

GOVERNO DE SERGIPE
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GRUPO DE TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO PARA
FORMULAÇÃO DE DIRETRIZES PARA A IMPLANTAÇÃO DA
POLÍTICA ESTADUAL DE CANNABIS SPP.

PROTOCOLO DE ACESSO AOS PRODUTOS
DERIVADOS DE CANNABIS SPP. PARA
TRATAMENTO DO COMPORTAMENTO
AGRESSIVO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO
DO AUTISMO NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO
ESTADO DE SERGIPE

Equipe de elaboração:

Grupo de Trabalho Técnico-científico
para formulação de diretrizes para
implantação da Política Estadual de
Cannabis spp., constituído pelo
decreto nº392 de 23 de agosto de
2023.

2024

Governo do Estado de Sergipe

FABIO MITIDIERI

Governador do Estado

JOSE MACEDO SOBRAL

Vice-governador do Estado

Secretaria de Estado da Saúde

Walter Gomes Pinheiro Jr.

Secretário de Estado da Saúde

Vinicius Vilela Dias

Secretário Executivo

PROTOCOLO DE ACESSO AOS PRODUTOS DERIVADOS DE CANNABIS
SPP. PARA TRATAMENTO DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO NA REDE PÚBLICA DE
SAÚDE DO ESTADO DE SERGIPE

1. INTRODUÇÃO

Não há a intenção de, neste protocolo, aprofundarmos sobre as peculiaridades químicas ou sobre as características farmacocinéticas dos fitocanabinoides (produtos derivados da *Cannabis sativa* sp.). Ademais, também não serão abordados todos os aspectos do tratamento do transtorno do espectro do autismo (TEA), que envolvem terapias farmacológicas e não farmacológicas. Para complementar informações não constantes deste protocolo, recomendamos as seguintes publicações:

- (a) “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” (https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf);
- (b) “Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança” (<https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/transtorno-do-espectro-autista/>).

Tais publicações citadas têm como objetivo auxiliar gestores e profissionais da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) a ampliarem o acesso e qualificarem a atenção às pessoas com TEA e suas famílias.

O objetivo deste protocolo é estabelecer o fluxo para o acesso do paciente com TEA que apresente a comorbidade de comportamento agressivo ao tratamento com derivados da *Cannabis sativa* sp dentro do SUS.

Este documento tem base e inspiração no mais atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, produzido pelo Ministério da Saúde em 2022.

1.1 CARACTERIZAÇÃO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

O TEA é um termo amplo, que engloba condições que antes eram chamadas de autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

Asperger. Tal mudança de terminologia foi consolidada na 5^a edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), com o intuito de melhorar a sensibilidade e a especificidade dos critérios para o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo e a identificação de alvos no tratamento dos prejuízos específicos observados. Além disso, o TEA é caracterizado por condições que levam a problemas no desenvolvimento da linguagem, na interação social, nos processos de comunicação e do comportamento social, sendo classificado como um transtorno do desenvolvimento, cuja apresentação variável justifica o uso do termo “espectro” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Acredita-se que há 52 milhões de casos em todo o mundo e perda de 7,7 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade devido ao TEA (BAXTER, A.J.; BRUGHA, T.S.; ERSKINE, H.E. et al, 2015). No Brasil, a estimativa projetada de prevalência é de 2 milhões de indivíduos, aplicando o percentual de uma prevalência global de 1%, como descrito no DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Com a sanção da Lei nº 13.861/2019, que obriga a inclusão de dados do TEA nos censos demográficos realizados a partir daquele ano, espera-se que os dados sobre a prevalência do TEA no Brasil se tornem mais acurados. Uma revisão sistemática internacional recente, por exemplo, relatou que a proporção de diagnóstico de TEA entre homens e mulheres consiste em 3:1 (LOOMES, R.; HULL, L.; MANDY, W.P.L., 2017) e há consenso sobre a maior prevalência entre homens. Além disso, como em outras desordens do neurodesenvolvimento, os sinais de TEA se manifestam precocemente, em geral antes da idade escolar (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; LORD, C.; ELSABBAGH, M.; BAIRD, G., et al, 2018; HYMAN, S.L.; LEVY, S.E.; MYERS, S.M., 2020). Alguns sinais e sintomas de TEA podem ser identificados entre os 6 e 18 meses de idade, mas a idade média de diagnóstico varia entre 31 e 234 meses (DANIELS, A.M.; MANDELL, D.S., 2014).

O tratamento precoce tem potencial de modificar as consequências do TEA, sobretudo, com relação ao comportamento, capacidade funcional e comunicação. Nessa perspectiva, embora não haja cura, há evidências de que intervenções implementadas antes dos quatro anos de idade, ou até mesmo antes dos dois anos, estão associadas a ganhos significativos na cognição, linguagem e comportamento. Há consenso, ainda, sobre a importância do diagnóstico precoce e implantação de políticas públicas que possam promovê-lo (CLARK, M.L.E.; VINEN, Z.; BARBARO, J. et al, 2018; DAWSON, G.; BURNER, K., 2011; McDONALD, N.M.; SENTURK, D.; SCHEFFLER, A. et al, 2020; DAWSON, G.; ROGERS, S.; MUNSON, J. et al, 2010; VIVANTI, G.; DISSANAYAKE, C.; VICTORIAN ASELCC TEAM, 2016; LANDA, R.J., 2018; BEN-ITZCHAK, E.; ZACHOR, D.A., 2007; MACDONALD, R.; PARRY-CRUWYS, D.; DUPERE, S. et al, 2014; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

AND CARE EXCELLENCE, 2011; NEW ZEALAND, 2016; DALWAI, S.; SHABINA, A.; UDANI, V. *et al.*, 2017).

