etc, porém também estão associados a efeitos colaterais como ganho de peso, sonolência excessiva, sedação, problemas metabólicos e aumento da vulnerabilidade para diabetes e doenças cardiovasculares a longo prazo (Bernier, 2021).

Como mencionado por Dias et al., (2021), algumas características peculiares como desregulação emocional e ausência de comunicação, fazem com que muitas mães evitem sair para lugares públicos e se isolem. Os autores complementam que a qualidade de vida dos pais de crianças com TEA é comumente diminuída, principalmente naqueles com maiores dificuldades na comunicação e comportamentos disruptivos. No caso de E.R.C, os ganhos cognitivos e comportamentais alcançados e a ausência de efeitos colaterais, trouxeram maior qualidade de vida à família e minimizaram os impactos negativos na interação social, pois em seu áudio, a mesma menciona que a criança recorre menos a ela e tem conseguido se expressar melhor com os demais membros da família.

São raros, na literatura, relatos de medicações que ajam sob os efeitos nucleares do TEA (Júlio-Costa & Antunes, 2017), como o que aconteceu com essa criança especificamente, por isso a necessidade de considerar tais resultados e ampliar a análise. Se o curso de uma família foi redirecionado para melhor, já valeu a pena o esforço dedicado.

CAPÍTULO VII: CONCLUSÃO

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico, duplo-cego, que avalia o efeito da Cannabis em autismo utilizando medidas de avaliação neuropsicológica. Os resultados mostram que o óleo de Cannabis rico em CBD não causou efeitos colaterais graves, nenhuma família interrompeu o uso do produto, sendo considerado seguro. Apenas 4 crianças tiveram efeitos colaterais leves como: tontura, insônia, cólica e ganho de peso. Tais sintomas não impediram a continuidade do tratamento, já que nenhuma família desistiu após início do ensaio clínico.

Os escores das escalas de rastreio não variaram após o uso do óleo, porém, de acordo com a avaliação subjetiva dos pais, as taxas de melhora dos sintomas gerais foram maiores no grupo que fez o uso da Cannabis se comparado ao grupo placebo.

No que se refere à avaliação neuropsicológica, não houve prejuízo em nenhum dos parâmetros avaliados após o uso da substância, apontando que, nesta dose e período, o óleo de Cannabis rico em CBD não foi relacionado à piora cognitiva. No entanto, é importante avaliar tais efeitos à longo prazo.

A atenção, em contrapartida, sofreu uma interferência, caracterizada por menor aprendizagem entre as avaliações antes e depois das crianças do grupo cannabis, quando comparado ao grupo placebo. Tal característica pode estar associada ao efeito ansiolítico do CBD, ou à concentração de THC do óleo.

Foram observadas melhoras nas medidas associadas ao raciocínio visuoperceptivo, coordenação motora, reconhecimento de expressões faciais e teoria da mente após o uso do óleo, sugerindo que a neuromodulação dos fitocanabinoides pode trazer benefícios às funções cognitivas importantes em crianças com TEA. Os benefícios na teoria da mente e reconhecimento de expressões faciais podem influenciar, de forma positiva, um dos sintomas nucleares do TEA que é o déficit na interação e comunicação social.

O óleo de Cannabis rico em Canabidiol tem baixo custo, se comparado com os produtos isolados e importados. Por isso, pesquisas como esta são fundamentais para quebrar as barreiras do preconceito com a planta da Cannabis para fins medicinais. A substância precisa ser melhor investigada e se tornar mais acessível à população. Desta forma, o estudo contribuiu para que a Cannabis seja vista como mais uma opção terapêutica para minimizar os prejuízos associados ao TEA.

Devem ser consideradas as limitações da pesquisa. A primeira delas é o número reduzido da amostra. Apesar de focar a investigação apenas em crianças, a heterogeneidade do perfil cognitivo não permitiu que a mesma bateria de testes fosse aplicada em todas.

A maior limitação foi a mudança na rotina em decorrência da pandemia do COVID-19 durante a fase clínica. Todas as crianças deixaram de frequentar a escola e terapias, porém o nível de estimulação recebida no ambiente familiar variou entre as famílias, trazendo diversas variáveis intervenientes para a pesquisa.

Os resultados encontrados são animadores e colaboram com a compreensão do uso do óleo de Cannabis rico em CBD como adjuvante terapêutico para tratar sintomas associados ao TEA, porém demais ensaios clínicos são necessários. Sugere-se, para outras pesquisas, que amostras maiores e mais homogêneas possam ser investigadas. Outro estudo relevante seria investigar a associação do uso do óleo de Cannabis à outras intervenções não farmacológicas, observando os resultados de cada intervenção isoladamente e também da associação. Também é importante mensurar os efeitos do óleo de Cannabis rico em CBD nas funções cognitivas a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of minnesota wild hemp. I. *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), 196–200. <https://doi.org/10.1021/ja01858a058>
- Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Öztürk, E., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. (2016). Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of cannabis sativa plants from different chemotypes. *Journal of Natural Products*, 79(2), 324–331. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00949>
- Akshoomoff, N. (2005). The neuropsychology of Autistic Spectrum Disorders. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), 307–310. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2703_1
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora.
- Anderson, C., Evans, V., DeMarse, T., Febo, M., Johnson, C., & Carney, P. (2017). Cannabidiol for the treatment of drug-resistant epilepsy in children: Current state of research. *Journal of Pediatric Neurology*, 15(04), 143–150. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598109>
- Aran, A., Cassuto, H., Lubotzky, A., Wattad, N., & Hazan, E. (2019). Brief report: Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems—a retrospective feasibility study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(3), 1284–1288. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>
- Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N., Shmueli, D., Golan, D., & Castellanos, F. X. (2021). Cannabinoid treatment for autism: A proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, 12(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>

- Bandini, L. G., Curtin, C., Phillips, S., Anderson, S. E., Maslin, M., & Must, A. (2017). Changes in food selectivity in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(2), 439–446. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2963-6>
- Barchel, D., Stolar, O., De-Haan, T., Ziv-Baran, T., Saban, N., Fuchs, D. O., Koren, G., & Berkovitch, M. (2019). Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1521. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Saban, N., Meiri, G., & Novack, V. (2019). Real life experience of medical cannabis treatment in autism: Analysis of safety and efficacy. *Scientific Reports*, 9(1), 200. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>
- Baron-Cohen, S. (1997). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. MIT press.
- Barron-Linnankoski, S., Reinvall, O., Lahervuori, A., Voutilainen, A., Lahti-Nuuttila, P., & Korkman, M. (2015). Neurocognitive performance of children with higher functioning Autism Spectrum disorders on the NEPSY-II. *Child Neuropsychology*, 21(1), 55–77. <https://doi.org/10.1080/09297049.2013.873781>
- Bartsch, K., & Wellman, H. (1989). Young children's attribution of action to beliefs and desires. *Child Development*, 60(4), 946. <https://doi.org/10.2307/1131035>
- Baweja, R., Brown, S. L., Edwards, E. M., & Murray, M. J. (2022). COVID-19 pandemic and impact on patients with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(1), 473–482. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04950-9>
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, 55(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.001>

