UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

THAÍS CAVALCANTI BORGES

AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO GLOBAL DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SUBMETIDAS AO TRATAMENTO COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL

JOÃO PESSOA - PB

MAIO DE 2022

THAÍS CAVALCANTI BORGES

AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO GLOBAL DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SUBMETIDAS AO TRATAMENTO COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências legais como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Orientadora: Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque

JOÃO PESSOA - PB

MAIO DE 2022

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B732a Borges, Thaís Cavalcanti.
Avaliação do desenvolvimento global de crianças com transtorno do espectro autista submetidas ao tratamento com extrato de cannabis rico em canabidiol / Thaís Cavalcanti Borges. - João Pessoa, 2022.
33 f.

Orientação: Katy Lísias Gondim Dias Albuquerque.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Cannabis. 2. Autismo. 3. Canabinoide. 4. Vineland II. I. Albuquerque, Katy Lísias Gondim Dias. II. Título.

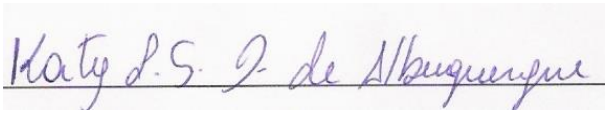
UFPB/CCM CDU 616.896(043.2)

Elaborado por RODRIGO MESCHIATTI - CRB-PB-000776/O

BORGES, Thais Cavalcante. **Avaliação do Desenvolvimento Global de Crianças com Transtorno do Espectro Autista submetidas ao tratamento com extrato de Cannabis rico em Canabidiol.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba para obtenção do título de Médico.

Aprovado em: 20/05/2022

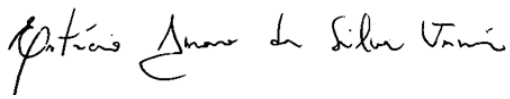
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Orientadora



Prof. Dr. Estácio Amaro da Silva Júnior

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Membro

Profa. Dra. Wandersonia Moreira Brito Medeiros

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Membro

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso a todas as crianças com Transtorno do Espectro Autista e seus cuidadores que ainda vivem em um mundo de difícil acesso para tratamento e atividades terapêuticas. Que essa pesquisa seja apenas um passo de tantos outros que faremos em busca de um futuro que proporcione melhor qualidade de vida para esses indivíduos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais por terem me dado a oportunidade de estudar e realizar essa pesquisa que tanto me orgulho.

Agradeço a minha orientadora Katy Lísias por me inserir em um mundo de conhecimento e pesquisa e me acompanhar nessa jornada desde o início do curso. Agradeço também a Dr. Estácio e Ma. Wandersonia, quem me apresentou o tema desse estudo pela primeira vez e me ajudaram tantas vezes subsequentes. Agraço a todos os participantes da pesquisa e seus responsáveis, além de todos que ajudaram a construir esse projeto e apoiaram sua formação. Um agradecimento mais que especial a ONG ABRACE por ter provido os produtos utilizados nessa pesquisa e por continuar fornecendo o óleo advindo da Cannabis sativa para a população que necessita do seu uso terapêutico.

Agradeço aos meus amigos que estiveram ao meu lado e me apoiaram nas minhas decisões, e à minha irmã, que brilha e me inspira todo dia a fazer o melhor que posso.

BORGES, Thaís Cavalcanti. **Avaliação do Desenvolvimento Global de Crianças com Transtorno do Espectro Autista submetidas ao tratamento com extrato de Cannabis rico em Canabidiol.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba para obtenção do título de Médico.

RESUMO

O transtorno de Espectro Autista (TEA) se apresenta por uma disfunção neurocognitiva que afeta diversas áreas do funcionamento do indivíduo, como comunicação social, comportamento e interesses, contudo, não existe tratamento com alta eficácia comprovada voltado para melhora dos sintomas desse transtorno. Desse modo, o principal objetivo desse estudo é avaliar o desenvolvimento global de crianças com TEA após o uso de extrato de cannabis rico em canabidiol (CBD). Essa pesquisa consistiu de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, que envolve 60 crianças com o diagnóstico de TEA divididas em 2 grupos (grupo-controle e em uso de extrato de cannabis rico em canabidiol). A análise do desenvolvimento global dessas crianças com TEA, antes e após 3 meses de tratamento com o extrato de cannabis rico em CBD, foi feita através da aplicação da Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II aos cuidadores dessas crianças. Através do questionário sociodemográfico, foi visto que a distribuição de gêneros se manteve conforme a literatura, maioria masculina, sendo também avaliado gravidade do TEA e outros dados relevantes para compreender a questão social do participante. Após a aplicação da escala de Vineland II, foi observado que ambos os grupos melhoraram significativamente em comparação ao período pré-tratamento, exceto no quesito social regras. Houve divergências em alguns domínios, como na motricidade global e comunicação escrita, em que ambas apresentaram melhora significativa apenas no grupo cannabis em comparação ao grupo controle, já no subdomínio

social lazer, o grupo placebo apresentou melhora significativa em comparação ao cannabis. Desse modo, podemos concluir que a cannabis se mostrou uma terapêutica com perspectivas promissoras ao ser identificado melhora expressiva em praticamente todos os critérios avaliados, contudo, por não mostrar mais eficácia que o placebo em diversos quesitos, além da pandemia ter permeado o estudo como um fator de confusão, dado que houve mudança na rotina das crianças e dos seus responsáveis por causa do isolamento social, é importante que sejam realizadas novas pesquisas para avaliar a eficácia do óleo rico em canabidiol como possível terapêutica para o transtorno do espectro autista.