O quadro clínico pode variar, tanto em relação à gravidade quanto pelas comorbidades, que podem ser classificadas em categorias amplas, tais como: deficiência intelectual, agressividade, distúrbios do sono, distúrbios alimentares e epilepsia (ELDER, J.H.; KREIDER, C.M.; BRASHER, S.N., 2017).

Aproximadamente 70% dos indivíduos com TEA preenchem critério diagnóstico para, pelo menos, outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido) e 40% apresentam outros dois transtornos mentais, principalmente ansiedade, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e Transtorno Desafiador de Oposição (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; LORD, C.; BRUGHA, T.S.; CHARMAN, T. *et al.*, 2020; STRANG, J.F.; KENWORTHY, L.; DANIOLOS, P. *et al.*, 2012; SIMONOFF, E.; PICKLES, A.; CHARMAN, T. *et al.*, 2008).

O comportamento desafiador – uma situação que engloba irritabilidade, agressão e automutilação – tem grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos com TEA, assim como da sua família e de outras pessoas de seu convívio (HILL, A.P.; ZUCKERMAN, K.E.; HAGEN, A.D. *et al.*, 2014).

Escores clinicamente relevantes para agressão na escala *Child Behaviour Checklist* foram encontrados em 22% de indivíduos com diagnóstico de TEA, com idade entre 1,5 a 5,8 anos (HARTLEY, S.L.; SIKORA, D.M.; MCCOY, R., 2008), e em 25% de indivíduos com TEA com idade entre 2 e 16,9 anos (HILL, A.P.; ZUCKERMAN, K.E.; HAGEN, A.D. *et al.*, 2014).

Para fins de dimensionamento do tratamento na fase de implantação deste protocolo, no Estado de Sergipe, foram considerados números baseados na demanda. Conforme dados levantados junto ao CASE (Centro de Atenção à Saúde de Sergipe), atualmente, 482 pacientes estão cadastrados no serviço com códigos do CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) correspondentes ao Transtorno do Espectro do Autismo. Diante disso, ao considerar os dados da literatura analisada, estes relativos a este diagnóstico (ADLER, B.A.; WINK, L.K.; EARLY, M., 2015), extrapola-se que cerca de 40% apresentariam refratariedade ao uso dos medicamentos não canabinoides disponíveis no SUS para controle do comportamento agressivo, chegando-se a um “n” de 193 pacientes. Dito isto, sugerido acréscimo de 30% de margem de segurança para que a estimativa possa alcançar pacientes que não estão em tratamento pelo SUS e as incidências posteriores de novos casos, estima-se, portanto, uma população-alvo de 250 pacientes.

2. AMPARO LEGAL

As diretrizes deste protocolo foram norteadas por legislações vigentes que implementam e regulamentam os cuidados aos pacientes portadores de

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

transtorno do espectro do autismo associado ao comportamento agressivo, visando respaldar o uso da “Cannabis Medicinal” como alternativa terapêutica para esse público-alvo.

- Portaria Conjunta Nº 7, do Ministério da Saúde, de 12 de abril de 2022, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, e que contém o conceito geral do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizada pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. Outrossim, denota a notificação obrigatória do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) decorrentes do uso de tal terapêutica e responsabiliza os gestores de todas as esferas da rede assistencial de saúde a estruturar, estabelecer fluxos para atendimentos dos indivíduos com essa demanda.
- RDC- Resolução da Diretoria Colegiada Nº 327, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 9 de dezembro de 2019, que dispõe acerca dos procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, a prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais. A referida RDC estabelece que produtos de Cannabis podem ser prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, em conformidade com os princípios de ética médica.
- Lei Estadual Nº. 9.178, de 10 de abril de 2023, alterada pela Lei Estadual Nº 9.326, de 10 de julho de 2023, que institui a “Política Estadual de Cannabis spp.” para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com foco no amparo a pacientes e associações congêneres em Sergipe. Ademais, tal dispositivo legal visa o incentivo à pesquisa de caráter multidisciplinar e à capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde. Além disso, intenciona garantir o direito humano à saúde mediante o acesso universal a tratamentos eficazes de doenças e às condições médicas com o uso da Cannabis spp.

3. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) INCLUÍDA NO PRESENTE PROTOCOLO:

- F84.0 - Autismo Infantil e/ou

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

- F84.1 - Autismo atípico e/ou
- F84.3 - Outro transtorno desintegrativo da infância e/ou
- F84.5 - Síndrome de Asperger e/ou
- F84.8 Outros transtornos globais do desenvolvimento.

**NECESSARIAMENTE ASSOCIADOS A PELO MENOS UM DOS CIDS
ABAIXO:**

- X84.9 - *Lesão autoprovocada intencionalmente* e/ou
- R45.6 - *Violência física*.

