

EFEITOS DO CANABIDIOL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS EM HUMANOS

BACK, Larissa¹
BERTOLDO, Kathelen Luana Nunes²
OTT, Felipe Ian³
FRUET, Thomas Kehrwald⁴
CLIVATI, Marta Regina⁵
MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata Madureira⁶

RESUMO

Buscou-se realizar uma metanálise para analisar como o meio científico verifica a eficácia e a segurança do uso do CBD no tratamento de crianças com TEA, sintetizando os resultados de estudos clínicos existentes a fim de fornecer evidências sobre os efeitos do CBD nos sintomas comportamentais e sociais, bem como sobre os efeitos colaterais associados à sua utilização. Utilizou-se o método estatístico correlacional, a pesquisa quantitativa de natureza aplicada e levantamento bibliográfico com metanálise e abordagem hipotético-dedutiva. A metanálise narrativa incluiu 11 estudos que avaliaram o uso do CBD em pacientes com TEA. Os resultados evidenciaram que o CBD promoveu melhora significativa em diversos domínios comportamentais, com destaque para a redução da ansiedade, diminuição de comportamentos repetitivos e melhora na interação social. Em alguns casos, também foi observada melhora subjetiva da qualidade do sono. A maioria dos estudos relatou efeitos adversos leves e transitórios, como sonolência, alterações gastrointestinais e irritabilidade, sem ocorrência de eventos graves. Conclui-se que o CBD apresenta um perfil de segurança favorável e potencial eficácia no tratamento adjuvante de sintomas comportamentais em crianças e adolescentes com TEA. No entanto, reforça-se a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e controlados, com padronização de dose, formulação e tempo de uso, a fim de validar sua aplicação terapêutica de forma segura e eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol. Transtorno do Espectro Autista. Efeitos do Canabidiol. Terapia Adjuvante.

EFFECTS OF CANNABIDIOL ON AUTISM SPECTRUM DISORDER: A META-ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS IN HUMANS

ABSTRACT

This study aimed to conduct a meta-analysis to examine how the scientific community assesses the efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in the treatment of children with Autism Spectrum Disorder (ASD), synthesizing the results of existing clinical studies to provide evidence on the effects of CBD on behavioral and social symptoms, as well as associated side effects. A correlational statistical method was used, with a quantitative research approach of applied nature, involving a literature review with meta-analysis and a hypothetical-deductive framework. The narrative meta-analysis included 11 studies that evaluated the use of CBD in patients with ASD. The results indicated that CBD led to significant improvements in several behavioral domains, particularly in reducing anxiety, decreasing repetitive behaviors, and enhancing social interaction. In some cases, subjective improvements in sleep quality were also reported. Most studies documented mild and transient adverse effects, such as drowsiness, gastrointestinal disturbances, and irritability, with no reports of severe events. It is concluded that CBD presents a favorable safety profile and potential efficacy as an adjuvant treatment for behavioral symptoms in children and adolescents with ASD. However, the need for more robust and controlled clinical trials is emphasized, with standardized dosing, formulation, and duration of use, to validate its therapeutic application in a safe and effective manner.

KEYWORDS: Cannabidiol, Autism Spectrum Disorder, Effects of Cannabidiol, Adjuvant Therapy.

¹Aluna do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: lback3@minha.fag.edu.br

²Aluna do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: klbertoldo@minha.fag.edu.br

³Aluno do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: fiott@minha.fag.edu.br

⁴Docente do curso de medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: thomas@fag.edu.br

⁵Neurologista Pediátrica. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. E-mail: mrclivati@hotmail.com

⁶Mestre em Desenvolvimento Regional e Agronegócio. Professor do Centro Universitário FAG. E-mail: eduardo@fag.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e na interação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades. Esses comprometimentos impactam significativamente a realização das atividades da vida diária e a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Embora os sintomas do TEA possam variar em intensidade e manifestações clínicas, a ausência de tratamentos farmacológicos eficazes para os sintomas centrais da condição representa um dos principais desafios enfrentados pela psiquiatria infantojuvenil contemporânea.

Nos últimos anos, o sistema endocanabinoide tem se destacado como uma via neurobiológica potencialmente envolvida na fisiopatologia do TEA. Esse sistema influencia diretamente quatro domínios fenotípicos relevantes do autismo (CHAKRABARTI, 2015): responsividade à recompensa social, desenvolvimento neural, regulação do ritmo circadiano e sintomas de ansiedade. Nesse contexto, o canabidiol (CBD) – um composto não psicoativo da planta *Cannabis sativa* – tem despertado crescente interesse científico por seus possíveis efeitos ansiolíticos, neuromoduladores e anti-inflamatórios, os quais podem ser relevantes para a modulação de sintomas associados ao TEA.

Apesar do aumento no número de estudos clínicos que investigam os efeitos do CBD em populações com TEA, os resultados ainda são heterogêneos e, muitas vezes, limitados por pequenos tamanhos amostrais, ausência de grupos controle ou variações nas formulações e dosagens utilizadas. Diante da inexistência de um tratamento farmacológico específico para os sintomas centrais do autismo e do potencial terapêutico do CBD, torna-se essencial consolidar e avaliar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre sua eficácia e segurança.

Neste cenário, a presente pesquisa propõe-se a realizar uma metanálise que sistematiza os achados sobre o uso do canabidiol em crianças com TEA, com o objetivo de responder à seguinte pergunta norteadora: quais são os efeitos – benéficos e/ou adversos – que o uso do canabidiol provoca em crianças diagnosticadas com TEA? Para responder a essa questão, esta investigação tem como objetivo geral: realizar uma metanálise para analisar como o meio científico verifica a eficácia e a segurança do uso do CBD no tratamento de crianças com TEA, sintetizando os resultados de estudos clínicos existentes a fim de fornecer evidências sobre os efeitos do CBD nos sintomas comportamentais e sociais, bem como sobre os efeitos colaterais associados à sua utilização. De modo específico, este estudo buscou: analisar a eficácia do CBD na redução dos sintomas comportamentais e sociais em crianças com TEA, com base nos estudos incluídos na metanálise; avaliar a segurança do uso do CBD, identificando os efeitos adversos relatados e sua gravidade comparar os efeitos do

CBD entre diferentes subgrupos clínicos, como crianças com TEA e comorbidades (epilepsia, distúrbios do sono, ansiedade etc.), quando essa informação estiver disponível nos estudos analisados; e investigar a relação entre a dosagem do CBD e os desfechos terapêuticos, verificando se doses mais elevadas estão associadas a maior eficácia clínica ou aumento da incidência de efeitos adversos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizado o método estatístico correlacional para organizar os materiais. Quanto aos procedimentos tratou-se de uma pesquisa quantitativa. Em relação à natureza, foi uma pesquisa aplicada. Considerando-se ainda que é um estudo de levantamento bibliográfico com metanálise. Já a abordagem se caracteriza como hipotético-dedutiva. A coleta de dados se deu nas bases de dados Google Acadêmico, Brazilian Journal of Health Review, PubMed e Scielo, utilizando os termos "transtorno do espectro autista", "autismo", "canabidiol", "tratamento".

Foram incluídos na metanálise estudos publicados nos últimos 15 anos, realizados com seres humanos, especificamente com indivíduos diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista (TEA), independentemente do grau de funcionamento, desde que o TEA fosse o foco principal da investigação. Os participantes poderiam ter comorbidades como ansiedade, epilepsia ou distúrbios do sono, desde que o objetivo do estudo fosse avaliar os efeitos do canabidiol (CBD) sobre os sintomas comportamentais, sociais ou clínicos associados ao TEA. Foram aceitos diferentes delineamentos metodológicos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos abertos (*open-label*), estudos observacionais com dados clínicos originais e relatos de caso acompanhados diretamente pelos autores.

Também foram incluídos estudos com indivíduos de qualquer idade, embora a busca tenha sido inicialmente centrada na população pediátrica. Foram aceitas formulações de CBD isolado, com predominância de CBD e traços mínimos de THC (até proporção 20:1), desde que a intervenção fosse baseada majoritariamente no CBD. Estudos em andamento ou com dados clínicos ainda não publicados foram incluídos apenas para descrição complementar.