Palavras-chave: Cannabis. Canabinoide. Autismo. Vineland II.

INTRODUÇÃO

O transtorno de Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento com início precoce. Segundo o DSM 5 (5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais dos Estados Unidos), o TEA é caracterizado pelo déficit persistente na comunicação, além do comprometimento na interação social e com padrões restritos e repetitivos do comportamento, interesses ou atividades (APA, 2014), tendo um curso crônico e vitalício, na maior parte dos casos. Como se faz necessária demandas sociais que ultrapassem a capacidade do indivíduo para que a sintomatologia se apresente, não existe uma idade específica de início do transtorno, como explanado no DSM 5. O diagnóstico de TEA é clínico, sendo realizado através de anamnese e de constatação de critérios, dispostos no DSM-5. Apesar da expressão variável de alterações anatômicas em exames de neuroimagem de pacientes com TEA, essas variações não são consistentes, portanto, não são utilizadas para diagnóstico. É possível o uso de especificadores, que incluem níveis de gravidade relacionados a comunicação social e comportamento restrito e repetitivo, e a presença ou não de condições associadas, como comprometimento intelectual e comprometimento da linguagem (APA, 2014).

A etiologia do TEA ainda não é muito bem compreendida, sendo ela multifatorial, envolvendo fatores genéticos e neurobiológicos (Gomes et al., 2015) que afetam a conectividade neuronal, levando a déficits no desenvolvimento de habilidades de comunicação social, restringindo os interesses e promovendo comportamentos repetitivos (Muhle, 2018). É evidente sua característica hereditária ao se deparar com prevalência desse transtorno em cerca de 10 a 14% dos irmãos de pacientes com diagnóstico de TEA e sem nenhuma outra comorbidade ou transtorno associado (Sandin, 2014). O TEA possui uma alta prevalência, apesar de variar com a população e a metodologia estudada. Em 1966, o

primeiro estudo epidemiológico sobre esse transtorno feito em Middlesex (UK) evidenciou prevalência de 4,5 casos a cada 10.000 crianças em uma amostra da população infantil de 8 a 10 anos de idade (Lotter, 1967). Já em 2018, através da ADDM (The Autism and Developmental Disabilities Monitoring) que identifica casos de TEA nos EUA através de screnning, a prevalência estimada foi de 1 caso em 44 crianças de 8 anos, sendo dessas 1 em cada 27 meninos e 1 em cada 113 meninas. Como exposto, o TEA é aproximadamente 3 a 4 vezes mais comum no sexo masculino quando comparado ao feminino, e sua prevalência vem aumentando com o tempo, principalmente após finais da década de 90 (Maenner, 2021). Em 2010, no Brasil, aproximadamente 500 mil pessoas apresentavam autismo (Gomes et al., 2015).

Em algumas situações, como nas alterações comportamentais que geram agitação psicomotora, auto e heteroagressividade e movimentos estereotipados é indicada a realização de tratamento sintomático, normalmente feito com anticonvulsivantes, antipsicóticos típicos e atípicos, psicoestimulantes e antidepressivos. Entretanto, nem sempre se consegue atingir o resultado esperado com os medicamentos psicotrópicos convencionais, além dos diversos efeitos colaterais associados à muitas dessas medicações, que podem ser bastante danosas ao organismo. Ademais, foi visto que crianças com TEA são mais sensíveis aos efeitos das medicações, tendo, portanto, maior incidência de efeitos colaterais (Scahill, 2012). Dado o exposto, se faz necessária a descoberta de novas alternativas para tratamento dos sintomas a cerca desse transtorno, que possuam melhor eficácia e que apresentem menor quantidade de efeitos adversos.

O sistema endocanabinoide (SEC) em conjunto com o seu receptor e com enzimas metabólicas constituem um sistema neuromodulador do corpo humano, também encontrado nos outros mamíferos (Kendall & Yudowski, 2017). Esse faz parte da superfamília dos receptores de membrana-ligados-a-proteína G e desempenha um relevante papel em