4. DIAGNÓSTICO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o TEA é caracterizado por deficiências em habilidades sociais e de comunicação, comportamentos rígidos ou repetitivos, interesses atípicos e diferenças na percepção de estímulos sensoriais (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019). Complementarmente, o DSM-5 compartimentaliza estas deficiências, a saber: **Critério A** para prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social; **Critério B** para padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades; **Critérios C** para presença das deficiências precocemente no período do desenvolvimento, porém, eles podem não estar totalmente aparentes até que exista uma demanda social para que essas habilidades sejam exercidas, ou podem ficar mascarados por possíveis estratégias de aprendizado ao longo da vida, **Critério D** para evidência de prejuízos clínicos significativos no funcionamento social, profissional e pessoal ou em outras áreas importantes da pessoa; e **Critério E** é preenchido quando os distúrbios não são bem explicados por deficiência cognitiva e intelectual ou pelo atraso global do desenvolvimento (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Transtornos de comportamento e psiquiátricos em indivíduos com TEA são prevalentes e número crescente de estudos associam TEA com irritabilidade, agressão/autoagressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo, disforia de gênero, transtornos de humor, psicose e esquizofrenia (GENOVESE; ELLERBECK, 2022). As informações relativas ao paciente podem ser colhidas através dos cuidadores, familiares ou do próprio paciente, e o diagnóstico do TEA é clínico, bem como o diagnóstico dos transtornos associados. Além disso, deve-se dar bastante atenção para potenciais diagnósticos diferenciais para maior assertividade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

5. CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES SOBRE TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

5.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

As estratégias de tratamento multidisciplinar podem variar e, não raro, são alvos de críticas. Contudo, não há dúvidas de que são capazes de mudar o prognóstico comportamental e cognitivo, além destas consistirem, ainda, no único tratamento aos sintomas nucleares dos pacientes com TEA, principalmente no tocante ao uso da ciência de análise e aprendizagem ABA (Applied Behavior Analysis) (REICHOW, B., 2011; FRIMAN, P.C., 2021; TIURA, M.; KIMA, J.; DETMERS, D. *et al*, 2017).

O objetivo maior é habilitar as pessoas com TEA, com o objetivo de estas participarem de modo ativo e independente nas atividades de vida cotidiana. Para os sintomas nucleares do TEA, são preconizadas as intervenções comportamentais e educacionais; enquanto, para controle de outros sintomas, como o comportamento agressivo, as intervenções medicamentosas frequentemente são uma opção (SCOTLAND HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2016; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2012; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2013).

5.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Inexiste tratamento medicamentoso dos sintomas nucleares do TEA (como a comunicação social ou comportamentos repetitivos). Todos os medicamentos que apresentam evidências de benefícios no TEA são direcionados ao tratamento de sintomas associados ou quanto às comorbidades, e não excluem a necessidade de manter toda terapêutica não medicamentosa que obrigatoriamente antecede ao uso de fármacos. Portanto, neste protocolo, serão apresentadas informações com um enfoque sobre tratamento medicamentoso para o controle de comportamento agressivo no TEA. (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2011; BRASIL, 2016; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2012).

6. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO TEA

6.1 ANTIPSICÓTICOS

No comportamento agressivo (autoagressão ou agressão a outras pessoas), os antipsicóticos demonstram benefício quando há baixa resposta e/ou não adesão às intervenções não medicamentosas – que, muitas vezes, esta não adesão ocorre devido à própria gravidade do comportamento agressivo (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2011; SCOTLAND HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2016; BRASIL, 2016).

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

Entre os antipsicóticos, as diretrizes clínicas internacionais recomendam o uso de risperidona ou aripiprazol como opções terapêuticas (FALLAH, M.S.; SHAIKH, M.R.; NEUPANE, B., 2019; ECUADOR, 2017; SCOTLAND, 2016; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2013). No entanto, apenas a risperidona tem aprovação em bula pela ANVISA para tratamento do comportamento agressivo do paciente com TEA, a partir dos 5 anos de idade, no território brasileiro. Há clara indicação para sintomas de agressão, autoagressão deliberada, crises de raiva, angústia e mudança rápida de humor. A risperidona é um antipsicótico atípico, que atua como antagonista dos receptores da dopamina e serotonina, neurotransmissores associados a diversas funções no cérebro, incluindo a regulação da ansiedade e comportamentos agressivos (JANSSEN-CILAG, 1993).

Segundo o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, publicado em portaria conjunta Nº 7, de 12 de abril de 2022, a indicação é para as seguintes apresentações da RISPERIDONA: solução oral de 1 mg/mL (para doses fracionadas) e comprimidos de 1, 2 e 3 mg (BRASIL, 2022).

Nessa perspectiva, uma vez que uma resposta terapêutica tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo entre eficácia e segurança. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do fármaco, mas é importante ter cautela ao prescrever risperidona concomitantemente a medicamentos que também atuam no sistema nervoso central, levodopa e agonistas dopaminérgicos (antagonismo devido ao mecanismo de ação), medicamentos com efeito hipotensor, medicamentos que prolongam o intervalo QT (como claritromicina, domperidona, ondansetron, voriconazol e outros antipsicóticos, por exemplo). Assim, tais interações não necessariamente contraindicam o uso concomitante, mas exigem maior cautela e monitoramento. O uso concomitante com induidores enzimáticos potentes como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina, pode levar à redução dos níveis séricos de risperidona enquanto inibidores potentes, como a paroxetina e o itraconazol, podem levar ao aumento das concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona – ambas as situações podem exigir ajuste de dose. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na frequência de administração, ou seja, de uma vez para duas vezes ao dia ou alteração da sua administração para o período noturno (BRASIL, 2022; JANSSEN-CILAG, 2021; JANSSEN-CILAG, 1993).