Foram excluídos estudos que investigavam exclusivamente outras condições neurológicas ou psiquiátricas (como epilepsia, síndrome do X frágil ou esclerose tuberosa), mesmo que mencionassem TEA de forma secundária. Também foram excluídos estudos nos quais o TEA não era o foco principal da intervenção ou em que o CBD era utilizado em formulações com proporções elevadas de THC ou em conjunto com outros canabinoides de forma indistinta, dificultando a análise isolada do composto. Estudos que abordavam apenas mecanismos moleculares, modelos animais ou dados pré-clínicos

foram desconsiderados. Revisões sistemáticas, *scoping reviews* e estudos com amostras exclusivamente adultas foram incluídos apenas se apresentassem dados clínicos originais.

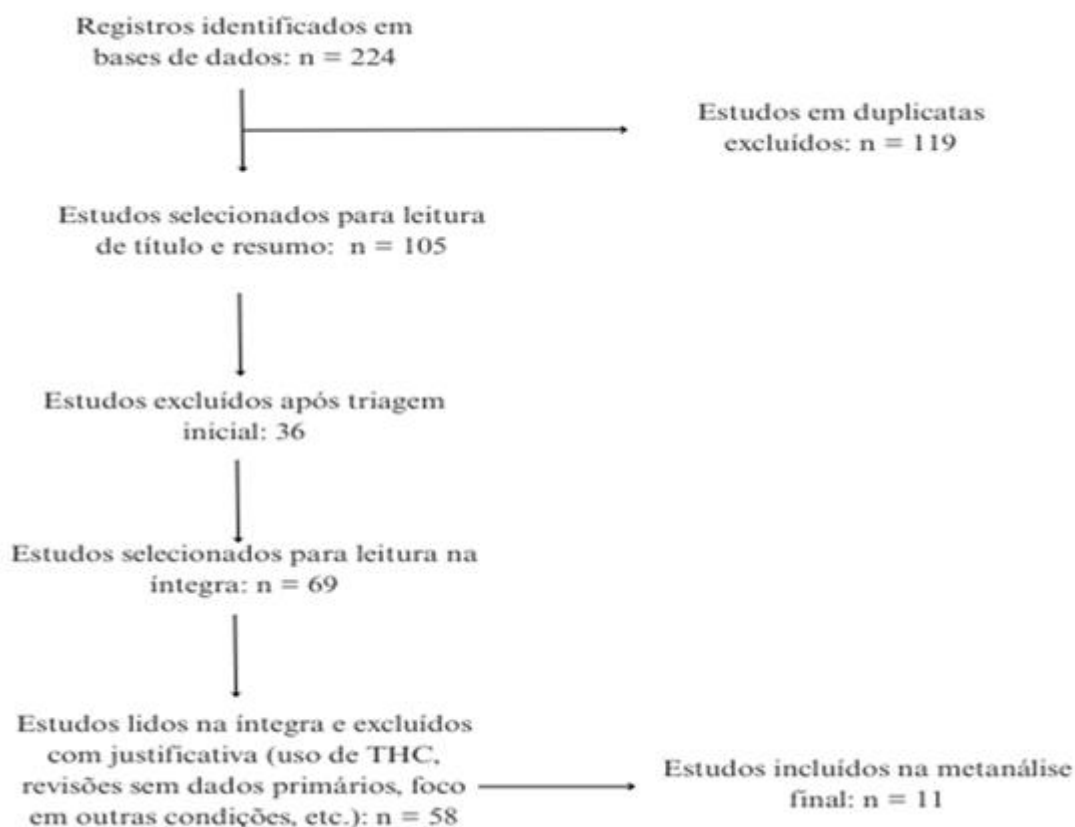
Artigos duplicados em bases distintas foram analisados uma única vez, priorizando versões indexadas em bases de maior relevância científica, como PubMed ou Cochrane. Estudos que não forneciam informações claras sobre desfechos clínicos ou que se limitavam a entrevistas ou questionários sem análise de impacto terapêutico também foram excluídos da síntese quantitativa.

Inicialmente, foi realizada uma busca bibliográfica abrangente em bases de dados científicas, utilizando descritores relacionados ao TEA e ao CBD.

Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, considerando apenas estudos originais publicados nos últimos 15 anos, que apresentassem dados clínicos sobre o uso de CBD isolado ou em formulações com teor de THC inferior a 0,3%, exclusivamente na população com diagnóstico formal de TEA.

Ao final do processo de triagem, os estudos elegíveis foram organizados conforme diagrama PRISMA, demonstrando de forma transparente as etapas de exclusão e inclusão de artigos (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de PRISMA da pesquisa.



Fonte: Organizado pelos autores.

A triagem dos títulos e resumos foi realizada por dois revisores de forma independente, com o auxílio da Plataforma Rayyan. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra e submetidos à extração padronizada de dados por meio de uma planilha estruturada, que contemplou informações sobre o delineamento dos estudos, características da amostra, intervenções utilizadas, dosagens de CBD, desfechos clínicos avaliados (como CGI-I, CSHQ, comportamentos repetitivos, interação social e ansiedade), tempo de seguimento e eventos adversos observados.

Os dados coletados foram organizados de maneira descritiva e analisados conforme os desfechos clínicos de interesse. Estudos com publicações múltiplas sobre a mesma amostra foram identificados e tratados adequadamente para evitar duplicidade. A interpretação dos resultados considerou a coerência clínica dos achados e sua relação com os mecanismos propostos do sistema endocanabinoide, respeitando os limites metodológicos dos estudos incluídos.

3. RESULTADOS

A metanálise narrativa incluiu 11 estudos que avaliaram o uso do CBD em pacientes com TEA. Os desfechos clínicos avaliados variaram entre os estudos, sendo os principais:

Qualidade do Sono: Avaliada em 5 de 11 estudos (45,5%), a qualidade do sono foi um dos desfechos mais frequentemente reportados. A maioria dos estudos observou melhora significativa nos padrões de sono, como tempo total de sono, despertares noturnos e latência para adormecer.

Ansiedade: Presente em 4 estudos (36,4%), a ansiedade foi investigada principalmente por meio de escalas parentais ou observacionais. Os dados indicam tendência à redução de sintomas ansiosos após o uso de CBD.

Hiperatividade: Avaliada em 2 estudos (18,2%), a hiperatividade foi relatada como significativamente reduzida em ambos os estudos com formulações ricas em CBD.

Interação Social: Incluída em 2 estudos (18,2%), esse desfecho apresentou melhora leve a moderada, especialmente em crianças com TEA leve a moderado.

Comunicação: Também avaliada em 2 estudos (18,2%), demonstrou melhora em expressividade verbal e responsividade social, segundo relatos dos cuidadores.

Irritabilidade: Presente em 2 estudos (18,2%), a irritabilidade foi reduzida com o uso do CBD em todos os casos reportados.

Autoagressão, Comportamentos Repetitivos e Concentração: Cada um desses desfechos foi relatado em 1 estudo (9,1%). Apesar da baixa frequência, os dados sugerem potencial benefício do CBD, principalmente em casos graves

4. DISCUSSÃO

Os resultados desta metanálise narrativa indicam que o uso de canabidiol (CBD) em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) está associado a melhorias clínicas em diversos domínios de sintomas, o que está em consonância com relatos preliminares da literatura. Estudos observacionais prévios de referência documentaram que cerca de 60% dos pacientes pediátricos com TEA apresentaram melhora nos comportamentos disruptivos e irritabilidade com preparações ricas em CBD (PEREIRA *et al.*, 2025). De forma semelhante, os estudos incluídos na presente revisão encontraram reduções significativas em sintomas comportamentais como hiperatividade, autoagressão e irritabilidade em uma proporção substancial das crianças tratadas com CBD. Por exemplo, em um dos estudos analisados, foi reportada melhora da hiperatividade em 68% dos participantes e do sono em 71% (BARCHEL *et al.*, 2019), enquanto em outro observaram melhora do sono em 80% e da comunicação em 67% dos casos analisados (BILGE; EKICI, 2021). Esses achados reforçam as evidências iniciais de eficácia do CBD em manejar sintomas comportamentais do TEA e corroboram a fundamentação teórica apresentada na introdução, a qual apontava para potenciais benefícios terapêuticos do CBD em problemas de comportamento e sintomas relacionados à ansiedade em indivíduos com TEA.