diferentes processos neuronais, tais como no desenvolvimento neuropsicomotor, logo participa do processo de muitas doenças psiquiátricas e neurológicas. O SEC é composto por receptores canabinoides, quais se localizam no sistema nervoso central e periférico, CB1 e CB2, ambos acoplados à proteína Gi (Bilkei-Gorzo, 2012). O CB1 está localizado no córtex gânglios da base, hipotálamo, cerebelo, medula espinhal, sistema nervoso endócrino, células endoteliais, hepatócitos, gânglios da medula dorsal, músculo, sistema nervoso entérico e adipócitos, enquanto o CB2 está presente no sistema imunológico (baço, células B e T, entre outros), desse modo, os endocanabinoides atuam em diversos processos, como cognição, termorregulação, função motora, imune e saciedade, com objetivo de proteção celular (Di Marzo & Matias, 2005; Godoy-Matos et al., 2006). Existe evidência indireta de sua relação com o TEA, dado que o SEC participa da regulação da reatividade social e emocional, da modulação dos comportamentos, como aprendizado, processo de memória, susceptibilidade para quadros epilépticos (que apresentam importante associação com TEA, sendo cerca 30% dos casos de epilepsia diagnosticados em conjunto com o transtorno do espectro autista). Também há estudos de neuroimagem que demonstram associações entre polimorfismo do gene responsável pela codificação do receptor endocanabinoide 1 (CB1r) e a resposta sócio-emocional ao ambiente, sugerindo que alterações nesse gene poderiam promover certa deficiência no desenvolvimento de contato social, presente no autismo. Atualmente, tem sido bastante estudados fitocanabinoides, derivados de subespécies do gênero *Cannabis*, em especial o canabidiol (CBD) e o tetrahidrocanabinol (THC), como potencial alternativa terapêutica para o tratamento de sintomas associados ao TEA, uma vez que ativam os receptores canabinoides (principalmente CB1, presente no sistema nervoso central), e consequentemente, conseguem melhorar alguns sintomas, como os déficits no processamento de recompensas sociais e os quadros epilépticos (Zamberletti, Gabaglio & Parolaro, 2017).

Já existem alguns resultados de estudos sobre a ação dos canabinoides no TEA que indicam desenvolvimento nas áreas de comprometimento dos autistas, como linguagem, comunicação social e comportamentos repetitivos, como no estudo de Kuester, Vergara, Ahumada & Gazmuri (2017). De acordo com Bou Khalil (2012), o CBD e o Δ9-THC poderiam ajudar a melhorar sintomas de TEA, já que apresentam efeitos sedativo, anticonvulsivante e tranquilizante, e o CBD apresenta efeito antipsicótico. Já existem alguns ensaios clínicos que estudam o uso de extratos de cannabis em crianças com TEA e que vêm apresentando resultados promissores (Kuester et al., 2017).

Com o intuito de estimular habilidades para o desenvolvimento adaptativo do indivíduo com TEA, o diagnóstico precoce se faz essencial. Desse modo, é possível iniciar intervenções no início dos sintomas, quando há maior plasticidade neuronal, para maximizar o funcionamento, levar o indivíduo à independência e melhorar a qualidade de vida tanto do paciente quanto da família (Rapin & Tuchman, 2009). Terapêuticas voltadas para o comportamento e a educação são a base do tratamento para TEA.

A escala de comportamento adaptativo de Vineland é a ferramenta mais utilizada para avaliação do desenvolvimento infantil em crianças com deficiência intelectual, sendo também empregada em conjunto aos critérios do DSM 5 para especificar a gravidade do transtorno do espectro autista, para cada domínio (comunicação social/interação; comportamento restritivo e repetitivo) (APA, 2013). Ademais, essa escala também auxilia na identificação de áreas do domínio do desenvolvimento infantil deficitárias que serão alvo de terapêuticas para melhorar o funcionamento adaptativo do indivíduo (Palmen, 2012). No estudo de Yang et al. (2016), foi utilizado a escala de comportamento adaptativo de Vineland II em associação com outros dois instrumentos, programa de observação diagnóstica do autismo e escala de Mullen de aprendizagem precoce, para dimensionar a gravidade do TEA e encontrar perfil do autismo. Nessa pesquisa, foi visto que autistas não-verbais apresentam déficit mais acentuado nos

domínios de comunicação e autonomia, enquanto os autistas verbais demonstram deficiência mais importante nas áreas de comunicação e socialização, esse resultado foi correlacionado com os achados nos demais questionários.

A presente pesquisa tem o intuito de avaliar, através da Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II, o desenvolvimento global após o uso de extrato de cannabis rico em canabidiol em pacientes com TEA. Analisando, por meio de comparação com o grupo controle e dos dados colhidos antes do uso do extrato de cannabis, o desenvolvimento na comunicação, autonomia, socialização e função motora das crianças inseridas na pesquisa, além de avaliar o comportamento desajustado.

METODOLOGIA

DELINEAMENTO DA PESQUISA

Essa pesquisa trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, que visa avaliar o desenvolvimento de crianças com TEA após o uso de um extrato de cannabis rico em canabidiol. Ela faz parte de um projeto de pesquisa "guarda-chuva", envolvendo duas teses de doutorado e dois trabalhos de conclusão de curso. Esse estudo clínico está de acordo com a resolução RDC n° 9 de 2015 da ANVISA, que dispõe sobre regulamento para realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB).

POPULAÇÃO E AMOSTRA

Um cálculo amostral, *a priori*, feito através do software G Power para o teste de hipóteses Teste t para grupos independentes, assumindo tamanho de efeito de 0,73, baseado

nos resultados da diferença em teste de raciocínio e flexibilidade cognitiva em crianças autista que fizeram uso de Donepezil (Handen et al., 2011). Nele foram considerados o alfa de 0,05 e poder de 0.80. O cálculo mostra que seriam necessários 62 sujeitos (31 por grupo). Foram então selecionadas 64 crianças com espectro autista, de ambos os gêneros, procedentes do Estado da Paraíba, com idades entre 5 anos e 12 anos de idade incompletos.