A decisão sobre a interrupção do uso da risperidona deve ser compartilhada, envolvendo paciente, profissionais da saúde, família e/ou cuidador, considerando potenciais riscos ou após o sucesso do controle da agressividade entre 6 e 12 meses após o início deste medicamento. A suspensão do tratamento com risperidona também deve ser considerada caso não ocorra adesão e/ou não ocorra resposta clinicamente significativa após 6 semanas de uso do medicamento em sua dose máxima (6mg/dia) (BRASIL,

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

2022; BRASIL, 2016; SCOTLAND, 2016; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2012). A interrupção também deve ser considerada na gestação e lactação (JANSSEN-CILAG, 2021; JANSSEN-CILAG, 1993).

Há indicação de interrupção do uso da risperidona nos casos de aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens) acompanhado de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido. Pacientes com neutropenia (contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L) devem suspender o uso de risperidona (JANSSEN-CILAG, 2021).

Uma parcela considerável desses indivíduos não responde aos tratamentos de primeira linha como a risperidona. Estudo retrospectivo detectou uma proporção significativa dos pacientes (39,5%) que preencheu os critérios de comportamento agressivo refratário a medicamentos (ADLER, B.A.; WINK, L.K.; EARLY, M. *et al*, 2015).

Atualmente, no Brasil, as recomendações técnicas publicadas em 2022 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo (PCDT) não incluem o aripiprazol no tratamento medicamentoso comportamental do TEA pela ausência de indicação em bula, apesar de ter sido evidenciado o efeito de melhora clínica bastante similar e de ter um melhor perfil de segurança na comparação com a risperidona nos principais estudos, especialmente no efeito adverso de aumento de prolactina sérica (BRASIL, 2022).

Para os pacientes diagnosticados com TEA, com idade entre 2 e 5 anos completos, e que preencham critérios clínicos de comportamento agressivo com indicação de tratamento medicamentoso, fica a critério do médico especialista assistente a prescrição de outros medicamentos sem previsão em bula (*off label*) quando em comum acordo e com termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou cuidadores. Todavia, estes outros tratamentos não entram no escopo deste protocolo, pois a autorização e a dispensação destes fármacos serão por outras vias, ou seja, fora do sistema público de saúde. Reforça-se, mais uma vez, que o principal tratamento para pacientes com TEA é o tratamento multidisciplinar não farmacológico.

6.2 CANABINOIDES

O sistema endocanabinóide parece desempenhar um papel no neurodesenvolvimento e no comportamento. Os mecanismos neurais pelos quais o canabidiol (CBD) pode influenciar o humor e o comportamento são apenas parcialmente estabelecidos, mas incluem alterações na neurotransmissão e homeostase de cálcio, atividade antioxidante e efeitos anti-inflamatórios (CAMPBELL, C.T.; PHILLIPS, M.S.; MANASCO, K., 2017). O

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

mecanismo de ação para o efeito dos fitocanabinoides no TEA pode envolver a regulação da transmissão de GABA e glutamato. O TEA é caracterizado por um desequilíbrio de excitação e inibição da sinalização gabaérgica e glutamatérgica em diferentes estruturas cerebrais. Outro mecanismo de ação pode ser através da ocitocina e vasopressina, neurotransmissores que atuam como importantes moduladores de comportamentos sociais (MEYER-LINDENBERG, A.; DOMES, G.; KIRSCH, P. *et al*, 2011; ZAMBERLETTI, E.; GABAGLIO, M.; PAROLARO, D., 2017).

O perfil de segurança dos fitocanabinoides é bastante favorável, tem aceitável tolerabilidade, encontra respaldo científico em várias publicações e não deve ser um obstáculo para uso, inclusive em população pediátrica (BAR-LEV SCHLEIDER, L.; MECHOULAM, R.; SABAN, N. *et al*, 2019; ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H. *et al*, 2021; GLOSS, D.; VICKREY, B., 2014; BILGE, S.; EKICI, B., 2021). Em recente estudo clínico duplo cego controlado com placebo, utilizando dois tipos de óleos com CBD e delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) na proporção de 20:1, um com extrato completo da planta e outro com extratos purificados, estabeleceu-se que o único efeito adverso estatisticamente significante foi a sonolência. Nenhum efeito adverso grave foi detectado e outros mais leves foram: redução do apetite, perda de peso, euforia, cansaço e ansiedade, porém, nenhum destes com significância estatística comparada ao placebo (ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H. *et al*, 2021).

Em ensaio duplo-cego randomizado controlado por placebo, que avaliou uso de canabidiol em crianças de 8 a 16 anos, com incapacidade intelectual e problemas de comportamento graves, não necessariamente com diagnóstico de TEA, concluiu-se melhoria clinicamente significativa no grupo com tratamento ativo quando comparado ao grupo placebo (EFRON, D.; FREEMAN J.L.; CRANSWICK, N. *et al*, 2021).

Ademais, um estudo israelense recente longitudinal com análise de pacientes com TEA, antes e depois da intervenção terapêutica com CBD, mostrou melhora significativa em sintomas nucleares do TEA, principalmente na comunicação social e, particularmente, naqueles com sintomas mais graves antes do tratamento ativo. Não houve, porém, melhora significativa na avaliação da cognição (HACOHEN, M.; STOLAR, O.E.; BERKOVITCH, M. *et al*, 2022). Estes achados reforçam a expectativa de melhor adesão às medidas não farmacológicas, essenciais para o tratamento dos sintomas nucleares do TEA.