- Becker, M. M., Wagner, M. B., Bosa, C. A., Schmidt, C., Longo, D., Papaleo, C., & Riesgo, R. S. (2012). Translation and validation of Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) for autism diagnosis in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(3), 185–190. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000300006>
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., de Oliveira, D. C. G., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schröder, N., Nardi, A. E., Martín-Santos, R., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., & Crippa, J. A. S. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>
- Bernardi, M. M., Kirsten, T. B., & Trindade, M. O. (2012). Sobre o autismo, neuroinflamação e modelos animais para o estudo de autismo: Uma revisão. *Revista Neurociências*, 20(1), 117–127. <https://doi.org/10.34024/rnc.2012.v20.8304>
- Bernier, R. A., Dawson, G., & Nigg, J. T. (2021). *O que a ciência nos diz sobre o transtorno do espectro autista: Fazendo as escolhas certas para o seu filho*. Artmed Editora.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P. D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O' Carroll, C. M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M. A., Stone, J. M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R. M., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Atakan, Z., & McGuire, P. K. (2010). Opposite effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 764–774. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.184>
- Bialecka-Pikul, M., Kołodziejczyk, A., & Bosacki, S. (2017). Advanced theory of mind in adolescence: Do age, gender and friendship style play a role? *Journal of Adolescence*, 56, 145–156. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2017.02.009>

- Black, N., Stockings, E., Campbell, G., Tran, L. T., Zagic, D., Hall, W. D., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2019). Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(12), 995–1010. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8)
- Blatt, G. J. (2012). The neuropathology of Autism. *Scientifica*, 2012, 1–16. <https://doi.org/10.6064/2012/703675>
- Bölte, S., Girdler, S., & Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(7), 1275–1297. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>
- Bosa, C. (2002). Atenção compartilhada e identificação precoce do autismo. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 15(1), 77–88. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722002000100010>
- Bou Khalil, R. (2012). Would some cannabinoids ameliorate symptoms of autism? *European Child & Adolescent Psychiatry*, 21(4), 237–238. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0255-z>
- Bourzac, K. (2012). Child development: The first steps. *Nature*, 491(7422), S7–S9. <https://doi.org/10.1038/491S7a>
- Braconnier, M. L., & Siper, P. M. (2021). Neuropsychological assessment in Autism Spectrum Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 23(10), 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01277-1>
- Brigida, A., Schultz, S., Cascone, M., Antonucci, N., & Siniscalco, D. (2017). Endocannabinoid signal dysregulation in autism spectrum disorders: A correlation link between inflammatory state and neuro-immune alterations. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1425. <https://doi.org/10.3390/ijms18071425>

- Butman, J., & Allegri, R. F. (2001). A Cognição social e o córtex cerebral. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14(2), 275–279. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722001000200003>
- Carlini, E. A. (2006). A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 55(4), 314–317. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>
- Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2006). Empathizing: Neurocognitive developmental mechanisms and individual differences. Em *Progress in Brain Research* (Vol. 156, p. 403–417). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56022-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56022-4)
- Chakrabarti, B., Persico, A., Battista, N., & Maccarrone, M. (2015). Endocannabinoid signaling in autism. *Neurotherapeutics*, 12(4), 837–847. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0371-9>
- Charman, T., Jones, C. R. G., Pickles, A., Simonoff, E., Baird, G., & Happé, F. (2011). Defining the cognitive phenotype of autism. *Brain Research*, 1380, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.075>
- Christensen, J., Grønberg, T. K., Sørensen, M. J., Schendel, D., Parner, E. T., Pedersen, L. H., & Vestergaard, M. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of Autism Spectrum Disorders and childhood autism. *Jama*, 309(16), 1696–1703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>
- Colizzi, M., Sironi, E., Antonini, F., Ciceri, M. L., Bovo, C., & Zocante, L. (2020). Psychosocial and behavioral impact of COVID-19 in autism spectrum disorder: An online parent survey. *Brain Sciences*, 10(6), 341. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060341>
- Colombi, C., & Ghaziuddin, M. (2017). Neuropsychological characteristics of children with mixed Autism and ADHD. *Autism Research and Treatment*, 2017, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2017/5781781>

- Cooke, L., Higgins, C., & McCrann, Ú. (2017). Managing common feeding difficulties in toddlers and pre-school children. *Paediatrics and Child Health*, 27(8), 366–370. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.04.001>
- Corbett, B. A., & Iqbal, Y. S. (2018). Clinical assessment of neuropsychological functioning in autism spectrum disorder. Em *Assessment of autism spectrum disorder*, 2nd ed. (p. 263–307). Guilford Press.
- Crippa, J. A., Lacerda, A. L. T., Amaro, E., Filho, G. B., Zuardi, A. W., & Bressan, R. A. (2005). Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. *Rev Bras Psiquiatr.*, 9.
- Crowe, S. F., & Stranks, E. K. (2018). The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: An updated meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(7), 901–911. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx120>
- Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W. L., Lander, N., & Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21(3), 175–185. <https://doi.org/10.1159/000137430>
- Curran, H. V., Wiffen, P., Nutt, D. J., & Scholten, W. (2016). Cannabis and cannabis resin, pre-review report. Em *A document prepared for the world health organization expert committee on drug de-pendence, thirty-eight meeting* (p. 14–18).
- De Backer, B., Maebe, K., Verstraete, A. G., & Charlier, C. (2012). Evolution of the content of THC and other major cannabinoids in drug-type Cannabis cuttings and seedlings during growth of plants. *Journal of Forensic Sciences*, 57(4), 918–922. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02068.x>

- Degli Espinosa, F., Metko, A., Raimondi, M., Impenna, M., & Scognamiglio, E. (2020). A model of support for families of children with autism living in the COVID-19 lockdown: Lessons from Italy. *Behavior Analysis in Practice*, 13(3), 550–558. <https://doi.org/10.1007/s40617-020-00438-7>
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., Hickie, I., & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W. G., Martinez-Orgado, J., Robson, P. J., Rohrback, B. G., Thiele, E., Whalley, B., & Friedman, D. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791–802. <https://doi.org/10.1111/epi.12631>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dias, C. L., Costa, E. M., & Barbosa-Medeiros, M. R. (2021). Qualidade de vida de pais de crianças com transtorno do espectro do autismo. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 32(02). <https://doi.org/10.51723/ccs.v32i02.666>
- Donvan, J., & Zucker, C. (2017). *Outra sintonia: A história do autismo*. Editora Companhia das Letras.
- Du, L., Shan, L., Wang, B., Li, H., Xu, Z., Staal, W. G., & Jia, F. (2015). A pilot study on the combination of applied behavior analysis and bumetanide treatment for children with autism. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(7), 585–588. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0045>

- Dymond, R. F. (1949). A scale for the measurement of empathic ability. *Journal of Consulting Psychology*, 13(2), 127–133. <https://doi.org/10.1037/h0061728>
- Eissa, N., Al-Houqani, M., Sadeq, A., Ojha, S. K., Sasse, A., & Sadek, B. (2018). Current enlightenment about etiology and pharmacological Treatment of Autism Spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 304. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00304>
- Esposito, M., Sloan, J., Nappo, R., Fadda, R., Fotia, F., Napoli, E., Mazzone, L., Valeri, G., & Vicari, S. (2019). Sensory processing, gastrointestinal symptoms and parental feeding practices in the explanation of food selectivity: Clustering children with and without autism. *International Journal of Autism & Related Disabilities*, 2(1). <https://doi.org/10.29011/2642-3227.000020>
- Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (1991). *Social cognition*. Mcgraw-Hill Book Company.
- Fleury-Teixeira, P., Caixeta, F. V., Ramires da Silva, L. C., Brasil-Neto, J. P., & Malcher-Lopes, R. (2019). Effects of CBD-Enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Frontiers in Neurology*, 10, 1145. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145>
- Fombonne, E. (2005). Epidemiology of Autistic Disorder and other Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(3).
- Fuller, E. A., & Kaiser, A. P. (2020). The effects of early intervention on social communication outcomes for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(5), 1683–1700. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03927-z>
- Fusar-Poli, P., Allen, P., Bhattacharyya, S., Crippa, J. A., Mechelli, A., Borgwardt, S., Martin-Santos, R., Seal, M. L., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A. W., & McGuire, P. (2010).