Foram incluídas, nesta pesquisa, crianças de 5 anos a 12 anos incompletos (até a data da inscrição) que residam no Estado da Paraíba e apresentem o diagnóstico de TEA, independentemente de possuir nível de comprometimento leve, moderado ou grave, cujos responsáveis assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A). Foram excluídas as crianças que apresentem comorbidades, como, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças autoimunes, epilepsia e que tenham feito uso de algum produto à base de *cannabis*, nos últimos 02 meses antes de iniciar a pesquisa.

INSTRUMENTOS

Foram utilizados 3 questionários, além de uma avaliação subjetiva aplicada aos responsáveis: questionário sociodemográfico, Childhood Autism Rating Scale (CARS) e Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II.

Entrevista de Anamnese – Realizada pelo psiquiatra da equipe com o objetivo de complementar informações colhidas no questionário sociodemográfico, envolvendo questões sobre desenvolvimento psicomotor, aquisição de linguagem, exames realizados, rotina diária,

Questionário Sociodemográfico - Foi elaborado pelos próprios pesquisadores e preenchido pelos pais ou responsáveis, com o objetivo de coletar os dados sócio-demográficos, incluindo: gênero, idade, nível de escolaridade, naturalidade, procedência, estado civil dos pais, ocupação, renda familiar, ocupação dos pais, quantidade de filhos e os dados necessários para controle das variáveis.

Childhood Autism Rating Scale- CARS (Pereira, Riesgo, & Wagner, 2008). A escala CARS é preenchida pelos pais/cuidadores, professor da criança e pelo avaliador. A CARS auxilia no diagnóstico do autismo e possui capacidade de diferenciar o grau de comprometimento dos sintomas. Pode ser aplicada em crianças acima de dois anos de idade. Possui 15 itens que rastreiam 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. O último item refere-se à análise de impressões gerais. Em cada domínio, o respondente marca o item que melhor se assemelha ao comportamento da criança. Os itens variam de 1 (dentro dos limites da normalidade) a 4 (sintomas autistas graves). De acordo com o manual da CARS, o autismo é caracterizado por um resultado a partir de 30 pontos, em uma escala que varia de 15 a 60 pontos, sendo que 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.

Escala de Comportamento Adaptativo Vineland II (Sparrow, Cicchetti & Balla, 2005) versão portuguesa- Trata-se de uma escala que avalia o comportamento adaptativo do nascimento aos 90 anos de idade. Foi escolhido como instrumento a escala de Vineland II, dado que a versão da Escala de Comportamento Adaptativo Vineland III, no momento da pesquisa, ainda não tinha sido adaptada e lançada no Brasil, dessa forma não se encontrava disponível para sua utilização. A Vineland II é aplicada através de entrevista semiestruturada e é 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 fina) 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. Como o comportamento adaptativo é uma área de grande importância para os indivíduos com TEA, sendo necessária sua avaliação.

Avaliação subjetiva da Melhora – Realizada com os responsáveis, ao final da pesquisa, questionando se houve percepção de alguma melhora geral dos sintomas da criança. Tendo com opções de resposta: “não”, “tenho dúvidas” ou “sim”.

PRODUTO À BASE DE CANNABIS

Foi empregado, nesse ensaio clínico, extrato de Cannabis rico em CBD na concentração de 0,5%. Com o intuito de garantir as mesmas características fitoquímicas e farmacobotânicas durante a produção do extrato, todos os frascos utilizados eram derivados do mesmo lote. A Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE) forneceu o produto de forma voluntária. Para garantir que não houvesse qualquer interrupção no tratamento das crianças, foi elaborado um cronograma para a pesquisa.

O produto placebo foi fabricado com a mesma base do extrato de Cannabis, desse modo, apresentava a mesma consistência, odor, coloração e demais características organolépticas, impedindo a diferenciação entre ambos pelos pacientes e pela equipe de profissionais envolvida. Foram inferidos apenas os nomes das crianças nos rótulos dos frascos.

O extrato de Cannabis utilizado nessa pesquisa apresentava uma quantidade de canabinoides total de 341,4 mg/g, sendo deste total 28,9% CBD. Apresentando extrato na proporção 9:1 CBD:THC.

PROCEDIMENTOS

Após o recrutamento, foi realizada randomização das 64 crianças selecionadas. 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. Todos os pesquisadores da pesquisa, que eram da área da saúde e tiveram contato direto com os pacientes, estavam cegos para o tratamento fornecido, exceto o estudante de farmácia, que foi o responsável por entregar os frascos mensalmente a cada paciente, e o segredo da lista de randomização só foi revelado, após término da pesquisa.

Contudo, houve a desistência de 4 participantes após a randomização, sendo três do grupo placebo (controle) e um do grupo Cannabis (intervenção). Dessa forma, a pesquisa contou com um total de 60 participantes para o estudo.