Por outro lado, quando se compara com estudos controlados, os resultados mostram-se mais heterogêneos, e por vezes modestos. Ensaio clínico randomizados recentes trouxeram evidências mistas. O extrato de cannabis rico em CBD (com razão 20:1 de CBD:THC) resultou em melhora clinicamente significativa na impressão global de mudança em comportamentos disruptivos em 49% dos participantes, comparado a 21% no grupo placebo ($p = 0,005$) (PEREIRA *et al.*, 2025). Esse mesmo estudo também demonstrou melhora significativa na interação social, medida pela pontuação total na escala Social Responsiveness Scale (SRS-2), no grupo que recebeu o extrato em comparação ao placebo ($p = 0,009$). No entanto, outros desfechos primários, como problemas comportamentais avaliados por questionário de situações domiciliares (HSQ-ASD) e o índice de estresse parental (APSI), não diferiram entre CBD e placebo, sugerindo eficácia parcial e seletiva da intervenção (BILGE; EKICI, 2021). Ademais, em um ensaio controlado focado em distúrbios do sono, não foram encontradas diferenças significativas na melhora dos parâmetros de sono entre grupos tratados com CBD (seja formulação purificada ou extrato de planta inteira) e o grupo placebo (SCHNAPP *et al.*, 2022). É notável que, nesse estudo, tanto o placebo quanto as formulações de canabinoides produziram leves melhorias no escore de sono, indicando possivelmente um efeito placebo substancial e ressaltando a necessidade de interpretações cautelosas. Em contraste, o ensaio clínico brasileiro (SILVA JUNIOR *et al.*, 2024) apresentou resultados positivos em vários sintomas-alvo:

crianças tratadas com CBD exibiram melhorias estatisticamente significativas em interação social, redução da ansiedade, diminuição da agitação psicomotora e ganhos na atenção (especialmente em casos menos graves), em comparação ao grupo controle placebo. Essas discrepâncias entre estudos sugerem que, embora haja um sinal consistente de benefício do CBD em sintomas do TEA, a magnitude e abrangência desses efeitos podem variar conforme o delineamento do estudo, as medidas de desfecho empregadas e as características da intervenção.

Do ponto de vista crítico, os achados positivos de estudos abertos e observacionais devem ser ponderados frente ao viés de expectativa e à ausência de controle placebo. Nos estudos não controlados incluídos (BARCHEL, 2019), pais e clínicos reportaram melhorias substanciais em sintomas como irritabilidade, hiperatividade, problemas de sono e comunicação social. Esses resultados otimistas espelham o entusiasmo inicial da comunidade científica e dos cuidadores quanto ao potencial terapêutico do CBD. Entretanto, quando submetidos a escrutínio em estudos placebo-controlados, os efeitos do CBD emergem de forma mais moderada. Essa diferença aponta para a influência de fatores como efeito placebo, viés dos observadores e heterogeneidade das amostras nos estudos abertos. Em suma, a análise crítica sugere que os resultados desta metanálise estão alinhados com a literatura existente ao confirmar tendências de melhora clínica com o uso de CBD, mas também evidencia que as conclusões devem ser interpretadas com cautela, considerando que a evidência de eficácia proveniente de ensaios controlados ainda é limitada e não uniforme.

As hipóteses foram, em grande medida, submetidas a teste pelos dados agregados nesta revisão, permitindo uma avaliação do grau em que foram confirmadas ou refutadas:

H1 (Redução de sintomas comportamentais comparado ao placebo): Esta hipótese foi parcialmente confirmada. Observou-se que o CBD esteve associado a redução de sintomas comportamentais relevantes do TEA, como irritabilidade e comportamentos disruptivos, em diversos estudos. Especialmente nos estudos observacionais e abertos, houve quedas pronunciadas em escalas de hiperatividade, agressividade e comportamentos repetitivos após o tratamento com CBD. Além disso, em pelo menos um ensaio controlado (SILVA JUNIOR *et al.*, 2024), o grupo CBD apresentou melhoria significativa em comparação ao placebo em sintomas comportamentais e emocionais (ansiedade e agitação). Por outro lado, resultados de ensaios robustos mostraram eficácia apenas em alguns parâmetros (p.ex., comportamento disruptivo avaliado globalmente), mas falharam em mostrar diferenças em medidas estruturadas de problemas comportamentais (HSQ-ASD) em relação ao placebo (ARAN *et al.*, 2021). Portanto, conclui-se que o uso de CBD tende a reduzir sintomas comportamentais em crianças com TEA, mas a evidência controlada ainda não é consistente para todos os aspectos comportamentais, indicando confirmação apenas parcial da H1.

H2 (Melhora na comunicação social e interação): A hipótese de que o CBD melhora a comunicação e interação social em crianças com TEA foi amplamente confirmada nos dados atuais, embora com algumas ressalvas. Vários estudos incluídos reportaram ganhos em sociabilidade e comunicação. Silva Júnior *et al.* (2024) encontraram melhora em indicadores de sociabilidade em ~61% dos participantes de seu estudo aberto, e Mazza *et al.* (2024) relataram avanços em comunicação em 67% dos casos de sua coorte retrospectiva. Importante ressaltar que evidências de ensaios controlados também sustentam essa hipótese: no estudo de Aran *et al.* (2021), houve melhora significativa na pontuação de interação social (SRS-2) com o extrato de CBD em comparação ao placebo. Silva Júnior *et al.* (2024) documentaram aumento de interação social no grupo CBD *versus* controle. Esses resultados demonstram que o CBD pode favorecer aspectos do relacionamento social em crianças com TEA, possivelmente ao atenuar sintomas que interferem na interação (como ansiedade e hiperatividade) ou por efeitos diretos em circuitos neurais sociais. Deve-se notar, porém, que a melhora em comunicação social nem sempre foi mensurada por escalas padronizadas em todos os estudos, e alguns resultados provêm de impressões clínicas ou dos cuidadores. Ainda assim, o conjunto de evidências apoia a H2, indicando que crianças com TEA em uso de CBD tendem a apresentar melhora na comunicação e interação social em comparação àquelas não expostas ao canabidiol.

H3 (Segurança e ausência de eventos adversos graves): A hipótese de que o CBD é seguro em crianças com TEA, com poucos ou nenhum efeito adverso grave, foi confirmada pelos achados da metanálise. Nenhum dos estudos incluídos relatou eventos adversos graves atribuíveis ao CBD. Ao contrário, a maior parte das pesquisas apontou apenas efeitos adversos leves a moderados, comuns e já esperados do perfil farmacológico do CBD. Os efeitos colaterais mais frequentemente notificados foram sonolência/sedação, diminuição do apetite e, ocasionalmente, sintomas gastrointestinais leves – todos em proporções variáveis, geralmente entre 10–30% dos participantes, e sem necessidade de intervenções médicas importantes. Por exemplo, um estudo reportou sonolência em 28% e redução de apetite em 25% dos pacientes no grupo CBD (extrato), porcentagens um pouco superiores às do grupo placebo, mas ainda assim sem eventos sérios (ARAN *et al.*, 2021). De modo semelhante, estudos observacionais de Barchel (2019) e Mazza *et al.* (2024) documentaram sonolência leve e alterações de apetite como os principais efeitos adversos, sem nenhuma ocorrência de eventos cardíacos, respiratórios ou neurológicos graves. Ademais, as taxas de abandono do tratamento devido a efeitos adversos foram baixas ou nulas na maioria dos estudos, sugerindo boa tolerabilidade. Assim, os dados compilados confirmam H3: o CBD, nas formulações e doses estudadas, aparenta ser seguro para uso em crianças com TEA a curto e médio prazo, não tendo sido associado a efeitos colaterais graves nas pesquisas atuais. Ressalta-se, contudo, que a segurança em longo prazo ainda requer

investigação, e que a ocorrência de sonolência e inapetência em parcela dos pacientes demanda acompanhamento clínico adequado.