- Modulation of effective connectivity during emotional processing by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(04), 421. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990617>
- Gadia, C. A., Tuchman, R., & Rotta, N. T. (2004). Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *Jornal de Pediatria*, 80(2), 83–94. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000300011>
- Garbett, K., Ebert, P. J., Mitchell, A., Lintas, C., Manzi, B., Mirnics, K., & Persico, A. M. (2008). Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiology of Disease*, 30(3), 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.01.012>
- Gazzaniga, M. S., Heatherton, T. F., & Halpern, D. (2018). *Ciência psicológica*. Artmed.
- Girdhar, R., Srivastava, V., & Sethi, S. (2020). Managing mental health issues among elderly during COVID-19 pandemic. *Journal of Geriatric Care and Research*, 7(1), 4.
- Gomes, P. T. M., Lima, L. H. L., Bueno, M. K. G., Araújo, L. A., & Souza, N. M. (2015). Autism in Brazil: A systematic review of family challenges and coping strategies. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 91(2), 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2015.01.005>
- Guerra, A., Guerra, Y., Silvestre, I., Rezende, M., Le Gall, D., Roy, A., & Hazin, I. (2020). Adaptação Transcultural do Protocolo FEC - Funções Executivas em Crianças para o Português Brasileiro. *Revista Avaliação Psicológica*. <https://doi.org/10.15689/ap.2020.1904.18744.09>
- Hamdan, A. C., & Pereira, A. P. de A. (2009). Neuropsychological assessment of executive functions: Methodological questions. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 22(3), 386–393.
- Handen, B. L., Johnson, C. R., McAuliffe-Bellin, S., Murray, P. J., & Hardan, A. Y. (2011). Safety and efficacy of donepezil in children and adolescents with autism:

- Neuropsychological measures. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21(1), 43–50. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0024>
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., Francis, R. W., Windham, G. C., Bresnahan, M., Levine, S. Z., Reichenberg, A., Gissler, M., Kodesh, A., Bai, D., Yip, B. H. K., Leonard, H., Sandin, S., Buxbaum, J. D., Hultman, C., Sourander, A., Glasson, E. J., Wong, K., Öberg, R., & Parner, E. T. (2019). Recurrence risk of autism in siblings and cousins: A multinational, population-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(9), 866–875. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.017>
- Herringshaw, A. J., Ammons, C. J., DeRamus, T. P., & Kana, R. K. (2016). Hemispheric differences in language processing in autism spectrum disorders: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Autism Research*, 9(10), 1046–1057. <https://doi.org/10.1002/aur.1599>
- Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R. K., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European Neuropsychopharmacology*, 25(3), 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>
- Honório, K. M., Arroio, A., & da Silva, A. B. F. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Química nova*, 29(2), 318.
- Joseph, R. M., & Tager-Flusberg, H. (2004). The relationship of theory of mind and executive functions to symptom type and severity in children with autism. *Development and Psychopathology*, 16(01). <https://doi.org/10.1017/S095457940404444X>
- Júlio-Costa, A., & Antunes, A. M. (2017). *Transtorno do Espectro Autista na Prática Clínica*. Editora Pearson Clinical Brasil.

- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217–250.
- Karhson, D. S., Krasinska, K. M., Dallaire, J. A., Libove, R. A., Phillips, J. M., Chien, A. S., Garner, J. P., Hardan, A. Y., & Parker, K. J. (2018). Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 9(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0203-y>
- kemp, S. L., & Korkman, M. (2010). *Essentials of NEPSY-II assessment* (Vol. 69). John Wiley & Sons.
- Kendall, D. A., & Yudowski, G. A. (2017). Cannabinoid receptors in the central nervous system: Their signaling and roles in disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00294>
- Klin, A. (2006). Autismo e síndrome de Asperger: Uma visão geral. *Rev Bras Psiquiatr.*, 28, 3–11.
- Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2007). Cannabinoids in health and disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(4), 413–430. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.4/nkogan>
- Kong, L., Chen, X., Gissler, M., & Lavebratt, C. (2020). Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: A narrative review. *International Journal of Obesity*, 44(10), 1981–2000. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0609-4>
- Koppel, B. S., Brust, J. C. M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (2014). Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17), 1556–1563. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>

- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2007). *NEPSY-II Neuropsychological Assessment Battery*. Pearson.
- Kuester, G., Vergara, K., Ahumada, A., & Gazmuri, A. M. (2017). Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 932–933. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2623>
- Kurz, R., & Blaas, K. (2010). Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: A prospective single-case-study with an early infantile autistic child. *Cannabinoids*, 5(4), 4–6.
- Laghi, F., Lonigro, A., Levanto, S., Ferraro, M., Baumgartner, E., & Baiocco, R. (2016). The role of nice and nasty theory of mind in teacher-selected peer models for adolescents with autism spectrum disorders. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 49(3), 207–216.
- Laros, J. A., Tellegen, P. J., Jesus, G. R., & Karino, C. A. (2015). *Manual. Teste não-verbal de inteligência SON-R 2/12 7(a)*. Hogrefe CETEPP.
- Lee, G. T., Feng, H., Xu, S., & Jin, S.-J. (2019). Increasing “object-substitution” symbolic play in young children with autism spectrum disorders. *Behavior Modification*, 43(1), 82–114. <https://doi.org/10.1177/0145445517739276>
- Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., & Anckarsäter, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1357–1363. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020223>
- Lord, C., & Magill, J. (1989). Methodological and theoretical issues in studying peer-directed behavior and autism. Nature, diagnosis, and treatment. *Autism: Nature, diagnosis, and treatment*, 323–345.

- Macedo, E. C. de, Mecca, T. P., Valentini, F., Laros, J. A., Lima, R. M. F. de, & Schwartzman, J. S. (2013). Utilizando o teste não verbal de inteligência SON-R 2 ½—7 [a] para avaliar crianças com Transtornos do Espectro do Autismo. *Revista Educação Especial*, 29(56), 603–618. <https://doi.org/10.5902/1984686X9779>
- Mackie, K. (2008). Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 286(1–2), S60–S65. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.01.022>
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., EdS1, Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L.-C., Harrington, R. A., ... Dietz, P. M. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR. Surveillance Summaries*, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., Furnier, S. M., Hallas, L., Hall-Lande, J., Hudson, A., Hughes, M. M., Patrick, M., Pierce, K., Poynter, J. N., Salinas, A., Shenouda, J., Vehorn, A., Warren, Z., Constantino, J. N., ... Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and characteristics of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 Years—Autism and Developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR*, 70(11), 20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>
- Malloy-Diniz, L. F., Costa, D. de S., Loureiro, F., Moreira, L., Silveira, B. K. S., Sadi, H. de M., Apolinário-Souza, T., Alvim-Soares, A., Nicolato, R., Paula, J. J. de, Miranda, D., Pinheiro, M. I. C., Cruz, R. M., & Silva, A. G. (2020). Saúde mental na pandemia de Covid-19: Considerações práticas multidisciplinares sobre cognição, emoção e

- comportamento. *Debates em Psiquiatria*, 10(2), 46–68. <https://doi.org/10.25118/2236-918X-10-2-6>
- Mannion, A., & Leader, G. (2013). Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(12), 1595–1616. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.09.006>
- Maranhão, S. S. de A. (2018). *Transtorno do Espectro do Autismo: Da avaliação à intervenção neuropsicológica histórico-cultural* [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Maranhão, S. S. de A., & Pires, I. A. H. (2017). Funções executivas e habilidades sociais no Espectro Autista: Um estudo multicase. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 17(1). <https://doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v17n1p100-113>
- Maroso, M., Szabo, G. G., Kim, H. K., Alexander, A., Bui, A. D., Lee, S.-H., Lutz, B., & Soltesz, I. (2016). Cannabinoid control of learning and memory through hcn channels. *Neuron*, 89(5), 1059–1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.023>
- Matson, J. L., & Rieske, R. D. (2014). Are outcome measures for early intensive treatment of autism improving? *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(3), 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.11.006>
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., Arnold, L. E., Lindsay, R., Nash, P., Hollway, J., McDougale, C. J., Posey, D., Swiezy, N., Kohn, A., Scahill, L., Martin, A., Koenig, K., Volkmar, F., Carroll, D., ... McMahon, D. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 314–321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>