COLETA DE DADOS

O questionário sociodemográfico foi realizado de forma online antes do início da pesquisa em conjunto com a assinatura do TCLE. Já a escala de CARS foi preenchida pelos pais de forma presencial durante o primeiro contato com os pesquisadores para auxiliar na avaliação do diagnóstico e do nível de gravidade do TEA de cada um dos participantes. Cada responsável respondeu à escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II duas vezes durante o estudo, referente ao período que precede o início do tratamento e ao período após os 3 meses de tratamento. A coleta dos dados foi iniciada a

partir de janeiro de 2020 e se encerrou no início de maio de 2020. Foi realizado com o principal cuidador da criança em uma sala, individualmente, de modo que apenas o pesquisador e o paciente estivessem presentes. Essa coleta de dados aconteceu no consultório da neuropsicóloga Wandersonia, no prédio Ecomedical em João Pessoa, e por ligação para aqueles que não puderam ser realizados presencialmente.

TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados colhidos, através dos questionários aplicados, foram tabulados sobre uma estrutura previamente programada, através do Microsoft Excel 2007. Para a análise estatística foi utilizado o programa *StatisticalPackage for the Social Sciences* (SPSS®), versão 21.0. Os dados qualitativos, como características sociodemográficas, foram demonstrados em percentual, e os quantitativos foram dispostos na forma de mediana, caso seja distribuição não normal, e de média se distribuição normal. O nível de significância para toda a análise foi de 5%. Como os pressupostos de normalidade, homocedasticidade e independência dos erros, tiveram 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. Comparou-se, assim, os resultados dos grupos Cannabis e controle através do teste *Mann Whitney*. A comparação entre os tempos antes e depois do período de tratamento dentro de cada grupo foi feita através do teste de *Wilcoxon* para amostras dependentes.

ASPECTOS ÉTICOS

Essa pesquisa foi submetida à Plataforma Brasil e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB sob o Número do CAAE 89392518.4.0000.5188 (em anexo), seguindo-se todas as recomendações de ética e pesquisa

com seres humanos (Resolução CNS 466/12), preservando-se o sigilo da identidade dos participantes, e foi cadastrado no Registo Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número 10743. Entretanto, foi necessário informar ao CEP que houve mudança no produto à base de *cannabis* a ser testado e só após a ciência do CEP a pesquisa pôde ser efetivamente iniciada.

Vale ressaltar que para o desenvolvimento desta pesquisa 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 e normas regulamentadoras de pesquisas que envolvem seres humanos, preconizando os aspectos da autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça, tudo em benefício e proteção ao paciente, à sociedade e ao Estado.

Foi garantido aos participantes da pesquisa total anonimato, sendo de livre acesso os resultados da pesquisa para os participantes, conforme estabelece a supracitada Resolução. Ao final do estudo, todos os resultados serão publicados em revistas científicas indexadas, sem qualquer interferência do laboratório financiador. Além disso, todos os participantes que quiserem adquirir produto à base de Cannabis usado na pesquisa, como benefício, podem se cadastrar na ABRACE com suas anuidades isentas para aquisição do produto. Enquanto o grupo de crianças que receberam placebo, tiveram o direito de receber gratuitamente o óleo de Cannabis rico em CBD pelo mesmo tempo que o outro grupo recebeu durante a realização da pesquisa.

RESULTADOS

Esse estudo obteve dados de 60 participantes, sendo 31 do grupo Cannabis e 29 do grupo placebo, dada a desistência de quatro indivíduos após a randomização da amostra, mas antes do início do uso do produto. Foram obtidas respostas de todos os responsáveis das

escalas aplicadas antes e depois do uso do produto, sem perda amostral. Em alguns casos, não houve possibilidade de realizar o encontro presencial, devido a pandemia, e prosseguimos com entrevistas de forma on-line.

ANÁLISE SOCIODEMOGRÁFICA

Foi realizada avaliação de características sociodemográficas para auxiliar na compreensão da situação familiar dos participantes, desse modo, foi coletado dados como: idade, gênero, escolaridade, tratamento com psicotrópicos e/ou com outros profissionais (fisioterapeuta, fonoaudiólogo, psicólogo, terapeuta ocupacional, psicopedagogo), grau do TEA, efeitos adversos com o uso do produto, percepção de mudança do desenvolvimento da criança ao longo da pesquisa (melhora subjetiva) e, por fim, foi adicionado no questionário final a percepção dos responsáveis com relação a interferência da pandemia pelo coronavírus (COVID-19) no quadro clínico da criança. Das 60 crianças participantes, 52 (86,67%) eram do gênero masculino e 8 (13,33%) do gênero feminino; com o intervalo de idade dos participantes variando entre 5 a 12 anos, com idade média de 7,68. Desses 93,34% frequentam escola e 76,67% estão matriculadas na série de acordo com a faixa etária. A idade das mães quando deram à luz ao filho variou entre 16 a 42 anos de idade, sendo 29,42 a idade média no grupo, já a idade média dos pais foi de 33,10, com variação de 20 a 48 anos. Com relação ao grau de escolaridade dos pais, foi obtido que 88,88% das mães dos participantes possuem ensino médio completo e 92,10% dos pais apresentam ensino médio completo.

Outro dado relevante adquirido através do questionário é que 65% das crianças da pesquisa possuem irmãos, sendo que 28,2% destes que possuem irmão com diagnóstico de TEA. Quanto às terapêuticas multidisciplinares, 78,33% das crianças estavam inseridas em algum tipo de tratamento, com 38,33% sendo atendida pela rede pública. Entre as modalidades terapêuticas realizadas, as mais comuns foram: fonoaudiologia 65%, terapia

ocupacional 55%, psicologia 53,33% e psicopedagogia 38,33%. A maioria das crianças fizeram mais de uma atividade terapêutica simultaneamente.