H4 (Efeito mais pronunciado em subgrupos com comorbidades, como epilepsia ou ansiedade): A verificação desta hipótese mostrou-se inconclusiva na presente metanálise. Não houve, entre os estudos incluídos, análises sistemáticas enfocando subgrupos específicos de crianças com TEA e comorbidades para comparar magnitude de resposta ao CBD. Embora alguns participantes das coortes observacionais apresentassem comorbidades (por exemplo, uma porcentagem de crianças com epilepsia refratária no estudo de Aran *et al.* (2021), e níveis variáveis de sintomas de ansiedade em outros estudos), os dados extraídos não permitem afirmar com clareza que esses subgrupos tenham melhor resposta terapêutica. Houve indícios indiretos que podem ser considerados: Mazza *et al.* (2024) observaram que melhorias nos sintomas de ansiedade correlacionaram-se fortemente com reduções em comportamentos repetitivos, sugerindo que crianças com TEA que apresentavam elevada ansiedade basal tiveram benefícios notáveis nesses domínios inter-relacionados. Esse achado pode indicar que o CBD exerceria impacto mais visível em pacientes com TEA que também têm transtornos de ansiedade, apoiando parcialmente a hipótese. Além disso, a evidência robusta da eficácia do CBD em crianças com epilepsia (fora do escopo deste estudo, mas estabelecida no tratamento de síndromes epilépticas refratárias) inspira a possibilidade de benefícios adicionais em pacientes com TEA que possuem epilepsia concomitante. Contudo, nenhum estudo aqui analisado comparou diretamente a resposta entre crianças com e sem tais comorbidades. Portanto, no estado atual da evidência, não é possível confirmar H4; torna-se necessário o desenvolvimento de estudos futuros que estratifiquem participantes por comorbidades (ansiedade, epilepsia, déficit de atenção etc.) para avaliar se determinados subgrupos de crianças autistas se beneficiam de forma diferenciada do tratamento com CBD.

H5 (Variação da eficácia conforme a dose, com doses mais altas gerando maior melhora, porém mais efeitos colaterais): Os achados da metanálise não fornecem suporte conclusivo para esta hipótese, revelando uma relação dose-resposta que ainda não está claramente definida. Em teoria, pressupunha-se que doses mais elevadas de CBD pudessem produzir efeitos terapêuticos mais robustos, embora ao custo de maior incidência de eventos adversos. Na prática, os estudos incluídos usaram doses variáveis de CBD – desde esquemas de baixas doses (~1–2 mg/kg/dia) (SILVA JUNIOR *et al.*, 2024) até doses moderadas e altas (até 10–20 mg/kg/dia) (MAZZA *et al.*, 2024; FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025). Observou-se melhora clínica em diferentes faixas posológicas: por exemplo Silva Júnior *et al.* (2024) evidenciaram efeitos positivos mesmo com dose relativamente baixa (aprox. 17,5 mg/dia de CBD, ~0,5 mg/kg), enquanto Fortini, Toibaro e Caraballo (2025) registraram melhorias marcantes utilizando doses escalonadas até um máximo de 25 mg/kg/dia. Não ficou

evidente, contudo, um gradiente claro em que estudos com doses maiores tivessem resultados sistematicamente superiores aos de doses menores. De fato, um dos maiores estudos, realizado por Aran *et al.* (2021), utilizou dose média em torno de 7–10 mg/kg/dia e obteve eficácia apenas parcial, ao passo que um estudo com dose bem inferior feito por Silva Júnior *et al.* (2024), alcançou melhorias significativas em vários sintomas. Esses achados sugerem que a eficácia do CBD pode depender mais de fatores individuais (sensibilidade do paciente, gravidade dos sintomas, formulação utilizada) do que linearmente da dose. No que tange aos efeitos colaterais, há indícios de aumento de frequência com doses mais altas – por exemplo, taxas de sonolência tendem a ser maiores em estudos que empregaram doses mais elevadas de CBD (20–30% de sonolência em ensaios com ~10 mg/kg contra <10% em estudos com ~3 mg/kg). Apesar disso, mesmo em doses altas, os eventos adversos permaneceram manejáveis e nenhum estudo relatou toxicidades graves. Concluimos que a hipótese H5 não foi comprovada de forma consistente: embora doses maiores possam proporcionar melhoras clínicas adicionais em alguns casos, essa relação não pôde ser confirmada universalmente, e benefícios clínicos relevantes também foram observados com doses baixas a moderadas. Esses resultados ressaltam a necessidade de abordagens personalizadas de dosagem e de estudos futuros que investiguem formalmente a curva dose-resposta do CBD no TEA, visando identificar a menor dose eficaz com o melhor perfil de segurança.

A compreensão dos mecanismos pelos quais o CBD exerce efeitos sobre os sintomas do TEA é fundamental para interpretar os resultados encontrados – inclusive a presença ou ausência de eficácia em diferentes domínios – e foi um ponto explorado na fundamentação teórica deste trabalho. Sabe-se que o sistema endocanabinoide está intimamente envolvido na neurobiologia do TEA. Estudos em modelos animais de autismo têm demonstrado disfunções endocanabinoides que contribuem para déficits sociais e comportamentais, e evidências em humanos também apontam alterações nesse sistema em indivíduos com TEA (MACDONALD; MACKENZIE, 2022). Por exemplo, crianças autistas apresentam níveis circulantes reduzidos de endocanabinoides e menor expressão do receptor canabinoide CB1 em certas regiões cerebrais, o que sugere um estado de hipoatividade endocanabinoide em pelo menos um subgrupo de pacientes (MACDONALD; MACKENZIE, 2022). Dado esse contexto, a administração de CBD pode atuar modulando o sistema endocanabinoide de forma a restaurar parte dessa deficiência funcional. Embora o CBD tenha baixa afinidade direta pelos receptores CB1 e CB2, ele inibe a recaptação e a degradação de endocanabinoides endógenos (como anandamida) e pode potencializar a sinalização canabinoide indireta. Assim, uma hipótese mecanística é que o CBD aumente o tônus endocanabinoide sináptico, amenizando desequilíbrios neuroquímicos subjacentes ao TEA e levando à melhora de sintomas como irritabilidade e hiperatividade.

Além de seus efeitos no sistema endocanabinoide, o CBD possui um perfil farmacológico multimodal que pode explicar melhorias observadas em diferentes sintomas. Por exemplo, grande parte das crianças avaliadas apresentou redução de ansiedade e melhora do sono com o uso do CBD – esses efeitos são consistentes com as propriedades ansiolíticas e sedativas leves atribuídas ao CBD, mediadas pela modulação de receptores serotoninérgicos (como 5-HT_{1A}) e receptores GABA, entre outros. A diminuição da ansiedade é particularmente relevante no TEA, pois a ansiedade exacerbada é comum e frequentemente piora comportamentos repetitivos e o funcionamento social. A correlação significativa encontrada entre a redução de sintomas ansiosos e a melhora de comportamentos de “insistência em mesmice” no estudo de David *et al.* (2024) sugere-se um mecanismo pelo qual o CBD, ao aliviar a ansiedade, pode indiretamente melhorar a flexibilidade comportamental e a interação social desses pacientes. Do ponto de vista neurobiológico, a ação do CBD como agente anti-inflamatório e modulador da glia também pode desempenhar um papel: há um crescente reconhecimento de que processos neuroinflamatórios e disfunção da glia (especialmente da micróglia) estão envolvidos na patogênese do TEA. O CBD, com suas propriedades imunomoduladoras e antioxidantes, pode reduzir neuroinflamação e o estresse oxidativo, o que em teoria contribuiria para melhorar a conectividade neuronal e a função sináptica – aspectos possivelmente refletidos em ganhos cognitivos e comportamentais sutis.

Os dados comparativos entre formulações de CBD utilizadas nos estudos fornecem pistas adicionais sobre os mecanismos de ação. Uma observação notável foi a diferença de eficácia entre preparações de CBD isolado versus extratos de planta inteira contendo múltiplos canabinoides. Em um ensaio clínico, somente o extrato full-spectrum (com CBD e quantidades traço de Δ^9 -THC e outros fitocannabinoides em proporção 20:1) demonstrou benefícios significativos sobre o placebo, ao passo que a formulação de canabinoides purificados não alcançou diferença estatística nos mesmos desfechos (ARAN *et al.*, 2021). Esse resultado levanta a possibilidade de que o chamado “efeito comitiva” (entourage effect) – interação sinérgica entre o CBD e outros compostos da planta, incluindo terpenos e pequenas quantidades de THC – potencialize a efetividade clínica. Pequenas doses de THC podem ativar diretamente receptores CB1, algo que o CBD puro não faz, e isso poderia amplificar certos efeitos terapêuticos relevantes para o TEA, como a supressão de comportamentos repetitivos e agressividade. Por outro lado, o THC, mesmo em doses baixas, pode induzir efeitos adversos (agitação, alterações de humor) em indivíduos mais sensíveis. O equilíbrio entre CBD e THC nas formulações ricas em CBD parece importante: formulações usadas em estudos israelenses (20:1 CBD:THC) e brasileiros (9:1 CBD:THC) mostraram eficácia com boa tolerabilidade, sugerindo que a presença de THC em proporção minoritária pode contribuir para resultados positivos sem comprometer a segurança. Esse dado farmacológico alinhado aos achados clínicos reforça a ideia de

que o sistema endocanabinoide completo (e não apenas o receptor CB2, por exemplo) está envolvido nos sintomas do TEA – implicando que abordagens multi-canabinoides podem ser mais efetivas do que o CBD isolado para certas crianças. Ainda assim, cabe mencionar que outros componentes da planta (p.ex., canabidivarina, terpenos como linalol ou mirceno) também presentes no extrato podem ter efeitos ansiolíticos e sedativos, auxiliando na melhora global.