- Mechoulam, R., McCallum, N. K., & Burstein, S. (1976). Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis. *Chemical Reviews*, 76(1), 75–112.
<https://doi.org/10.1021/cr60299a002>
- Medeiros, F. C., Soares, P. B., Jesus, R. A. de, Teixeira, D. G., Alexandre, M. M., & Zardeto-Sabec, G. (2020). Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of Development*, 6(6), 41510–41523.
<https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-623>
- Miranda, D. M. de, da Silva Athanasio, B., Sena Oliveira, A. C., & Simoes-e-Silva, A. C. (2020). How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 51, 101845.
<https://doi.org/10.1016/j.ijdr.2020.101845>
- Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: An evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- Moran, J. M. (2013). Lifespan development: The effects of typical aging on theory of mind. *Behavioural Brain Research*, 237, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.020>
- Mostafavi, M., & Gaitanis, J. (2020). Autism spectrum disorder and medical cannabis: Review and clinical experience. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 100833.
<https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100833>
- Mousinho, R., Schmid, E., Pereira, J., Lyra, L., Mendes, L., & Nóbrega, V. (2008). Aquisição e desenvolvimento da linguagem: Dificuldades que podem surgir neste percurso. *Revista Psicopedagogia*, 25(78), 297–306.

- Mundy, P., Sullivan, L., & Mastergeorge, A. M. (2009). A parallel and distributed-processing model of joint attention, social cognition and autism. *Autism Research*, 2(1), 2–21. <https://doi.org/10.1002/aur.61>
- Neumann, D. M. C., Tariga, A. R., Perez, D. F., Gomes, P. M., Silveira, J. S., & Azambuja, L. S. (2017). Avaliação neuropsicológica do transtorno do Espectro Autista. *Psicologia*, 1646–6977.
- Oliveras-Rentas, R. E., Kenworthy, L., Roberson, R. B., Martin, A., & Wallace, G. L. (2012). WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: Impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(5), 655–664. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1289-7>
- Pacífico, M. C., de Paula, C. S., Namur, V. S., Lowenthal, R., Bosa, C. A., & Teixeira, M. C. T. V. (2019). 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 in Psychiatry and Psychotherapy*, 41(3), 218–226. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2018-0063>
- Paula, C. S., Ribeiro, S. H., Fombonne, E., & Mercadante, M. T. (2011). Brief report: Prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: A pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(12), 1738–1742. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1200-6>
- Pereira, A., & Maia, L. (2015). Avaliação neuropsicológica: Perturbação do Espectro Autista. *researchgate.net*. https://www.researchgate.net/profile/Andreia_Pereira27/publication/307513358_Avali

acao_Neuropsicologica_Perturbacao_do_Espectro_Autista/links/57c75a8f08aefc4af34c7ea6/Avaliacao-Neuropsicologica-Perturbacao-do-Espectro-Autista.pdf

- Pereira, A., Riesgo, R. S., & Wagner, M. B. (2008). Childhood autism: Translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *Jornal de Pediatria*, 0(0). <https://doi.org/10.2223/JPED.1828>
- Pereira, P. L. S., Quintela, E. H. S. X., Chiamulera, T. M., David, A. K. F., Souza, G. A., Medeiros, P. K. F. de, Galvão, A. B. O., & Marcolino, A. B. de L. (2021). Importância da implantação de questionários para rastreamento e diagnóstico precoce do transtorno do espectro autista (TEA) na atenção primária. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 8364–8377. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-360>
- Perissinoto, J., Marchesan, T. Q., & Zorzi, J. L. (2003). *Conhecimentos essenciais para atender bem as crianças com autismo*. Pulso.
- Persico, A. M., & Merelli, S. (2014). Environmental factors in the onset of autism spectrum disorder. *Current Developmental Disorders Reports*, 1(1), 8–19. <https://doi.org/10.1007/s40474-013-0002-2>
- Peterson, K., & Ibañez, V. (2018). Food selectivity and Autism Spectrum Disorder: Guidelines for assessment and treatment. *TEACHING Exceptional Children*, 50(6), 322–332. <https://doi.org/10.1177/0040059918763562>
- Pollatsek, A., Romoser, M. R. E., & Fisher, D. L. (2012). Identifying and remediating failures of selective attention in older drivers. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 3–7. <https://doi.org/10.1177/0963721411429459>
- Pope, C., Mechoulam, R., & Parsons, L. (2010). Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *NeuroToxicology*, 31(5), 562–571. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.12.002>

- Puighermanal, E., Busquets-Garcia, A., Gomis-González, M., Marsicano, G., Maldonado, R., & Ozaita, A. (2013). Dissociation of the pharmacological effects of THC by mTOR Blockade. *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1334–1343. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.31>
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (2018). *CPM RAVEN - Matrizes Progressivas Coloridas de Raven*. Editora Pearson Clinical Brasil.
- Reis, D. D. de L., Neder, P. R. B., Moraes, M. da C., & Oliveira, N. M. (2019). Perfil epidemiológico dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista do Centro Especializado em Reabilitação. *Pará Research Medical Journal*, 3(1), e15. <https://doi.org/10.4322/prmj.2019.015>
- Rimland, B., & Edelson, S. M. (2012). Autism Treatment Evaluation Checklist. *APA PsycTests*. <https://doi.org/10.1037/t03995-000>
- Rossi, G. N., Osório, F. L., Morgan, C. J. A., Crippa, J. A. S., Bouso, J. C., Rocha, J. M., Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., & Santos, R. G. dos. (2020). The effects of Cannabidiol (CBD) and Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) on the recognition of emotions in facial expressions: A systematic review of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.034>
- Roy, A., Gall, D. L., Roulin, J.-L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant: Approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de neuropsychologie*, 4(4), 287–297. <https://doi.org/10.1684/nrp.2012.0242>
- Roza, S. A., & Guimarães, S. R. K. (2021). Empatia afetiva e cognitiva no Transtorno do Espectro Autista (TEA): Uma revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Educação Especial*, 27, 1053–1070. <https://doi.org/10.1590/1980-54702021v27e0028>
- Rueda, F. J. M. (2013). *Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA)*. Vetor Editora.

- Russell, T., & Sharma, T. (2003). Social cognition at the neural level: Investigations in autism, psychopathy and schizophrenia. Em M. Brüne, H. Ribbert, & W. Schiefenhövel (Orgs.), *The Social Brain* (p. 253–276). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470867221.ch12>
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects: Phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. A. (2010). Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(supl 1), 57–514. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>
- Santos, R. G. dos, Hallak, J. E. C., & Crippa, J. A. S. (2019). O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. *Revista de Medicina*, 98(1), 46–51. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i1p46-52>
- Santos, E. (2020). *Comparação entre respostas cognitivas e fisiológicas no reconhecimento de emoções básicas e complexas em adultos com TEA de alto funcionamento* [Dissertação de Mestrado]. Escola Paulista de Medicina.
- Schoedel, K. A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E. M., Levy-Cooperman, N., Mills, C., Etges, T., & Sommerville, K. (2018). Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy & Behavior*, 88, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.027>
- Schopler, E., Reichler, R. J., & Renner, B. R. (1988). The Childhood Autism Rating Scale. *Western Psychological Services*.