Através da classificação de gravidade de TEA pelo nível de suporte necessário para o funcionamento do indivíduo, foi obtido que 43,3% dos participantes tinham diagnóstico de TEA 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 relatar que houve distribuição proporcional dos participantes de diferentes graus em ambos os grupos.

Quanto ao uso de psicotrópicos, foi visto que 28 crianças (46,7%) começaram a pesquisa fazendo uso de algum psicotrópico, sendo desses 12 (20%) do grupo Cannabis e 16 (26,7%) do grupo placebo. Os fármacos mais relatados foram periciazinha, levomepromazina, risperidona, aripiprazol, metilfenidato, lisdexanfetamina, ácido valpróico, carbamazepina e clomipramina, entre esses, a risperidona foi a mais frequentemente utilizada (33,3%). Os efeitos colaterais mais apresentados são: ganho de peso, dislipidemia, alterações da pressão arterial secundária a resistência a insulina, fadiga, tontura, ginecomastia, entre outros, desse modo, os pacientes tratados com psicotrópicos, em especial antipsicóticos atípicos, devem realizar monitoramento laboratorial regular (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007). E apesar de ter sido solicitado que não houvesse mudança no tratamento da criança durante a pesquisa, três crianças interromperam o uso por decisão dos genitores, sendo dois do grupo Cannabis, enquanto duas crianças que não utilizavam nenhum psicotrópico no início da pesquisa, introduziram um medicamento ao longo do estudo, sendo ambos do grupo placebo.

Ao ser analisada a dose utilizada foi percebido que os participantes do grupo Cannabis usaram uma quantidade média diária de 47,42 gotas (correspondente a uma dose média de cerca de 12 mg de extrato de Cannabis rico em CBD/dia), em contrapartida o grupo placebo utilizou uma média de gotas diárias de 40,96 (correspondente a uma dose média de cerca de

10 mg de extrato de Cannabis rico em CBD/dia). Foi relatado pelos pais os seguintes efeitos adversos: tontura, insônia, cólica e ganho de peso, presentes em apenas 4 crianças do grupo Cannabis, e fadiga, diarreia, cólica e diminuição do apetite em 5 crianças do grupo placebo.

Quanto à melhora do desenvolvimento da criança percebida pelos responsáveis com relação ao tratamento durante a pesquisa, foi visto que do grupo placebo: 12 pais (41,38%) disseram que não perceberam melhora alguma, 7 (24,14%) disseram que ficaram na dúvida se houve melhora e 10 (34,48%) responderam que perceberam melhoras gerais nas crianças. Já no grupo Cannabis: 7 pais (22,58%) disseram que não perceberam melhora, 3 (9,68%) tiveram dúvidas, e 21 (67,74%) responderam que perceberam melhoras gerais no desenvolvimento do filho. De acordo com esse dado, é possível perceber que um número relevante de responsáveis relataram melhora no grupo que fez uso do óleo rico em CBD em comparação ao grupo placebo. Essa diferença foi estatisticamente significativa de acordo com o teste Qui quadrado (p=0,034). Quando questionado sobre a interferência da pandemia da COVID-19, e consequentemente o isolamento social, no desenvolvimento da criança, 38 responsáveis relataram que não percebera, interferência significativa, 5 (8,33%) consideraram que houve interferência apenas no início do lockdown e 17 pais (28,33%) relataram que houve interferência em alguma área cognitiva ou comportamental do filho. As respostas foram semelhantes entre os grupos.

ANÁLISE PELA ESCALA DE COMPORTAMENTO ADAPTATIVO DE VINELAND II

A escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II é composta por 5 áreas do desenvolvimento global de um indivíduo, sendo essas: comunicação, habilidades diárias, socialização, habilidades motoras e comportamento desajustado, assim como suas subdivisões. Os resultados observados através dessa escala demonstram que ao comparar os

dois grupos, placebo e Cannabis, não houve na maior parte dos itens diferença significativa, contudo, ambos apresentaram melhora significativa (teste de Wilcoxon) quando comparado pré e pós tratamento (ver tabela 1).

O único critério que não apresentou melhora ao longo do estudo foi o subitem social regras, tanto no grupo placebo quanto no Cannabis. Já com relação aos 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, todos esses tiveram melhora significativa demonstrada através de aumento de pontos na escala quando comparado a média pré e pós tratamento em ambos os grupos, percebido pelo teste de Wilcoxon. Quanto aos subitens de comunicação escrita e motricidade global houve resposta significativa no grupo de intervenção, quando comparado o pré e pós tratamento, enquanto não houve diferença significativa desses itens no grupo placebo. Entretanto, foi visto que houve melhora significativa quanto ao item social lazer no grupo placebo, ao mesmo tempo que não houve diferença significativa desse item no grupo Cannabis.