Finalmente, a ausência de efeitos significativos em determinados desfechos ou estudos também pode ser compreendida à luz da farmacologia do CBD. A farmacocinética do CBD em crianças é variável, e fatores como absorção oral inconsistente e interações medicamentosas (muitas crianças com TEA usam medicações concomitantes) podem reduzir o impacto do CBD em alguns casos. Aran *et al.* (2021) apontaram a ausência de dados farmacocinéticos e a ampla faixa etária/funcional dos participantes como limitantes para detectar plenamente os efeitos do CBD. Possivelmente, alguns estudos falharam em demonstrar eficácia em certos sintomas, por exemplo, falta de melhora no HSQ-ASD (ARAN *et al.*, 2021), ou ausência de efeito sobre parâmetros objetivos de sono (SCHNAPP *et al.*, 2022), porque a dose ou formulação utilizada não modulou suficientemente os circuitos neurais relevantes, ou porque a duração do tratamento (12 semanas nesses ensaios) foi insuficiente para mudanças detectáveis em comportamentos mais enraizados. Também é plausível que o CBD seja mais eficaz em aliviar sintomas associados (ansiedade, insônia, irritabilidade) do que em alterar diretamente os déficits nucleares do TEA (como comunicação social), os quais podem depender de intervenções comportamentais combinadas. Em resumo, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos efeitos do CBD no TEA parecem envolver a modulação do sistema endocanabinoide e vias neurotransmissoras correlatas (serotoninérgica, GABAérgica), bem como redução de neuroinflamação. Essas ações farmacológicas explicam, em parte, por que observa-se melhora em ansiedade, sono e irritabilidade. Ao mesmo tempo, as limitações desses mecanismos – como a atuação indireta do CBD nos receptores canabinoides e a variabilidade individual na farmacodinâmica – podem explicar por que certos sintomas não apresentaram mudança significativa em alguns estudos.

Um desafio importante na interpretação dos resultados desta metanálise narrativa foi a marcante heterogeneidade entre os estudos incluídos. As diferenças abrangeram múltiplos aspectos, desde as características das amostras até os protocolos de intervenção e os instrumentos de avaliação, o que dificulta comparações diretas e generalizações amplas.

Os onze estudos analisados variaram de pequenas séries observacionais, com menos de 10 participantes, como o de Fleury Teixeira *et al.* (2019) até ensaios clínicos controlados de grande porte (150 participantes (ARAN *et al.*, 2021). Entre esses extremos, houve estudos abertos prospectivos com amostras moderadas, N=20 (FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025); N=65 (MAZZA *et al.*, 2024) e estudos retrospectivos, por exemplo, N=60 (ARAN *et al.*, 2021); N=33 (MAZZA *et al.*,

2024). Essa variabilidade implica diferentes níveis de evidência e potenciais vieses: estudos pequenos têm menor poder estatístico e maior suscetibilidade a resultados fortuitos, enquanto estudos sem grupo controle superestimam efeitos devido a viés de seleção e placebo. Houve também discrepâncias na população em termos de gravidade do TEA – alguns estudos focaram em crianças com TEA grave e comportamentos altamente disruptivos (e.g.) (ARAN *et al.*, 2021) ao passo que outros incluíram crianças com ampla faixa de funcionamento. Essa diferença de severidade de sintomas de base pode influenciar os resultados, já que crianças com sintomas mais acentuados talvez apresentem margem maior para melhora. Por exemplo, Fortini, Toibaro e Caraballo (2025) reportaram mudanças substanciais possivelmente porque a linha de base incluía sintomas intensos de irritabilidade e hiperatividade). Em contraste, em amostras mistas com casos leves e severos, os efeitos do CBD podem diluir-se estatisticamente ou manifestar-se apenas em subgrupos, como indicado pela observação de Silva Júnior *et al.* (2024) de que a melhora na atenção foi significativa apenas nos participantes com TEA de gravidade leve.

Outro fator de heterogeneidade foi a ausência de uniformidade nas doses de CBD administradas e na duração do acompanhamento. A dose diária de CBD variou consideravelmente – alguns estudos empregaram dosagem fixa baixa por exemplo, ~17 mg/dia (SILVA JUNIOR *et al.*, 2024), outros titulação flexível até doses altas conforme tolerado até 700 mg/dia ou ~25 mg/kg (FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025). A média de dose em estudos com extrato full-spectrum situou-se em torno de 2–5 mg/kg/dia (MAZZA *et al.*, 2024; DAVID *et al.*, 2024) ao passo que estudos com CBD puro chegaram a doses absolutas maiores para obter efeito (FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025) com CBD isolado, mediana ~360 mg/dia. Essa disparidade torna difícil identificar uma posologia ótima e pode contribuir para diferenças nos achados de eficácia e segurança. Além disso, a duração do tratamento oscilou de estudos relativamente curtos (12 semanas nos ensaios de Sschnapp *et al.* (2022) e Aran *et al.* (2021) a observacionais de longo prazo (6 meses ou mais em (Barchel (2019) e Schleider *et al.* (2024) citado na literatura etc.). Melhorias em alguns sintomas podem demandar tempo para se consolidar de fato. David *et al.* (2024) notou que os ganhos mais acentuados ocorreram nos primeiros 3 meses de tratamento, com tendência à estabilização posteriormente. Estudos de curta duração podem não capturar plenamente efeitos em domínios como interação social ou desenvolvimento da linguagem. Por outro lado, estudos mais longos enfrentam perdas de seguimento e maior probabilidade de mudanças externas (terapias concomitantes, maturação da criança), tornando a interpretação mais complexa. Essa variabilidade temporal entre estudos incluídos impede uma análise padronizada de manutenção de efeito ou surgimento de tolerância ao CBD ao longo do tempo.

Como discutido, houve estudos que empregaram CBD isolado (p.ex., Epidiolex® (MAZZA *et al.*, 2024); Convupidiol® (FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025) e outros que usaram extratos de cannabis de espectro completo com predominância de CBD e traços de THC e outros canabinoides (p.ex., óleos 20:1 CBD:THC em vários estudos israelenses e brasileiros). Essa diferença na composição do tratamento pode ter introduzido heterogeneidade nos resultados. É plausível que certos efeitos (positivos ou adversos) ocorram apenas com formulações contendo THC – por exemplo, melhoria significativa na escala social (SRS-2) foi observada com extrato rico em CBD+THC (ARAN *et al.*, 2021), mas não relatada com CBD puro; inversamente, efeitos adversos como aumento de apetite foram discretamente notados em alguns estudos com extrato, enquanto CBD isolado tendeu mais a reduzir apetite. Assim, comparar diretamente os estudos sem considerar a formulação pode levar a conclusões equivocadas. Dentro desta metanálise narrativa, buscou-se estratificar observações conforme o tipo de produto usado, mas reconhecemos que a heterogeneidade da formulação é um fator crítico que impede a generalização simples do “CBD” como uma intervenção monolítica.