Assim ao considerar o comportamento de autoagressão comórbido do TEA, quando se compara o Aripiprazol com extrato de CBD associado ao THC na proporção de 20:1, demonstrou-se melhora com ambos os tratamentos, sem inferioridade estatisticamente significante para o uso de extrato de fitocanabinoides (BARCHEL, D.; STOLAR, O.; DE-HAAN, T. *et al*, 2018).

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

Conclui-se que os fitocanabinoides tem grande potencial de melhorar sintomas de agressividade nos pacientes com transtorno do espectro do autismo, tanto em estudos clínicos (SILVA JUNIOR, E.A.; MEDEIROS, W.M.B.; TORRO, N. *et al*, 2022; BILGE, S.; EKICI, B., 2021; ALMOG, S.; AHARON-PERETZ, J.; VULFSONS S. *et al.*, 2020) bem como em estudos com modelos animais (HAM, M.T.; DE JONG, Y., 1975; van REE, J.M.; NIESINK, R.J.M.; NIR, I., 1984.). Houve também nível de evidência moderada em revisão sistemática com avaliação de recomendação pelo sistema GRADE para uso terapêutico para o comportamento agressivo no paciente com TEA (KHAN, R.; NAVEED, S.; MIAN, N. *et al*, 2020).

Ao ponderar que evidências científicas, em sua grande maioria, corroboram o uso dos canabinoides como ferramenta terapêutica de valor, avaliamos também outros aspectos relevantes como os que foram considerados por especialistas na indicação da risperidona no PCDT do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022): (a) tolerabilidade e segurança clínica, (b) boa aceitabilidade, podendo ajudar também em outros aspectos diários da vida do paciente e (c) disponibilidade no Sistema Único de Saúde favorecendo implementação. Os canabinoides preenchem estes mesmos critérios, ressalvando que este último item foi contemplado recentemente com a disponibilização dos produtos canabinoides na rede pública do SUS-Sergipe.

7. ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E DE ACOLHIMENTO PARA PACIENTES COM TEA E COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO SUS-SERGIPE

Dentre as possibilidades terapêuticas abordadas no PCDT do Ministério da Saúde, foram considerados: Risperidona, Aripiprazol e Canabinoides. Destes, para utilização no Sistema Público de Saúde, exclui-se o aripiprazol pela ausência de indicação em bula no Brasil, apesar deste medicamento ter efeito clínico similar ao da risperidona e até superior em alguns aspectos de segurança (BRASIL, 2022; FALLAH, M.S.; SHAIKH, M.R.; NEUPANE, B. *et al*, 2019).

A) Risperidona

Há claramente mais evidências nas publicações científicas favoráveis à Risperidona no tratamento do comportamento agressivo dos pacientes do espectro do autismo quando comparado com Canabinoides, por este motivo Risperidona deve ser utilizado como primeira opção. Obviamente, deve-se ressalvar condições que contraindicam seu uso, tais como: (a) idade inferior a 5 anos e (b) condições clínicas e/ou laboratoriais que justifiquem a não indicação da Risperidona (JANSSEN-CILAG, 2021; JANSSEN-CILAG, 1993).

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

B) Canabinoide

Este protocolo estabelece os derivados da cannabis spp. (Canabinoides) como segunda linha de tratamento para pacientes de TEA com comportamento agressivo, e se aplica àqueles com refratariedade após tratamentos anteriores.

Este documento corrobora a RDC 327 da ANVISA de 9 de dezembro de 2019, que estabelece em seu capítulo V, artigo 48, que ***“Os produtos de Cannabis podem ser prescritos em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, em conformidade com os princípios da ética médica”.***

8. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10):
 - F84.0 - Autismo Infantil e/ou
 - F84.1 - Autismo atípico e/ou
 - F84.3 - Outro transtorno desintegrativo da infância e/ou
 - F84.5 - Síndrome de Asperger e/ou
 - F84.8 Outros transtornos globais do desenvolvimento.

NECESSARIAMENTE ASSOCIADOS A PELO MENOS UM DOS CIDs ABAIXO:

- X84.9 - *Lesão autoprovocada intencionalmente* e/ou
 - R45.6 - *Violência física*.
-
- Pacientes com comportamento agressivo que comprovem, através de relatórios, seguimento multidisciplinar, que inclua um médico especialista do serviço de origem;
 - Idade: a partir de 5 anos completos;
 - Pacientes que já tenham se submetido a tratamento com risperidona (medicamento de primeira linha no SUS) e que tenham utilizado este medicamento como monoterapia ou associado a outros fármacos que o serviço de origem tenha optado e que constatem refratariedade terapêutica.

Casos especiais (para pacientes com comportamento agressivo no TEA):

- A inclusão dos pacientes que tenham sofrido com os efeitos adversos da risperidona, ou que apresentem contraindicação ao seu uso, será avaliada individualmente pelo NATE. Para os efeitos adversos

relacionados ao aumento de prolactina e/ou neutropenia, devem ser anexados resultados destes exames: Aumento de prolactina - nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens ou neutropenia (contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L).

9. PRÉ-REQUISITOS PARA O ACESSO

Para o acesso, o paciente deverá ser encaminhado ao Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas (NATE) pelo médico especialista e a receita médica do Canabinoide.