Tabela 1

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 = 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****	-037
	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		
Motricidade Fina	**Placebo**	22,76 (7,60)	24,55 (6,21)	**p = 0,015***	-0,32
	Cannabis	22,07 (6,06)	24,35 (5,65)	**p = 0,003****	-0,38
	Mann Whitney	p = 0,554	p = 0,841		
Motricidade Total	**Placebo**	54,66 (12,16)	58,00 (9,30)	**p = 0,025***	-0,29
	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		
Comportamento Desajustado	**Placebo**	30,21 (10,92)	25,41 (10,73)	**p = 0,001****	-0,48
	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 Cannbis= 31; n Placebo= 29

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

DISCUSSÃO

O Transtorno do Espectro Autista pode acarretar prejuízos pessoais e sociais, dado que os indivíduos com TEA possuem déficit em diversos aspectos do desenvolvimento como: comunicação, contato visual, expressão facial, comportamento, além de apresentar rigidez da rotina e interesses restritos, sendo afetado o desenvolvimento cognitivo como um todo (APA, 2014). Contudo, por não existir, atualmente, um psicofármaco com eficácia bem estabelecida e ausência de efeitos colaterais, se faz importante a busca de um medicamento eficaz para auxiliar no controle dos sintomas comórbidos, como auto/heteroagressividade, desordens do sono, ansiedade e agitação psicomotora (Masi et al., 2017). Ademais, os fitocanabinoides se tornaram uma fonte de pesquisa como alternativa terapêutica com resultados possivelmente promissores nessa área (Bou Khalil, 2012), foi então buscado avaliar sua eficácia nos pacientes com TEA através dessa pesquisa, utilizando os instrumentos sociodemográfico e

Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II, e foi possível observar que o extrato promoveu uma melhora na motricidade global e na linguagem escrita das crianças com TEA avaliadas nesse estudo.

ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Quanto ao questionário sociodemográfico, foi observado que certas características da amostra, como diferença na incidência entre os gêneros, se mantiveram de acordo com a literatura estudada. Dado que dos 60 participantes, 52 eram meninos e 8 eram meninas, apresentando uma proporção de 6,5:1; essa predominância no sexo masculino do diagnóstico de TEA é percebido desde os primeiros casos descritos (Young et al., 2018). Foi visto que 93,34% dos participantes frequentam escola, o que pode-se presumir que essas crianças possuem estímulo educacional em casa. Além da maioria dos pais apresentarem ensino superior completo, o que pode levar a ser considerado que houve uma melhor compreensão por parte dos responsáveis com relação as orientações da pesquisa.

Ademais, outro dado que se manteve em conformidade com a literatura foi a relação de crianças que possuíam um irmão que também tinha o diagnóstico de autismo (18,33%), como demonstrado na pesquisa de Hansen et al. (2019), na qual foi visto que a chance da família ter outro filho com TEA, após o diagnóstico do primeiro filho é 8,4 vezes maior que o da população em geral.

AVALIAÇÃO DA ESCALA DE COMPORTAMENTO ADAPATATIVO DE VINELAND II

A Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland II consegue avaliar o nível de desenvolvimento do indivíduo quanto as áreas de comunicação, socialização, motricidade, comportamento e autonomia, comparando com uma média esperada para determinada idade

utilizada como referência (Sparrow, Cicchetti & Balla, 2005). Foi utilizada nessa pesquisa com o objetivo de analisar a evolução dos participantes ao longo do estudo, sendo comparado o antes e depois do tratamento, além de diferenciar o grupo cannabis do grupo placebo.

O grupo cannabis apresentou melhora significativa em comparação ao grupo placebo, demonstrando a eficácia do óleo de cannabis rico em canabidiol utilizado no estudo, nos seguintes subdomínios: comunicação escrita e motricidade global. É sabido que os canabinoides, como o THC, agem em áreas de comunicação e comportamento no cérebro através dos receptores canabinoides tipo 1 (CB1) e tem relação relatada com a melhora de comportamento social (Aran et al., 2021). Já o CBD tem efeito antipsicótico e ansiolítico, dado que age como agonista de receptores de serotonina (5-HT1A) (Aran et al., 2021). Também é de conhecimento que os indivíduos com TEA possuem um estado de hiperexcitabilidade neuronal, e o uso de canabinoides podem promover a inibição a degradação da anandamida (canabinoide endógeno), estimulando desse modo a modulação sináptica (Castro et al., 2021).

Já quanto ao subitem lazer, esse apresentou melhora significativa apenas no grupo placebo em comparação com o grupo de intervenção, esse fato pode ser explicado pelo aumento de estímulos e contato com o ambiente e outras pessoas que pode ter sido mais expressivo no grupo controle, uma vez que os quesitos inseridos no domínio lazer abordam os interesses do indivíduo por outras pessoas e objetos novos, além de interesse em brincadeiras, jogos e atividades em grupo. Portanto, é possível afirmar que esse item pode ter sofrido interferência da pandemia da COVID-19, que consequentemente promoveu o isolamento social causando mudanças na dinâmica familiar, enquanto algumas crianças podem ter sido beneficiadas pelo aumento de estímulos pelos pais e familiares, outras podem ter sido mais restritas de contato e exposição social; variáveis que podem ter contribuído com tal resultado.