Os estudos incluídos avaliaram os benefícios do CBD por meio de múltiplas escalas e métodos de aferição, o que adiciona outra camada de variabilidade. Alguns estudos concentraram-se em medidas clínicas globais – por exemplo, Clinical Global Impression (CGI) de melhoria em comportamentos disruptivos utilizada por Aran *et al.* (2021) e na análise de outros, ou entrevistas clínicas qualitativas com os pais (BARCHEL, 2019; MAZZA *et al.*, 2024). Outros estudos aplicaram escalas padronizadas de sintomas do TEA: Aberrant Behavior Checklist (ABC) para irritabilidade e hiperatividade (FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025), Childhood Autism Rating Scale (CARS) ou Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) em alguns casos para caracterizar a amostra, Social Responsiveness Scale (SRS) para habilidades sociais (ARAN *et al.*, 2021; HACOEN *et al.*, 2022) citado em literatura, Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R) para comportamentos repetitivos (MAZZA *et al.*, 2024; FORTINI; TOIBARO; CARABALLO, 2025; DAVID *et al.*, 2024), e escalas de ansiedade infantil como SCARED (MAZZA *et al.*, 2024; (DAVID *et al.*, 2024). Adicionalmente, a qualidade do sono foi medida desde questionários gerais de hábitos de sono (CSHQ) (SCHNAPP *et al.*, 2022) até perguntas diretas aos cuidadores sobre melhora do sono (BARCHEL, 2019; MAZZA *et al.*, 2024). A falta de padronização significa que cada estudo realçou facetas distintas do TEA, dificultando a agregação quantitativa. Em alguns casos, embora todos os estudos busquem avaliar “sintomas do TEA”, a definição de desfecho positivo variou: p.ex., para uns foi redução na pontuação de irritabilidade em uma escala, para outros foi a porcentagem de pacientes com relato de melhora em qualquer sintoma. Essa inconsistência metodológica gera heterogeneidade nos achados reportados e complica a síntese. Em nossa análise narrativa, optamos por sumarizar os

resultados por domínio clínico (sono, ansiedade, irritabilidade, sociabilidade etc.), mas mesmo dentro de cada domínio havia diferenças de métricas. Consequentemente, a heterogeneidade dos instrumentos de avaliação é uma limitação significativa para extrair conclusões unificadas, pois melhorias modestas podem ter sido capturadas em algumas medidas e perdidas em outras.

Por fim, vale notar a heterogeneidade geográfica e de contexto clínico dos estudos. Foram incluídas pesquisas conduzidas em países distintos (Brasil, Israel, França, Turquia, Argentina), cada qual com sistemas médicos e critérios de indicação potencialmente diferentes. A disponibilidade e procedência do CBD variaram (desde programas compassivos regulados por autoridades de saúde até uso artesanal por famílias), o que pode influenciar na adesão e no perfil dos participantes. Ademais, características demográficas (idade média variando de cerca de 6 anos em alguns estudos até 11 anos em outros; proporção de meninos variando de ~80% a ~75% conforme o estudo) e a presença de cointervenções (terapias comportamentais concomitantes, medicamentos psiquiátricos de base) nem sempre foram homogêneas ou controladas. Essa variabilidade contextual se reflete na interpretação dos achados – por exemplo, melhorias observadas em estudos israelenses com uso de extrato cannabis podem refletir, em parte, a interação com outros tratamentos comportamentais intensivos que as crianças recebiam. Embora essa metanálise tenha se esforçado para integrar os resultados de forma coerente, reconhecemos que a heterogeneidade entre os estudos é elevada. Esse fator reforça a decisão metodológica de realizar uma metanálise narrativa em vez de uma metanálise quantitativa tradicional, pois as condições para combinar estatisticamente os resultados (homogeneidade de população, intervenções e desfechos) não foram atendidas satisfatoriamente.

Além da heterogeneidade já discutida, a presente metanálise narrativa possui limitações metodológicas intrínsecas que devem ser destacadas, pois elas temperam a força das conclusões e apontam cautela na interpretação dos resultados.

Inconsistência e multiplicidade de desfechos: uma limitação central foi a inconsistência nos desfechos reportados pelos estudos incluídos. Diferentes pesquisas enfocaram diferentes sintomas e usaram escalas variadas, o que impediu a comparação direta ou a agregação quantitativa de muitos resultados. Enquanto todos os estudos visavam avaliar “efeitos do CBD no TEA”, a pluralidade de abordagens resultou em múltiplos desfechos parciais – por exemplo, alguns relataram apenas resultados globais (percentual de melhora clínica geral), outros forneciam mudanças médias em escores de escalas específicas, e outros destacavam apenas um sintoma principal (como sono ou ansiedade). Essa falta de padronização levou a que a metanálise adotasse um caráter narrativo-descritivo. Embora essa abordagem nos permita sumarizar tendências gerais, ela não produz uma estimativa numérica combinada do efeito do CBD. Consequentemente, não podemos apresentar, por exemplo, um tamanho de efeito único para “melhora de irritabilidade pelo CBD” com base em todos os estudos –

tivemos que descrever individualmente ou por subgrupo. Essa é uma limitação significativa, pois limita a precisão das conclusões e a capacidade de se realizar análises estatísticas de inconsistência (I²) ou viés de publicação típicas de metanálises quantitativas.

Qualidade metodológica variável dos estudos primários: Os estudos incluídos variaram em rigor metodológico, e muitos deles apresentam limitações que influenciam a confiabilidade dos achados. Vários estudos eram abertos (sem cegamento) e não controlados, o que introduz vieses conhecidos como efeito placebo e viés do observador. Nestes estudos, a mera expectativa positiva de pais e pesquisadores em relação ao CBD pode ter influenciado os relatos de melhora. Mesmo entre os ensaios clínicos randomizados incluídos, alguns enfrentaram limitações: Aran *et al.* (2021) tiveram um desenho *cross-over* com possível efeito de período e sem dados farmacocinéticos. Silva Júnior *et al.* (2024) apesar de duplo-cego, utilizou uma medida de desfecho não padronizada e tamanho amostral relativamente pequeno para múltiplas comparações de sintomas; Schnapp *et al.* (2022) não foi dimensionado para detectar efeitos em subgrupos de diferentes idades ou níveis de gravidade. A revisão sistemática externa de Pereira *et al.* (2025) avaliou o risco de viés e apontou que alguns estudos observacionais chave como os de Aran *et al.* (2021) e Schleider *et al.* (2024) possuíam “alto risco de viés” devido a fatores de confusão e seleção de resultados positivos. Essa variação de qualidade impacta a metanálise, pois ao incluir estudos menos robustos, aumenta-se a chance de que certas evidências favoráveis ao CBD sejam, na verdade, reflexo de vieses metodológicos. Embora tenha-se descrito resultados de todos os estudos, é preciso considerar que conclusões baseadas em múltiplos estudos abertos não possuem o mesmo peso científico que aquelas baseadas em ensaios placebo-controlados. Em resumo, a evidência agregada aqui está limitada pela qualidade dos estudos subjacentes – uma parte considerável dos quais apresenta nível de evidência baixo a moderado.

Falta de padronização nas escalas e nos critérios clínicos: Como mencionado, a ausência de escalas uniformes dificultou a comparação. Adicionalmente, cada estudo muitas vezes definiu “resposta clínica” de forma diferente. Por exemplo, alguns usaram a CGI-I (Impressão Clínica Global de Melhora) considerando respondedor quem tivesse melhora “muito importante” ou “importante” – abordagem subjetiva e suscetível a variação individual. Outros definiram melhora a partir de reduções percentuais em escores de comportamentos, enquanto em outros qualquer relato parental de melhora em determinado domínio contava. A falta de um critério objetivo e comum de melhoria do TEA é uma limitação da própria literatura, que se reflete nesta metanálise. Assim, ao comparar proporções de melhora entre estudos, há o risco de estarmos comparando critérios distintos. Essa limitação metodológica reforça a natureza exploratória e qualitativa de nossa síntese, e não uma confirmação quantitativa de eficácia.

Heterogeneidade clínica e estatística não abordada quantitativamente: Nas metanálises tradicionais, técnicas estatísticas são aplicadas para quantificar a heterogeneidade (por exemplo, cálculo do I^2) e para explorar fontes da mesma (meta-regressão, análises de subgrupo). No presente trabalho, isso não foi viável devido às razões já expostas. Consequentemente, não foi possível determinar em que medida a variabilidade dos resultados se devia ao acaso ou a fatores sistemáticos (como diferenças de dose ou de delineamento). Tampouco foi feita análise formal de viés de publicação (como funnel plot ou teste de Egger), já que não houve extração de um tamanho de efeito comum. Essa impossibilidade constitui uma limitação, pois não se pode descartar que os estudos disponíveis (majoritariamente com resultados positivos) sofram de viés de publicação – isto é, pesquisas que encontraram resultados negativos ou nulos para o CBD no TEA podem não ter sido publicadas e, portanto, não foram incluídas. Essa potencial super-representação de achados positivos deve deixar o leitor alerta para uma interpretação equilibrada: os efeitos do CBD relatados podem estar superestimados na literatura atual.