O serviço de referenciamento (serviço de origem) deve preencher pré-requisitos que comprovem:

- O diagnóstico de TEA e o tratamento prévio: através do preenchimento de um relatório padronizado com CID-10 (Ficha de encaminhamento/justificativa – estará disponível para impressão na página da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe na internet).
- O tempo de acompanhamento especializado dos pacientes (Relatório Escrito):
 - (a) acompanhamento de médico especialista em neurologia infantil e/ou neurologia e/ou neurocirurgia e/ou psiquiatria por pelo menos 6 meses; OU
 - (b) por quaisquer médicos habilitados ao exercício da medicina que tenham realizado, no mínimo, 2 consultas em parceria com esses especialistas citados no item anterior, através de Telemedicina, que comprovem acompanhamento por pelo menos 6 meses e haja concordância dos médicos envolvidos na indicação do tratamento com canabinoides.
- A refratariedade aos fármacos anteriormente usados (Relatório Escrito e cópia dos Questionários BPI-S preenchidos – o BPI-S estará disponível para impressão na página da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe na internet):

Nota: Para os pacientes que tenham sofrido com os efeitos adversos da risperidona, ou que apresentem contraindicação ao seu uso, será avaliada individualmente pelo NATE. Quanto os efeitos adversos relacionados ao aumento de prolactina e/ou neutropenia, os resultados destes exames devem ser anexados: Aumento de prolactina - nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens ou Neutropenia - contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L.

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

Para comprovação de refratariedade, estes serviços de origem devem adotar o questionário de mensuração do comportamento agressivo BPI-S, já devidamente validado para idioma/cultura brasileiros (BARALDI, G.S.; ROJAHN, J.; SEABRA, A.G., 2013), apresentado a seguir:

BPI (Behavior Problem Inventory)

Este instrumento de avaliação de agressão e autoagressão, desenvolvido no início de 2000 e que também se apresentou como uma medida sensível em numerosos estudos. O serviço de origem usará sua versão reduzida (BPI-S), o instrumento conta com 30 itens, com respostas de frequência graduadas entre 0 (nunca) e 4 (o tempo todo), divididos em cinco componentes (sub-escalas): I – Comportamento de autoagressão (8 itens); II – Comportamento agressivo/destrutivo (10 itens) e III – Comportamento estereotipado (12 itens). O instrumento já apresenta as sub-escalas divididas, bastando realizar os devidos somatórios em cada componente. O escore final se dará pela somatória dos itens I e II.

NOTA: O serviço de origem que acompanha o paciente deve aplicar o BPI-S nas consultas, ao menos 2 vezes em um intervalo mínimo de 3 meses, até o fim do prazo mínimo para o referenciamento do paciente pela primeira vez ao ambulatório do NATE. Aplicado no início da detecção do comportamento agressivo do paciente com TEA ou na sua primeira consulta no serviço de origem, caso o paciente já apresente este comportamento na admissão neste serviço. Para os pacientes que já fazem uso de canabinoides (cadastrados no NATE), o questionário deve continuar com aplicação de, no mínimo, uma vez a cada 6 meses, no intervalo entre as consultas do NATE.

Observação: Este escore final do BPI-S será utilizado para avaliar ajuste ou troca do tratamento medicamentoso (risperidona ou canabinoide em monoterapia ou associados a outros fármacos) e para manutenção ou suspensão do tratamento. Cada tipo de tratamento deve ser utilizado pelo prazo mínimo de 3 meses para observar resposta adequada ou refratariedade, exceto se houver indicação de descontinuação por efeito adverso previsto neste protocolo.

8. PRODUTOS E DOSAGENS

- ÓLEO DE CANABIDIOL FULL-SPECTRUM (ESPECTRO TOTAL) 30mg/mL A 50mg/mL COM THC ATÉ 0,2%;
- ÓLEO DE CANABIDIOL FULL-SPECTRUM (ESPECTRO TOTAL) 70mg/mL A 200mg/mL COM THC ATÉ 0,2%;
- CANABIDIOL 50mg /mL COM THC ATÉ 0,2%;
- CANABIDIOL 100mg /mL COM THC ATÉ 0,2%;
- CANABIDIOL ISOLADO 50mg/mL;

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

- CANABIDIOL ISOLADO 200mg/mL.

NOTA: Os produtos com espectro total da planta serão os produtos preferenciais para indicação de tratamento para os pacientes inseridos na estratégia deste protocolo, entretanto, poderá excepcionalmente ser prescrito óleos de canabidiol isolado (aqueles com < 0,2% de THC e sem outros canabinoides na sua composição) para pacientes com contraindicação ao uso de THC ou falha no tratamento com o óleo de espectro total.

A dosagem prescrita dos canabinoides, nas receitas enviadas pelo serviço de origem, deve ser baseada nas apresentações disponibilizadas pelo CASE e deve ser iniciada em doses baixas (0,5 a 1mg/Kg/dia). A prescrição e a progressão da dose dos canabinoides deverão ser pactuadas entre médicos do serviço de origem e do ambulatório de regulação do NATE, sempre que possível. Caso haja ausência de pactuação, a decisão final será tomada pelo médico assistente do ambulatório de regulação.

A dose máxima para o canabinoide será de 7,5mg/Kg/dia com dose teto de 400mg por dia por paciente (ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H. *et al*, 2021).

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

O acesso ao tratamento com canabinoides pelo SUS ocorrerá por meio do Núcleo de Acolhimento em Terapias Especializadas. Devem ser observados os critérios de inclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, enfatizando a adequação e a verificação periódica das doses prescritas dos medicamentos/produtos de saúde dispensados.