Quanto aos demais domínios avaliados pela escala não houve diferença significativa entre os grupos placebo e Cannabis, havendo melhora expressiva de ambos. Esse fato pode ser inferido no próprio crescimento da criança ao longo dos 3 meses de estudo, além do maior estímulo por parte dos responsáveis, que por conta do isolamento social, muitos iniciaram home office, ficando mais tempo em casa e próximo da criança.

Como houve o fechamento de escolas e locais públicos, como parques, como medida de controle da pandemia, foi constatado que crianças e adolescentes com TEA reagiram de forma mais ansiosa, estressada e angustiada, com a possível piora comportamental diante do lockdown observado em 2020 (Givigi et al., 2020). Ademais, também houve interferência das rotinas dessas crianças, assim como a interrupção de certos tratamentos, serviços terapêuticos e reabilitação, desse modo, é possível inferir que a pandemia da COVID-19 interferiu no comportamento e no desenvolvimento de jovens com TEA, com mudanças avaliadas como positivas ou negativas (Givigi et al., 2021). De acordo com Colizzi et al. (2020) a forma como as famílias lidaram com o período de crise sanitária do coronavírus correspondeu graus diferentes de dificuldades enfrentadas pelas crianças com TEA na interação e comunicação social. Com relação aos responsáveis participantes da pesquisa ao serem questionados sobre a interferência do isolamento social no comportamento da criança ao longo do estudo, a maioria de ambos os grupos (controle e Cannabis) respondeu que não percebeu mudança.

CONCLUSÃO

Nesse estudo foi possível verificar que o óleo de cannabis rico em canadibiol demonstrou melhora na motricidade global e comunicação escrita das crianças com TEA que participaram desse estudo. Outro ponto relevante é que não foi evidenciado prejuízo de nenhuma área do grupo cannabis. Contudo, deve ser considerado as limitações da pesquisa,

como a pandemia da COVID-19, e consequentemente isolamento social, que permeou a pesquisa, não foi possível avaliar de forma íntegra todos os domínios presentes na escala estudada, uma vez que houve mudança na rotina dos pacientes e dos seus cuidadores. Além disso, o número reduzido da amostra após uma perda amostral de 4 participantes, não atingindo o ponto de corte de 62 crianças como visto no cálculo realizado. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar a melhora proporcionada pelo óleo de cannabis sem fatores que interfiram na dinâmica do estudo.

REFERÊNCIAS

Association, American Psychiatric. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora.

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

Bilkei-Gorzo, A. (2012). The endocannabinoid system in normal and pathological brain. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0388

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

de Castro, A. C. D. S., Albino, G. R. A., & Lima, R. N. (2021). O uso da cannabis no transtorno do espectro autista. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*.

Colizzi, M., Sironi, E., Antonini, F., Ciceri, M. L., Bovo, C., & Zoccante, 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

Di Marzo, V., & Matias, I. (2005). Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature neuroscience*, *8*(5), 585-589. http://doi/10.1038/nn1457.

Givigi, R. C. D. N., Silva, R. S., Menezes, E. D. C., Santana, J. R. S., & Teixeira, C. M. P. (2021). Efeitos do isolamento na pandemia por COVID-19 no comportamento de crianças e adolescentes com autismo. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, *24*, 618-640.

Godoy-Matos, A. F. D., Guedes, E. P., Souza, L. L. D., & Valério, C. M. (2006). O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *50*, 390-399. http://doi/10.1590/S0004-27302006000200025

Gomes, P., Lima, L. H., Bueno, M. K., Araújo, L. A., & Souza, N. M. (2015). Autismo no Brasil, desafios familiares e estratégias de superação: revisão sistemática. *Jornal de pediatria*, *91*, 111-121. https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.009

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., ... & 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

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*, 294. https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00294

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

Lotter, V. (1967). Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social psychiatry*, *1*(4), 163-173.

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., ... & 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 Surveillance Summaries*, *70*(11), 1. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1

Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neuroscience bulletin*, *33*(2), 183-193.

Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2018). The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder: a review. *JAMA psychiatry*, *75*(5), 514-523. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4685

Palmen, A., Didden, R., & Lang, R. (2012). A systematic review of behavioral intervention research on adaptive skill building in high-functioning young adults with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *6*(2), 602-617. https://doi.org/10.1016/j. rasd.2011.10.001

Rapin, I., & TUCHMAN, R. (2009). Autismo: abordagem neurobiológica. *Rio de Janeiro: Artmed,* 1-34.

Scahill, L., McDougle, C. J., Aman, M. G., Johnson, C., Handen, B., Bearss, K., ... & Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. (2012). Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *51*(2), 136-146.

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Larsson, H., & Reichenberg, A. (2017). The heritability of autism spectrum disorder. *Jama*, *318*(12), 1182-1184. https://doi.org/10.1001/jama.2017.12141

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2007) Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline.

Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Balla, D. A. (2005). *Vineland adaptive behavior scales Vineland-II: Survey forms manual*. Minneapolis, MN: Pearson

Yang, S., Paynter, J. M., & Gilmore, L. (2016). Vineland adaptive behavior scales: II profile of young children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, *46*(1), 64-73.

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

Zamberletti, E., Gabaglio, M., & Parolaro, D. (2017). The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: insights from animal models. *International journal of molecular sciences*, *18*(9), 1916.