Limitações inerentes de uma metanálise narrativa: Por fim, vale ressaltar que uma metanálise narrativa, embora útil para sumarizar conhecimentos dispersos, carece do rigor quantitativo e da objetividade de uma metanálise convencional. Existe maior subjetividade na forma como os resultados são agregados e interpretados pelo pesquisador. Apesar de se ter seguido as diretrizes PRISMA para seleção de estudos e extração dos dados, a síntese final envolve decisões narrativas (quais resultados enfatizar, como categorizá-los em domínios, etc.) que podem incorrer em vieses do autor. Procurou-se mitigar isso apresentando de forma transparente os principais achados de cada estudo e utilizando subtópicos correspondentes a perguntas pré-definidas (hipóteses), mas reconhece-se que diferentes autores poderiam dar ênfase ligeiramente distinta a certos achados. Em suma, as limitações metodológicas – desde a heterogeneidade e inconsistência dos estudos primários até as restrições impostas pelo formato narrativo – indicam que as conclusões deste trabalho devem ser vistas como tendências indicativas, e não como prova definitiva da eficácia do CBD no TEA. Estudos futuros mais padronizados e robustos poderão fornecer evidências de nível mais alto para confirmar ou refutar essas tendências. Os achados desta revisão têm implicações clínicas importantes, ainda que preliminares, para o manejo do TEA, e apontam direções promissoras para futuras pesquisas sobre o uso de CBD no tratamento de crianças com TEA.

Aplicações clínicas atuais: Em termos práticos, os resultados sugerem que o CBD desponta como uma opção terapêutica potencialmente benéfica para certos sintomas do TEA, notadamente irritabilidade, agressividade, hiperatividade, distúrbios do sono e ansiedade. Esses são domínios nos quais os tratamentos farmacológicos atuais são limitados ou acarretam efeitos adversos consideráveis. Por exemplo, a irritabilidade grave no TEA é tipicamente tratada com antipsicóticos (risperidona,

aripiprazol), que embora eficazes em curto prazo, podem causar ganho de peso, síndrome metabólica e efeitos neurológicos. A evidência de que o CBD pode reduzir irritabilidade e agitação com um perfil de segurança mais leve (principalmente sedação leve) é clinicamente significativa – ele sugere uma alternativa ou adjuvante terapêutico que poderia melhorar o manejo comportamental sem os efeitos colaterais dos antipsicóticos. De forma similar, problemas de sono em crianças com TEA muitas vezes requerem melatonina ou sedativos; o CBD, ao demonstrar melhorar a qualidade do sono em vários relatos parentais, pode ser considerado em situações em que a insônia coexiste com ansiedade, oferecendo ação dual ansiolítica e indutora de sono. Deve-se enfatizar, entretanto, que apesar dessas indicações encorajadoras, o uso clínico do CBD em TEA ainda se encontra em estágio inicial e não é um tratamento estabelecido. Os médicos e famílias que optarem por experimentá-lo devem fazê-lo em contextos controlados, idealmente dentro de protocolos de pesquisa ou uso compassivo acompanhado de perto, devido às incertezas remanescentes sobre eficácia de longo prazo e doses ideais.

Segurança e monitoramento: As evidências consolidadas de segurança a curto e médio prazo têm implicações positivas – indicam que, sob supervisão médica, o CBD pode ser introduzido em crianças com TEA sem expectativa de eventos adversos graves. Isso reduz a barreira para realização de ensaios clínicos mais amplos e, eventualmente, para uso clínico regulamentado. Contudo, é imperativo o monitoramento cuidadoso dos pacientes durante o uso de CBD. Recomenda-se acompanhar peso e apetite (visto que a inapetência e alterações ponderais foram detectadas em alguns estudos), além de vigilância quanto à sedação excessiva que possa interferir nas atividades diárias e terapias comportamentais da criança. Interações medicamentosas também devem ser consideradas – por exemplo, o CBD pode inibir enzimas hepáticas e elevar níveis de anticonvulsivantes ou outros medicamentos que muitas crianças com TEA tomam. Portanto, a implicação clínica é que o CBD deve ser introduzido de forma gradual e monitorada, com ajuste de dose personalizado e coleta de feedback regular dos cuidadores sobre mudança de sintomas e possíveis efeitos adversos.

Consideração das formulações na prática clínica: As diferenças de formulação observadas refletem uma implicação direta: a escolha do produto de CBD pode influenciar os resultados clínicos. Em contextos onde o CBD venha a ser prescrito, deve-se atentar se será utilizado um extrato de espectro completo ou um CBD purificado. Os achados sugerem que extratos com traços de THC podem conferir benefícios adicionais em certos casos, mas trazem também considerações legais e éticas, pois o THC é uma substância psicoativa controlada. Em países em que apenas o CBD isolado é permitido, os médicos devem ajustar as expectativas de acordo com os dados de eficácia daquela formulação e possivelmente mirar doses um pouco mais altas para compensar a ausência do efeito comitivo. Já onde há disponibilidade regulada de extratos *full-spectrum*, esses poderiam ser considerados,

especialmente em crianças com TEA severo e resistência a outras abordagens, sempre pesando risco-benefício. Uma implicação importante é a necessidade de padronização e qualidade farmacêutica: produtos artesanais ou de procedência duvidosa não devem ser recomendados, dado o risco de concentrações imprecisas e contaminantes. A experiência dos estudos de Fortini, Toibaro e Caraballo (2025) que usaram um produto farmacêutico autorizado (Convupidiol®), demonstra que mesmo formulações puras podem atingir melhorias significativas – porém, a confiabilidade do produto é crítica. Assim, clinicamente, o uso de CBD deve ser restringido a preparações de qualidade comprovada, idealmente grau farmacêutico, para garantir segurança e reprodutibilidade do tratamento.

Os resultados agregados também delineiam várias frentes de investigação que merecem aprofundamento:

Ensaio clínico controlado adicionais: Há clara necessidade de novos estudos randomizados, controlados por placebo, com amostras adequadas e delineamentos rigorosos, para confirmar a eficácia do CBD nos diversos domínios do TEA. Em especial, ensaios focados em sintomas-alvo específicos (por exemplo, um estudo dedicado a avaliar CBD para ansiedade em TEA, outro para insônia em TEA) podem esclarecer melhor em que áreas o canabidiol oferece maior benefício. Esses estudos futuros devem buscar padronizar medidas de resultado – por exemplo, adotando escalas validadas internacionalmente como ABC para irritabilidade, SRS para interação social e medindo impactos funcionais – o que permitiria meta-análises quantitativas robustas no futuro. Idealmente, também deveriam incluir múltiplos centros e populações mais amplas para melhorar a generalização dos achados.

Investigação da dose ótima e regime de administração: Como a relação dose-resposta permaneceu pouco clara, estudos exploratórios de dose (*dose-finding studies*) são recomendados. Ensaios que comparem diferentes dosagens de CBD (por exemplo, baixa vs. moderada vs. alta) poderiam determinar a menor dose eficaz e o ponto de saturação de efeito, além de caracterizar a progressão de efeitos adversos com doses crescentes. Também é relevante investigar regimes de administração – por exemplo, dose única noturna para sono vs. doses divididas ao longo do dia para modular comportamento – para verificar se a temporalidade da dose afeta os resultados em TEA. Tais estudos poderiam otimizar esquemas terapêuticos e minimizar exposição desnecessária.

Estudos sobre formulações e componentes da cannabis: Dada a importância potencial do efeito comitiva, futuras pesquisas deveriam comparar diretamente CBD isolado versus CBD + THC de baixa dose, ou até mesmo examinar o papel de outros canabinoides (como cannabigerol – CBG, ou tetrahidrocanabivarina – THCV) e terpenos na terapia do TEA. Ensaios factorial ou de múltiplos braços poderiam esclarecer se adicionar 0,2% de THC ao CBD aumenta a eficácia social, por

exemplo, ou se certas combinações são mais eficazes para sintomas específicos (ansiedade vs. hiperatividade). Além disso, estudos farmacocinéticos em crianças com TEA seriam valiosos para entender a absorção e metabolismo do CBD nessas condições, possivelmente diferenciando crianças com TEA de desenvolvimento típico, dado que distúrbios gastrointestinais e uso de outros medicamentos podem influenciar os níveis de CBD.