- Seng, G.-J., Tseng, W.-L., Chiu, Y.-N., Tsai, W.-C., Wu, Y.-Y., & Gau, S. S.-F. (2020). Executive functions in youths with autism spectrum disorder and their unaffected siblings. *Psychological Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001075>
- Shalev, I., Warrier, V., Greenberg, D. M., Smith, P., Allison, C., Baron-Cohen, S., Eran, A., & Uzefovsky, F. (2021). *Reexamining empathy in Autism: The role of empathic disequilibrium in autism and autistic traits* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1064950/v1>
- Silva Junior, E. A. da, Medeiros, W. M. B., Torro, N., Sousa, J. M. M. de, Almeida, I. B. C. M. de, Costa, F. B. da, Pontes, K. M., Nunes, E. E. L. G., Rosa, M. D. da, & Albuquerque, K. L. G. D. de. (2021). Cannabis and cannabinoids use in autism spectrum disorder: A systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>
- Silva Júnior, E. A. (2020). *Avaliação da eficácia e segurança do extrato de cannabis rico em canabidiol em crianças com o Transtorno do Espectro Autista: “Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado”* [Tese de Doutorado]. Universidade Federal da Paraíba.
- Smith, A. (2009). The empathy imbalance hypothesis of autism: A theoretical approach to cognitive and emotional empathy in autistic development. *The Psychological Record*, 59, 489–510. <https://doi.org/10.1007/BF03395675>
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Balla, D. A. (2005). *Vineland Adaptive Behavior Scales* (2nd ed.). American Guidance Service.
- Stallworthy, I. C., Lasch, C., Berry, D., Wolff, J. J., Pruett, J. R., Marrus, N., Swanson, M. R., Botteron, K. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Hazlett, H. C., Schultz, R. T., Zwaigenbaum, L., Piven, J., & Elison, J. T. (2022). Variability in responding to joint attention cues in

- the first year is associated with autism outcome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 61(3), 413–422.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.03.023>
- Stewart, C., & Fong, Y. (2021). Perioperative cannabis as a potential solution for reducing opioid and benzodiazepine dependence. *JAMA Surgery*, 156(2), 181.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.5545>
- Stubbs, G., Henley, K., & Green, J. (2016). Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Medical Hypotheses*, 88, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.01.015>
- Takayanagi, M., Kawasaki, Y., Shinomiya, M., Hiroshi, H., Okada, S., Ino, T., Sakai, K., Murakami, K., Ishida, R., Mizuno, K., & Niwa, S.-I. (2022). Review of cognitive characteristics of Autism Spectrum Disorder using performance on six subtests on four versions of the Wechsler Intelligence Scale for Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(1), 240–253. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04932-x>
- Tarazi, F., Sahli, Z., Pleskow, J., & Mousa, S. (2015). Asperger’s syndrome: Diagnosis, comorbidity and therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(3), 281–293.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1009898>
- Teles da Hora, A. F. L. (2020). Neuropsychological assessment contributions in autism diagnosis. *Open Access Journal of Neurology & Neurosurgery*, 13(2).
<https://doi.org/10.19080/OAJNN.2020.13.555857>
- Toscano, C. V. A., Barros, L., Lima, A. B., Nunes, T., Carvalho, H. M., & Gaspar, J. M. (2021). Neuroinflammation in autism spectrum disorders: Exercise as a “pharmacological” tool.

- Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129, 63–74.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.023>
- Trevisan, D. A., Hoskyn, M., & Birmingham, E. (2018). Facial expression production in autism: A meta-analysis. *Autism Research*, 11(12), 1586–1601.
<https://doi.org/10.1002/aur.2037>
- Van Rooij, D., Anagnostou, E., Arango, C., Auzias, G., Behrmann, M., Busatto, G. F., Calderoni, S., Daly, E., Deruelle, C., Di Martino, A., Dinstein, I., Duran, F. L. S., Durston, S., Ecker, C., Fair, D., Fedor, J., Fitzgerald, J., Freitag, C. M., Gallagher, L., ... Buitelaar, J. K. (2018). Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with Autism Spectrum Disorder and healthy individuals across the lifespan: Results from the ENIGMA ASD Working Group. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 359–369. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17010100>
- Vinic, A. A. (2011). *Estudo de uma proposta de avaliação diagnóstica da cognição social nos Transtornos do Espectro Autista* [Tese de Doutorado]. Universidade Presbiteriana Mackenzie.
- Volkmar, F. R., & Rutter, M. (1995). Childhood Disintegrative Disorder: Results of the DSM-IV Autism field trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(8), 1092–1095. <https://doi.org/10.1097/00004583-199508000-00020>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
- Wechsler, D. (2013). *Escala de Inteligência Wechsler para Crianças- WISC-IV: Manual de instruções para aplicação e avaliação* (1ª edição). Casa do Psicólogo.

- WHO. (2020). *World Health Organization*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 103–128.
- Wise, J. (2018). FDA approves its first cannabis based medicine. *BMJ*, k2827. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2827>
- Woelfl, T., Rohleder, C., Mueller, J. K., Lange, B., Reuter, A., Schmidt, A. M., Koethe, D., Hellmich, M., & Leweke, F. M. (2020). Effects of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol on emotion, cognition, and attention: A double-blind, placebo-controlled, randomized experimental trial in healthy volunteers. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 576877. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.576877>
- Wong, N., Beidel, D. C., Sarver, D. E., & Sims, V. (2012). Facial emotion recognition in children with high functioning autism and children with social phobia. *Child Psychiatry & Human Development*, 43(5), 775–794. <https://doi.org/10.1007/s10578-012-0296-z>
- Xu, Q., Zuo, C., Liao, S., Long, Y., & Wang, Y. (2020). Abnormal development pattern of the amygdala and hippocampus from childhood to adulthood with autism. *Journal of Clinical Neuroscience*, 78, 327–332. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.03.049>
- Yılmaz, B., Azak, M., & Şahin, N. (2021). Mental health of parents of children with autism spectrum disorder during COVID-19 pandemic: A systematic review. *World Journal of Psychiatry*, 11(7), 388–402. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.388>
- Young, H., Oreve, M.-J., & Speranza, M. (2018). Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Archives de Pédiatrie*, 25(6), 399–403. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.06.008>

- Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, aur.2696. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Moreira, F. A., & Guimaraes, F. S. (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39(4), 421–429.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado(a) Senhor(a),

Essa pesquisa trata-se da avaliação da eficácia e segurança de um produto à base de *Cannabis sativa* rico em Canabidiol (CBD) em pacientes com transtorno do espectro autista (TEA) e será desenvolvida pelos Pesquisadores: Estácio Amaro da Silva Junior, Médico Psiquiatra Infantil especialista em autismo e Wandersonia Moreira Brito Medeiros, Neuropsicóloga, sob a orientação da Professora Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque, Professora Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa e Professor Dr. Nelson Torro Alves, todos docentes da Universidade Federal da Paraíba.

O principal objetivo deste estudo é avaliar, através do acompanhamento psiquiátrico, farmacêutico e neuropsicológico, a eficácia e segurança do produto à base de *Cannabis sativa* rico em Canabidiol, como adjuvante terapêutico, em crianças com o Transtorno do Espectro Autista. Além de avaliar efeitos colaterais e adversos, detectar se há ou não interação medicamentosa entre o CBD e outros fármacos usados pelo paciente e caso haja, procurar resolvê-la. É importante ressaltar que metade das crianças selecionadas receberá o produto de cannabis rico em CBD e a outra metade receberá um produto sem a substância (placebo). Nem os Pesquisadores e nem as famílias saberão em que grupo as crianças se encontram. As crianças irão usar os produtos por 12 semanas. Ao final do estudo, caso os Pesquisadores concluam que o produto à base de cannabis usado na pesquisa melhora o quadro clínico da criança com TEA, as crianças que ficaram no grupo placebo receberão o produto à base de cannabis rico em CBD pelo mesmo período de tempo das crianças que receberam esse produto durante o estudo, ou seja, receberão gratuitamente o produto à base de cannabis por 12 semanas.