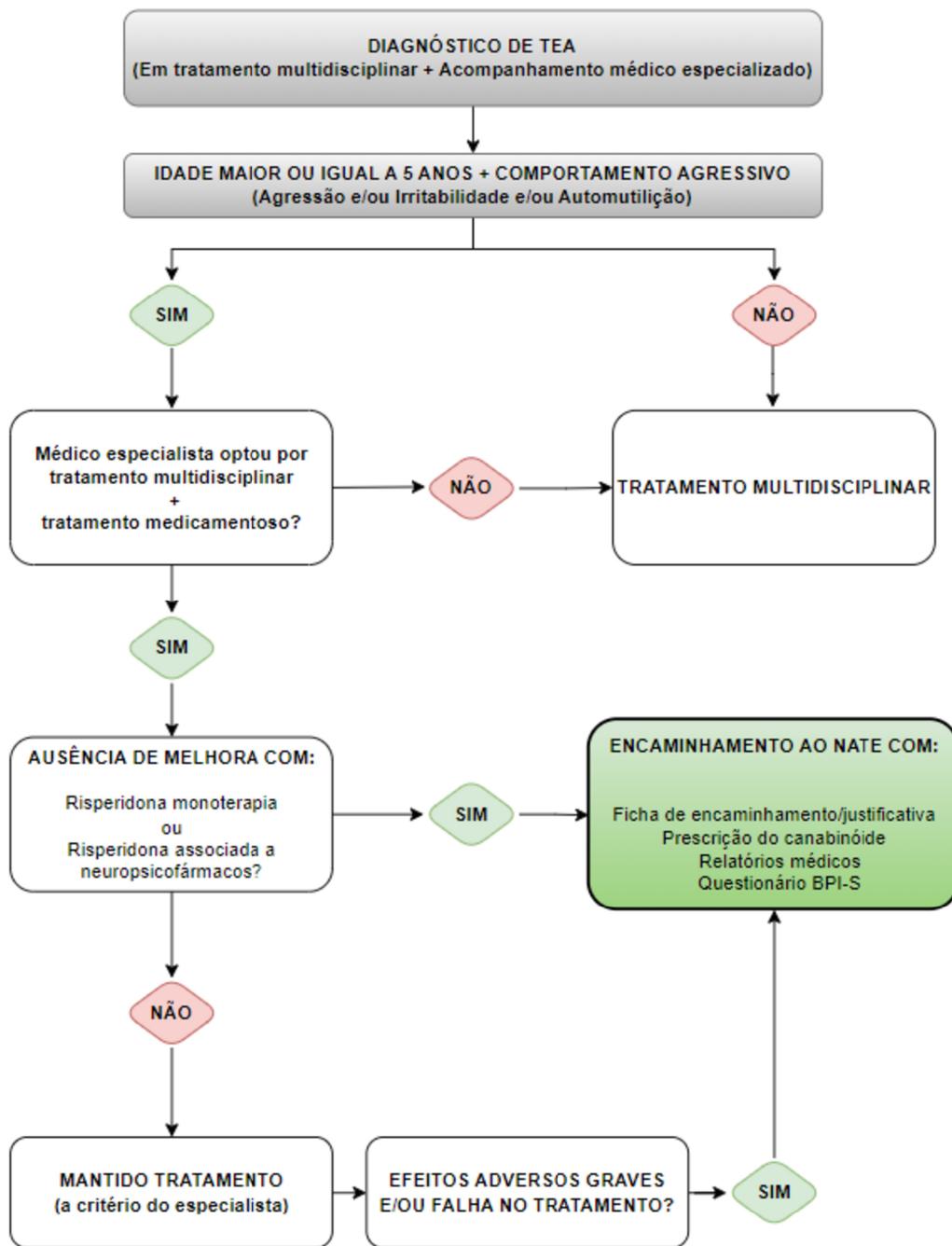
A gestão pública ficará responsável pela atualização deste documento após avaliar novas produções científicas ou por novas autorizações sanitárias de outros produtos/medicamentos, considerando o dinamismo dos temas abordados neste protocolo.

10. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora completa ou parcial nos comportamentos aberrantes que culminam com agressividade nos pacientes com TEA, desta forma melhorando o convívio com familiares e demais pessoas de sua interação. Além disso, espera-se que as técnicas de tratamento multiprofissional (tratamento não medicamentoso) tenham melhor adesão e, portanto, sejam mais efetivas.

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

11. FLUXOGRAMA DA ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO E ACOLHIMENTO NO SUS-SE



12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

O paciente ou seu representante legal devem ser informados sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

produtos preconizados neste protocolo, embasado nas informações contidas no TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (APÊNDICE A).

VERSAO PRELIMINAR

***Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5 a Edição.** 2014.

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

Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 56, **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.** Elsevier Inc.; 2017. p. 466–74.

Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, **The Lancet.** Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.

Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. Vol. 145, **Pediatrics.** NLM (Medline); 2020

Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. Vol. 18, **Autism.** SAGE Publications Ltd; 2014. p. 583–97

Clark MLE, Vinen Z, Barbaro J, Dissanayake C. School Age Outcomes of Children Diagnosed Early and Later with Autism Spectrum Disorder. **J Autism Dev Disord.** 2018;48(1):92–102.

Dawson G, Burner K. Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: A review of recent findings. Vol. 23, **Current Opinion in Pediatrics.** 2011. p. 616–20.

McDonald NM, Senturk D, Scheffler A, Brian JA, Carver LJ, Charman T, et al. Developmental Trajectories of Infants with Multiplex Family Risk for Autism: A Baby Siblings Research Consortium Study. **JAMA Neurol.** 2020;77(1):73–81.

Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The early start Denver model. **Pediatrics.** 2010;125(1).

Vivanti G, Dissanayake C, Victorian ASELCC Team. Outcome for Children Receiving the Early Start Denver Model Before and After 48 Months. **J Autism Dev Disord.** 2016 Jul;46(7):2441–9.

*Este documento é uma versão preliminar e poderá ser alterado após consulta pública.

Landa RJ. Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. Vol. 30, International Review of Psychiatry. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 25-39.

Ben-Itzchak E, Zachor DA. The effects of intellectual functioning and autism severity on outcome of early behavioral intervention for children with autism. *Res Dev Disabil.* 2007;28(3):287–303.

MacDonald R, Parry-Cruwys D, Dupere S, Ahearn W. Assessing progress and outcome of early intensive behavioral intervention for toddlers with autism. *Res Dev Disabil.* 2014;35(12):3632–44.

National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis Clinical guideline. 2011.

New Zealand. Ministries of Health and Education. Autism Spectrum Disorder Guideline (2nd edn). 2016.

Dalwai S, Shabina A, Udani V, Mundkur N, Kamath SS, Nair MKC. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics on Evaluation and Management of Autism Spectrum Disorder. *Indian Pediatr.* 2017;54:385–93).

Elder JH, Kreider CM, Brasher SN, Ansell M. Clinical impact of early diagnosis of autism on the prognosis and parentchild relationships. Vol. 10, *Psychology Research and Behavior Management*. Dove Medical Press Ltd. 2017. p. 283–92.

Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1).

Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Res Autism Spectr Disord.* 2012;6(1):406–12.

Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(8) 921–9.

Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, Kriz DJ, Duvall SW, Van Santen J, et al. Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: Prevalence and correlates in a large clinical sample. *Res Autism Spectr Disord.* 2014;8(9):1121–33.

Hartley SL, Sikora DM, McCoy R. Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. In: *Journal of Intellectual Disability Research*. 2008. p. 819–29.

Adler BA, Wink LK, Early M, et al. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: A chart review study. *Autism*. 2015 Jan 19(1) 102–6.

Organização Mundial da Saúde (OMS). CID-11: Classificação Internacional das Doenças 11^a. Revisão, 2019.

Genovese, A., Ellerbeck, K. Autism Spectrum Disorder: a Review of Behavioral and Psychiatric Challenges Across the Lifespan. *SN Compr. Clin. Med.* 2022; 4, 217.

Reichow, B. Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011, 42, 512–520.

Friman, P. C. There is no such thing as a bad boy: The circumstances view of problem behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*. 2021 54(2), 636–653

Tiura M, Kima J, et al. Predictors of longitudinal ABA treatment outcomes for children with autism: A growth curve analysis. *Research in Developmental Disabilities* 70 (2017) 185–197.

Scotland Healthcare Improvement. SIGN 145 - Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. 2016.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. 2013.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management. 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de Cuidado para a Atenção às Pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. 2016.

Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Apr;29(3):168–180.

Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Trastornos del Espectro Autista en niños y adolescentes: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. 2017.

Janssen-Cilag. Risperdal® (risperidone). Label. 1993

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. 2022.

Janssen-Cilag. Risperdal® (risperidona). Bula de Medicamento. 2021.

Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Therap.* 2017;22(3):176-185.

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

Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P. & Heinrichs, M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience.* 2011; 12, 524.

Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep.* 2019;9(1):200.

Aran A, Harel M, Cassuto H, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism* 2021; 12: 1–11.

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD009270.

Bilge S, and Ekici B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *Journal of Cannabis Research.* 2021; 3:53.

Efron D, Freeman JL, Cranswick N et al. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:436–446.

Hacohen M, Stolar OE, Berkovitch M et al. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Translational Psychiatry* (2022) 12:375

Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front Pharmacol.* 2018;9:1521

Silva Junior EA, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM, Almeida IBCM, Costa FB, Pontes KM, Nunes ELG, Rosa MD, Albuquerque KLGD. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022;44 – 1-10

Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, Hayon Y, Eisenberg E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain.* 2020 Sep;24(8):1505-1516.

Ham, M.T., De Jong, Y. Absence Of interaction between THC and CBD in Aggression, Muscle Control and Body Temperature Experiments in Mice. 1975; *Psychopharmacologia* 41, 169–74.

van Ree, J.M., Niesink, R.J.M., Nir, I. Δ 1-Tetrahydrocannabinol But Not Cannabidiol Reduces Contact and Aggressive Behavior of Rats Tested in Dyadic Encounters. 1984; *Psychopharmacology (Berl)* 84, 561–565.

Khan, R.; Naveed, S.; Mian, N.; Fida, A.; Raafey, M. A.; Aedma K. K. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res.* 2020 Jan 2;2(1):2.

Losapio MF, Silva LG, Pondé MP, Novaes CM, Santos DN dos, Argollo N, et al. Adaptação transcultural parcial da escala Aberrant Behavior Checklist (ABC), para avaliar eficácia de tratamento em pacientes com retardo mental. *Cad Saude Publica.* 2011 May;27(5):909–23

Baraldi G da S, Rojahn J, Seabra AG, Carreiro LRR, Teixeira MCTV. Translation, adaptation, and preliminary validation of the Brazilian version of the Behavior Problems Inventory (BPI-01). *Trends Psychiatry Psychother.* 2013;35(3):198–211