Identificação de subgrupos responsivos: Conforme nossa hipótese H4 não pôde ser testada plenamente, propõe-se que pesquisas futuras examinem se existem perfis de pacientes que respondem melhor ao CBD. Por exemplo, um estudo poderia estratificar os participantes entre os que têm transtorno de ansiedade comórbido e os que não têm, ou entre os que têm epilepsia associada e os que não têm, para ver se a resposta ao CBD difere em magnitude. Da mesma forma, investigar marcadores biológicos – como níveis basais de endocanabinoides, polimorfismos genéticos do sistema endocanabinoide, ou perfis inflamatórios – poderia prever quem seria um “respondedor” ao CBD. Esse tipo de medicina personalizada ajudaria a direcionar o tratamento de forma mais eficaz, evitando expor crianças pouco propensas a benefícios.

Avaliação de longo prazo e desfechos funcionais: Até o momento, virtualmente todos os estudos avaliaram efeitos do CBD no curto a médio prazo (até 6-12 meses). É imprescindível conduzir estudos de acompanhamento mais prolongado para verificar se os benefícios observados mantêm-se ao longo dos anos, se há necessidade de aumentar doses (tolerância) ou se ocorrem efeitos adversos tardios com uso crônico. Desfechos como progresso educacional, aquisição de habilidades sociais ao longo de anos e qualidade de vida familiar poderiam ser incluídos em estudos observacionais de longo prazo ou extensões de ensaios clínicos, a fim de determinar se o CBD confere vantagens significativas no desenvolvimento global de crianças com TEA. Somente com dados de longo prazo será possível posicionar o CBD no rol terapêutico de forma semelhante a outras intervenções crônicas do TEA.

Em conclusão, as evidências atuais – embora limitadas e requerendo confirmação – sinalizam que o canabidiol tem potencial terapêutico real no manejo de sintomas associados ao TEA, com um perfil de segurança favorável. As implicações clínicas encorajam estudos adicionais e uso cauteloso em contextos experimentais ou compassivos. A continuidade das pesquisas, especialmente através de ensaios clínicos rigorosos e investigações mecanísticas, esclarecerá o verdadeiro papel do CBD no tratamento do TEA. Caso as tendências positivas se confirmem, poderemos assistir à incorporação do CBD como uma valiosa ferramenta terapêutica adjunta para crianças com TEA, preenchendo lacunas onde as abordagens atuais são insuficientes – um prospecto que, sem dúvida, traria alívio e esperança a muitos pacientes e famílias afetados por esse transtorno.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente metanálise teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e a segurança do canabidiol (CBD) no tratamento de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA), com foco em desfechos comportamentais e neurobiológicos relevantes. Com base na análise de 11 estudos originais, foi possível observar que o CBD, quando administrado isoladamente ou em formulações com tetrahidrocanabinol (THC) em proporção inferior a 0,3%, apresenta efeitos terapêuticos promissores sobre sintomas nucleares e comórbidos do TEA.

Entre os principais achados, destaca-se a melhora clínica global avaliada por escalas como CGI-I, a redução de comportamentos repetitivos, a melhora na qualidade da interação social e na comunicação, bem como a diminuição significativa dos níveis de ansiedade. Ainda que os resultados em relação à qualidade do sono tenham sido mais heterogêneos, alguns estudos relataram melhora subjetiva nas rotinas do sono, especialmente em pacientes com insônia prévia.

Do ponto de vista da segurança, o CBD demonstrou um perfil de tolerabilidade favorável, com baixa incidência de efeitos adversos e, na maioria dos casos, leves e transitórios. Não foram relatados eventos graves relacionados ao uso do composto, e em alguns estudos foi possível observar a redução da necessidade de uso concomitante de antipsicóticos e outros psicofármacos.

Apesar dos resultados positivos, ressalta-se a necessidade de cautela na generalização dos dados, tendo em vista a variabilidade entre os estudos quanto ao delineamento metodológico, posologia, duração do tratamento e instrumentos utilizados para mensuração dos desfechos. Ainda são escassos os ensaios clínicos randomizados com amostras robustas e seguimento em longo prazo.

Portanto, conclui-se que o canabidiol configura-se como uma alternativa terapêutica segura e potencialmente eficaz para o manejo de sintomas comportamentais em crianças e adolescentes com TEA, especialmente nos casos refratários aos tratamentos convencionais. Estudos futuros com maior rigor metodológico são indispensáveis para consolidar o uso clínico do CBD nesta população e estabelecer protocolos padronizados de tratamento.

REFERÊNCIAS

ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H.; POLYANSKY, L.; SCHNAPP, A.; WATTAD, N. *et al.* Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Mol Autism**. v. 12, n. 6, 2021.

BARCHEL, D.; STOLAR, O.; DE-HAAN, T.; ZIV-BARAN, T.; SABAN, N.; FUCHS, D. OR.; KOREN, G.; BERKOVITCH, M. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. **Front Pharmacol**. v. 9, n. 9, p. 1521, 2019.

BILGE, S.; EKICI, B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. **J Cannabis Res.** v. 53, n. 3, 2021.

CHAKRABARTI, B.; PERSICO, A.; BATTISTA, N.; MACCARRONE, M. Endocannabinoid signaling in autism. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 837–847, 2015.

DAVID, A.; STOLAR, O.; BERKOVITCH, M.; KOHN, E.; HAZAN, A.; WAISSENGREEN, D.; GAL, E.. Effects of medical cannabis treatment for autistic children on anxiety and restricted and repetitive behaviors and interests: an open-label study. **Cannabis Cannabinoid Res.** 24, 2024.

FLEURY-TEIXEIRA, P.; CAIXETA, F. V.; DA SILVA, R. L. C.; BRASIL-NETO, J. P. MALCHER-LOPES, R. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. **Front Neurol.** v. 31, n. 10, 2019.

FORTINI, P.S.; TOIBARO, J. J.; CARABALLO, R. H. Purified cannabidiol leads to improvement of severe treatment-resistant behavioral symptoms in children with autism spectrum disorder. **Pharmacol Biochem Behav.** Apr, 2025.

HACOHEN, M.; STOLAR, O. E.; BERKOVITCH, M.; ELKANA, O.; KOHN, E.; HAZAN, A.; HEYMAN, E.; OBOL, Y.; WAISSENGREEN, D.; GAL, E.; DINSTEIN, I. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. **Transl Psychiatry.** v. 12, n. 1, p. 375, 2022.

MACDONALD, A.; MACKENZIE, R. J. What does the endocannabinoid system have to do with autism spectrum disorder? **Technology Networks;** jul, 2022 Jul.

MAZZA, J. A. S.; FERREIRA, L. S.; MARTINS-VIEIRA, A. F.; BESERRA, D. D. L.; RODRIGUES, V. A.; MALCHER-LOPES, R.; CAIXETA, F. V. Clinical and family implications of cannabidiol (CBD)-dominant full-spectrum phytocannabinoid extract in children and adolescents with moderate to severe non-syndromic autism spectrum disorder (ASD): an observational study on neurobehavioral management. **Pharmaceuticals.** v. 17, n. 6, p. 686, 2024.

PEREIRA, D. A.; CHEIDDE, L.; MEGIOLARO, M. D. R.; CAMARGO, A. E. F.; WEBER, E. T. P.; SOARES, V. G.; SILVA, A. M. P.; CHEIDDE, L.; LADEIRA JÚNIOR, P. P.; AMARAL, D. C.; TRIACA, R.; FERNANDES, M. A. N.; MIMURA, P. M. P. Efficacy and safety of cannabinoids for autism spectrum disorder: an updated systematic review. **Cureus.** v. 17, n. 3, 2025.

SCHLEIDER, L.; BAR-LEV.; MECHOULAM, R.; SABAN, N.; MEIRI, G.; NOVACK, V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. **Sci Rep.** v. 9, n. 1, 2019.

SCHNAPP, A.; HAREL, M.; CAYAM-RAND, D.; CASSUTO, H.; POLYANSKY, L.; ARAN, A. A placebo-controlled trial of cannabinoid treatment for disruptive behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: effects on sleep parameters as measured by the CSHQ. **Biomedicines.** v. 10, n. 7, 2022.

SILVA JUNIOR, E. A.; MEDEIROS, W. M. B.; DOS SANTOS, J. P. M.; DE SOUSA, J. M. M.; DA COSTA, F. B.; PONTES, K. M.; BORGES, T. C.; SEGUNDO, C. E.; DA SILVA, A. H.;

NUNES, E. L. G.; ALVES, N. T.; DA ROSA, M. D.; ALBUQUERQUE, K. L. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. **Trends Psychiatry Psychother.** v. 46, 2024.