Os produtos utilizados nessa pesquisa serão doados gratuitamente, durante a realização desse estudo, pela Associação Brasileira Cannabis Esperança – ABRACE com as suas respectivas análises fitoquímicas. É importante que todas as crianças participantes desse estudo estejam completamente disponíveis e compareçam às consultas sempre que houver necessidade.

Os riscos da pesquisa em questão são mínimos, visto que, o produto a ser testado já é utilizado por outras crianças sem registro de efeitos colaterais graves. Para maior segurança e avaliação dos parâmetros bioquímicos basais, a criança deverá ser submetida, antes de iniciar a pesquisa e após seu término, a exames laboratoriais realizados gratuitamente no Hospital Universitário Lauro Wanderley e para isso ela precisará ficar com 8h de jejum. Entretanto, caso o paciente apresente alguma piora do quadro ou qualquer indisposição que possa estar associada ao início da pesquisa, ele será imediatamente retirado do esquema terapêutico e receberá toda assistência pelo Médico responsável. Em relação aos benefícios, essa pesquisa proporcionará uma nova alternativa terapêutica para tratamento dos sintomas associados a essa doença e melhora da qualidade de vida das crianças com TEA. Além disso, caso seja demonstrado sucesso na terapia com o óleo de cannabis rico em CBD, todos os participantes desse estudo receberão isenção completa da anuidade (valor necessário para associar-se à associação que irá fornecer o óleo) e arcarão apenas com os custos para aquisição do produto, enquanto a criança necessitar. É

importante ressaltar que todos os resultados serão apresentados aos participantes envolvidos na pesquisa e publicados em revistas científicas indexadas.

Solicitamos a sua colaboração para responder os questionários e as fichas de acompanhamento farmacoterapêutico (AFT), quando necessário, como também sua autorização para realização de filmagem e fotos, durante as avaliações com os Pesquisadores envolvidos nessa pesquisa, e utilização de todo material produzido no decorrer dessa pesquisa para apresentar, juntamente com os resultados deste estudo, em eventos da área de saúde, além de publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, o nome da criança será mantido em sigilo. Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano. Esclarecemos ainda, que não haverá ressarcimento ou algum tipo de indenização aos que aceitarem participar desse projeto. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário, em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente de que receberei uma cópia desse documento. Declaro ainda, que sou representante legal da criança participante desta pesquisa.

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor entrar em contato com qualquer um dos pesquisadores participantes da pesquisa: Dr. Estácio Amaro da Silva Junior (celular (83) 99992-7175); Dra. Wandersonia Moreira Brito Medeiros (celular (83) 98836-6729); Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque (celular (83) 98811-9008); Dra. Marine Raquel Diniz da Rosa (celular (83) 99900-1282); Dr. Nelson Torro Alves (celular (83) 99111-0423) ou no Laboratório de Neurociência Social do CCHLA/UFPB (telefone 3216-7330).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, Envolvendo Seres Humanos, no endereço: Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB ☎ (83) 3216-7791 – E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

Assinatura do Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador Participante

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador participante deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas, com letra legível, na última página do referido Termo.

ANEXO B - Roteiro de entrevista semiestruturada elaborada pelos pesquisadores

ROTEIRO DE ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA

DATA: _____

DADOS DO CUIDADOR

Nome dos pais e/ou cuidadores: _____

Data(s) de nascimento: _____

Idade: _____

Grau de parentesco: _____

Profissão: _____

Escolaridade: () Analfabeto (funcional ou não)

() Fundamental incompleto

() Fundamental completo

() Ensino Médio incompleto

() Ensino Médio completo

() Ensino Superior incompleto

() Ensino Superior completo

() Pós-Graduação (Especialização, Mestrado, Doutorado, etc.)

Estado civil: () Solteiro () Casado () Divorciado (..) Outros

Possui outros filhos: () Sim. Quantos? _____ () Não

Possui outro filho especial: () Sim. Quantos? _____ () Não

Número de adultos em casa: _____

Você cuida de mais alguém na casa? () Sim. Quem? ____

Reside com a criança? () Sim () Não

Renda familiar: () Menor do que 1 salário mínimo

() Entre 1 e 3 salários mínimos

() Acima de 3 salários mínimos

Trabalha? () Sim () Não. Há quanto tempo deixou de trabalhar? _____

Tipo de moradia: () própria () alugada () emprestada () outros _____

Local da moradia: () urbana () rural

Quantas pessoas moram na casa? _____

DADOS DA CRIANÇA

Nome da Criança: _____

Sexo: () Feminino () Masculino

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Procedência (CIDADE ONDE RESIDE): _____

Escolaridade (FREQUENTA ESCOLA?): () Sim. Qual série? _____ () Não

Frequenta alguma instituição de Apoio? () Sim. Qual? _____ () Não
() Pública () Particular

Tratamentos: () TO () Fisio () Fono () Psicologia () Pedagogia () Outros _____

Usa algum tipo de medicamento para os sintomas do TEA?

() Sim. Qual? _____ () Não

DADOS CLÍNICOS DA CRIANÇA

Todas as perguntas abaixo serão respondidas pelos pais/cuidadores, de acordo com sua percepção, antes do início do tratamento, no 3º e 6º meses após início do tratamento.

1) Para avaliar o nível de agressividade da criança, assinale o número que melhor representa esse nível de agressividade:

Não é agressivo	Pouco agressivo	Agressividade moderada	Agressividade alta	Agressividade muito alta que causa lesão
0	1	2	3	4

2) Para avaliar o nível de agitação psicomotora da criança, assinale o número que melhor representa esse nível de agitação:

Não é agitado	Pouco agitado	Agitação moderada	Agitação alta	Agitação muito alta que leva a riscos
0	1	2	3	4

3) Para avaliar o nível de concentração da criança em tarefas, assinale o número que melhor representa esse nível de concentração:

Excelente concentração	Boa concentração	Concentração moderada	Concentração Ruim	Concentração Muito ruim
0	1	2	3	4

4) Para avaliar o apetite da criança, assinale o número que melhor representa esse nível de apetite:

Alimenta-se muito bem (5 ou mais refeições/dia)	Alimenta-se bem (4 refeições/dia)	Alimenta-se moderadamente (3 refeições/dia)	Alimenta-se pouco (2 refeições/dia)	Alimenta-se muito pouco (1 refeição/dia)
0	1	2	3	4

Alimentação seletiva? () Sim Não ()

5) Para avaliar o duração do sono da criança, assinale o número que melhor representa essa duração:

Dorme muito bem (≥ 8 h/dia)	Dorme bem (entre 6 e 7h/dia)	Dorme Moderadamente (entre 5 e 6 h/dia)	Dorme Ruim (entre 3 e 4 h/dia)	Dorme muito ruim (≤ 2 h/dia)
0	1	2	3	4

6) Para avaliar o grau de interação da criança com outras crianças, assinale o número que melhor representa essa interação:

Interage muito bem	Interage bem	Interage Moderadamente	Quase não interage	Nunca interage
0	1	2	3	4

7) Para avaliar o nível da linguagem verbal da criança, assinale o número que melhor representa essa linguagem:

Fala muito bem (fala muitas frases sem dificuldade)	Fala bem (fala poucas frases)	Fala Moderadamente (algumas palavras)	Fala pouco (poucas palavras)	Não fala nenhuma palavra
0	1	2	3	4

8) Para avaliar o nível de ansiedade da criança, assinale o número que melhor representa essa ansiedade:

Não é ansioso	Pouco ansioso	Ansiedade moderada	Ansioso	Muito ansioso
0	1	2	3	4

9) Para avaliar movimentos repetitivos e estereotipados da criança, assinale o número que melhor representa os movimentos:

Não apresenta movimentos repetitivos	Poucos movimentos repetitivos	Movimentos repetitivos moderados	Muitos movimentos repetitivos	Movimentos repetitivos que causam riscos
0	1	2	3	4

10) Para avaliar o nível de gravidade do autismo da criança, assinale a alternativa abaixo?

- ☐ Leve (necessita de apoio)
- ☐ Moderado (necessita de apoio substancial)
- ☐ Grave (necessita de apoio muito substancial)

11) Como é a sua qualidade de vida por cuidar de uma criança do espectro autista?

- ☐ Meu cônjuge se separou de mim
- ☐ Estou cansado (a)
- ☐ Desenvolvi um transtorno mental (como ansiedade, depressão, etc.)
- ☐ Sinto-me sem apoio para cuidar dela
- ☐ Lido bem com a situação
- ☐ Outros _____

ANEXO C - Certidão de Aprovação do CEP

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL, COMO ADJUVANTE TERAPÊUTICO, EM CRIANÇAS COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Pesquisador: Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89392518.4.0000.5188

Instituição Proponente: Centro de Ciência da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.707.102

Apresentação do Projeto:

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação social e na interação social, em múltiplos contextos, além da presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, conforme a 5ª versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Em relação ao seu diagnóstico, que é clínico, portanto, não existem exames laboratoriais, de imagem ou genéticos que possam confirmá-lo, podem ser utilizados especificadores: com ou sem comprometimento intelectual, com ou sem comprometimento da linguagem, associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a um fator ambiental (APA, 2014).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito do extrato de Cannabis em CBD, como adjuvante terapêutico, em crianças com o Transtorno do Espectro Autista.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram esclarecidos na proposta de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de relevância clínica.

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 2.707.102

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade com as recomendações deste CEP.

Recomendações:

Referir a Resolução nº 466/12 CONEP/MS no TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendamos a execução da pesquisa, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1132021.pdf	10/05/2018 16:27:05		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Plataforma Brasil Assinada.pdf	10/05/2018 16:25:45	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito
Outros	Sentença Autorização Judicial ABRACE.pdf	10/05/2018 12:05:45	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto ENVIADO CEP.pdf	10/05/2018 12:00:21	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito
Outros	EQUIPE PARTICIPANTE.pdf	09/05/2018 20:35:26	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito
Outros	Declaração de Parceria ABRACE.pdf	09/05/2018 20:30:41	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito
Outros	CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DEPARTAMENTO.pdf	09/05/2018 20:30:06	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito
Declaração de Instituição e	Carta Anuência local realização pesquisa.pdf	09/05/2018 20:29:13	Katy Lísias Gondim Dias de	Aceito

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 2.707.102

Infraestrutura	CartaAnuencialocalrealizacaopesquisa.pdf	09/05/2018 20:29:13	Albuquerque	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/05/2018 20:27:35	Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 12 de Junho de 2018

Assinado por:

Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador)

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

ANEXO D – Parte da escala CARS

CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE – CARS

Nome: _____

Data de nascimento: __/__/__ Idade: _____ anos e _____ meses

Circular cada uma das notas referentes ao perfil do aluno avaliado.

Pode ser pontuada utilizando valores intermediários = 1,5; 2,5; e 3,5.

Relações pessoais:

1. Nenhuma evidência de dificuldade ou anormalidade nas relações pessoais: O comportamento da criança é adequado à sua idade. Alguma timidez, nervosismo ou aborrecimento podem ser observados quando é dito à criança o que fazer, mas não em grau atípico;

2. Relações levemente anormais: A criança pode evitar olhar o adulto nos olhos, evitar o adulto ou ter uma reação exagerada se a interação é forçada, ser excessivamente tímida, não responder ao adulto como esperado ou agarrar-se ao pai um pouco mais que a maioria das crianças da mesma idade;

3. Relações moderadamente anormais: Às vezes, a criança demonstra indiferença (parece ignorar o adulto). Outras vezes, tentativas persistentes e vigorosas são necessárias para se conseguir a atenção da criança. O contato iniciado pela criança é mínimo;

4. Relações gravemente anormais: A criança está constantemente indiferente ou inconsciente ao que o adulto está fazendo. Ela quase nunca responde ou inicia contato com o adulto. Somente a tentativa mais persistente para atrair a atenção tem algum efeito.

II. Imitação:

1. Imitação adequada: A criança pode imitar sons, palavras e movimentos, os quais são adequados para o seu nível de habilidade;

ANEXO E - Parte da escala ATEC

Nome da Criança :

Sexo:

Data Nac:

Formulário preenchido por:

Relação de usuário para criança:

☐ Parente ☐ Profissional ☐ Investigador ☐ Médico ☐ Outro

Por favor, marque com um X a coluna que mais representa a frase de acordo com o que percebe na criança:

I. Fala/Linguagem/Comunicação:

	Não verdadeiro	Mais ou menos	Verdade
1. Sabe próprio nome			
2. Responde ao 'Não' ou 'Pare'			
3. Pode obedecer certas ordens			
4. Consegue usar uma palavra por vez			
5. Consegue usar 2 palavras juntas			
6. Consegue usar 3 palavras juntas			
7. Sabe 10 ou mais palavras			
8. Consegue usar orações com 4 ou mais palavras			
9. Explica o que quer			
10. Faz perguntas com sentido			
11. Sua linguagem costuma ser relevante/com sentido			
12. Com frequência usa várias frases sucessivas			
13. Mantém uma conversa razoavelmente boa			
14. Tem capacidade normal de comunicação para a sua idade			

ANEXO F - Folha de registro SON-R



SON-R 2½-7[a]

Teste Não-verbal de Inteligência

J. A. Laros, P. J. Tellegen, G. R. de Jesus, & C. A. Karino

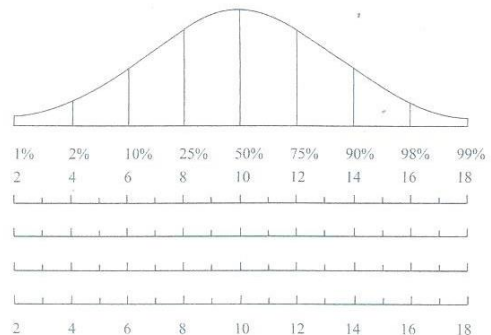
Folha de Registro

Idade: _____; _____ Sexo: m / f Código: _____	Data de aplicação: ____-____-____ Data de nascimento: ____-____-____
---	---

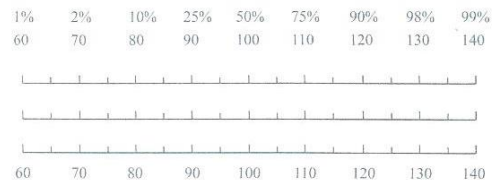
Instituição: _____
 Departamento: _____ Série: _____
 Aplicador: _____

Subtestes	B	Idade Ref.	N	N
1. Mos	_____	____;____	_____	Mos (EE)
2. Cat	_____	____;____	_____	Cat (ER)
3. Sit	_____	____;____	_____	Sit (ER)
4. Pad	_____	____;____	_____	Pad (EE)

$$\frac{[1 \text{ e } 4]}{[1 \text{ e } 4]} + \frac{[2 \text{ e } 3]}{[2 \text{ e } 3]} = \frac{[1-4]}{[1-4]}$$



Escores Totais	Idade Ref.	N	(80%-int)
SON-EE	____;____	_____	(-)
SON-ER	____;____	_____	(-)
SON-QI	____;____	_____	(-)



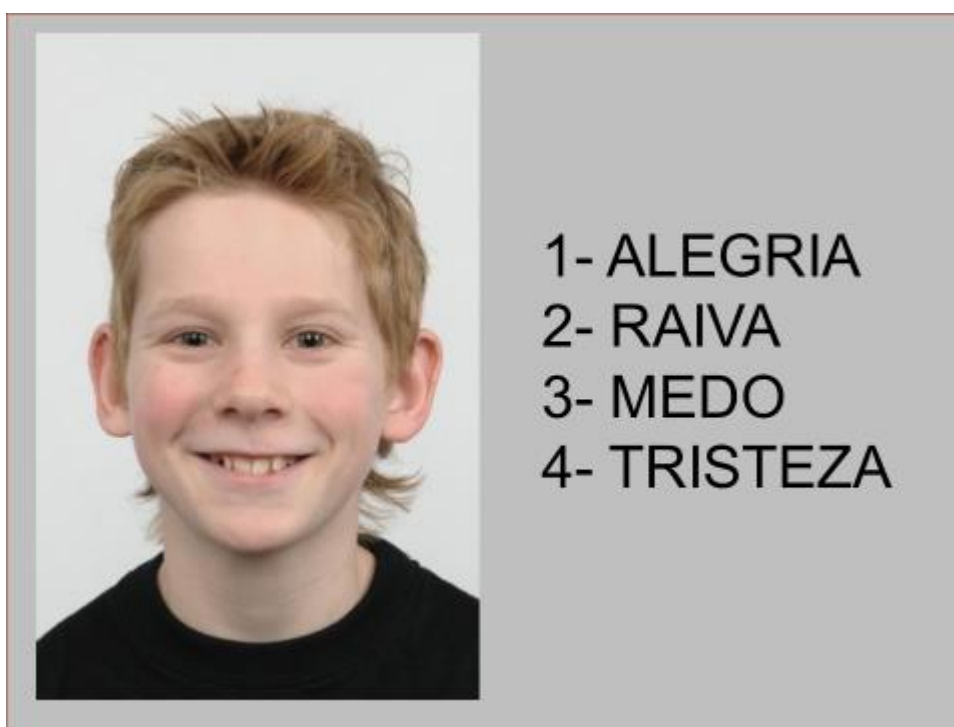
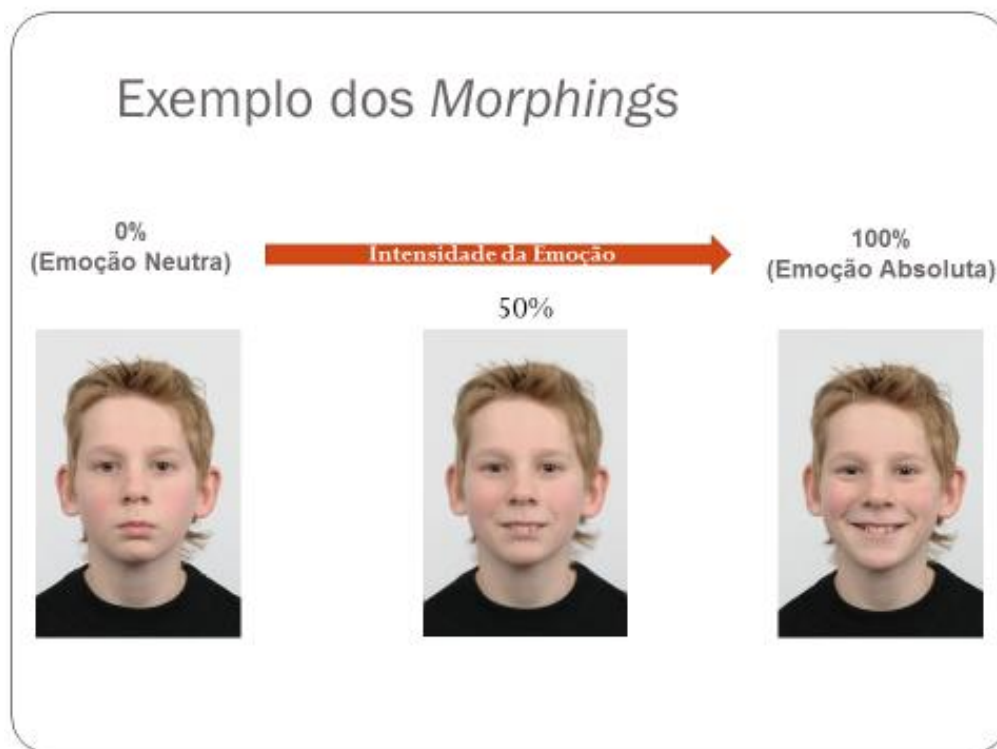
SON-QI pct = _____% f = 0, _____ g = 0, _____
 EE-ER n.s. / $p < 0,05$ / $p < 0,01$

Observações / Comentários

(1 = boa; 2 = variável; 3 = mediana; 4 = ruim)

Motivação () _____
 Concentração () _____
 Cooperação () _____
 Compreensão das instruções () _____

ANEXO G - Teste de Reconhecimento de Expressões Faciais



ANEXO H – Carta de Submissão artigo 1

Trends in Psychiatry and Psychotherapy

Trends

in Psychiatry and Psychotherapy

Efficacy and safety of cannabinoids in autistic children: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Journal:	<i>Trends in Psychiatry and Psychotherapy</i>
Manuscript ID:	TRENDS-2021-0396
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	14-Sep-2021
Complete List of Authors:	Silva Junior, Estácio; Federal University of Paraíba Foundation for Research and Extension Support, Psychology Medeiros, Wandersonia ; Universidade Federal da Paraíba, Department of Psychology dos Santos, João ; Universidade Federal da Paraíba Sousa, João ; Universidade Federal da Paraíba Costa, Filipe; Universidade Federal da Paraíba, Medicine Pontes, Katiúscia ; Universidade Federal da Paraíba Negreiros, Ricardo; Universidade Federal da Paraíba Silva, Ana ; Universidade Federal da Paraíba, Department of Statistics Nunes, Eliane; Federal University of Paraíba Torro, Nelson; Paraíba Federal University, Psychology Segundo, Carlos ; Universidade Federal da Paraíba, Department of Physiology and Pathology Rosa, Marine; Universidade Federal da Paraíba, Fonoaudiologia Albuquerque, Katy ; Universidade Federal da Paraíba, Department of Physiology and Pathology
Keyword:	Child behavior, cannabidiol, child development, psychomotor agitation, autism spectrum disorder

SCHOLARONE™
Manuscripts

Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review

Estácio Amaro da Silva Junior,¹ Wandersonia Moreira Brito Medeiros,¹ Nelson Torro,¹ João Marçal Medeiros de Sousa,² Igor Bronzeado Cahino Moura de Almeida,² Filipe Barbosa da Costa,² Katiúscia Moreira Pontes,² Eliane Lima Guerra Nunes,³ Marine Diniz da Rosa,⁴ Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque⁵

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in social communication and social interaction, associated with the presence of restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Cannabis has been used to alleviate symptoms associated with ASD.

Method: We carried out a systematic review of studies that investigated the clinical effects of cannabis and cannabinoid use on ASD, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA checklist). The search was carried out in four databases: MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus, and Web of Science. No limits were established for language during the selection process. Nine studies were selected and analyzed.

Results: Some studies showed that cannabis products reduced the number and/or intensity of different symptoms, including hyperactivity, attacks of self-mutilation and anger, sleep problems, anxiety, restlessness, psychomotor agitation, irritability, aggressiveness, perseverance, and depression. Moreover,